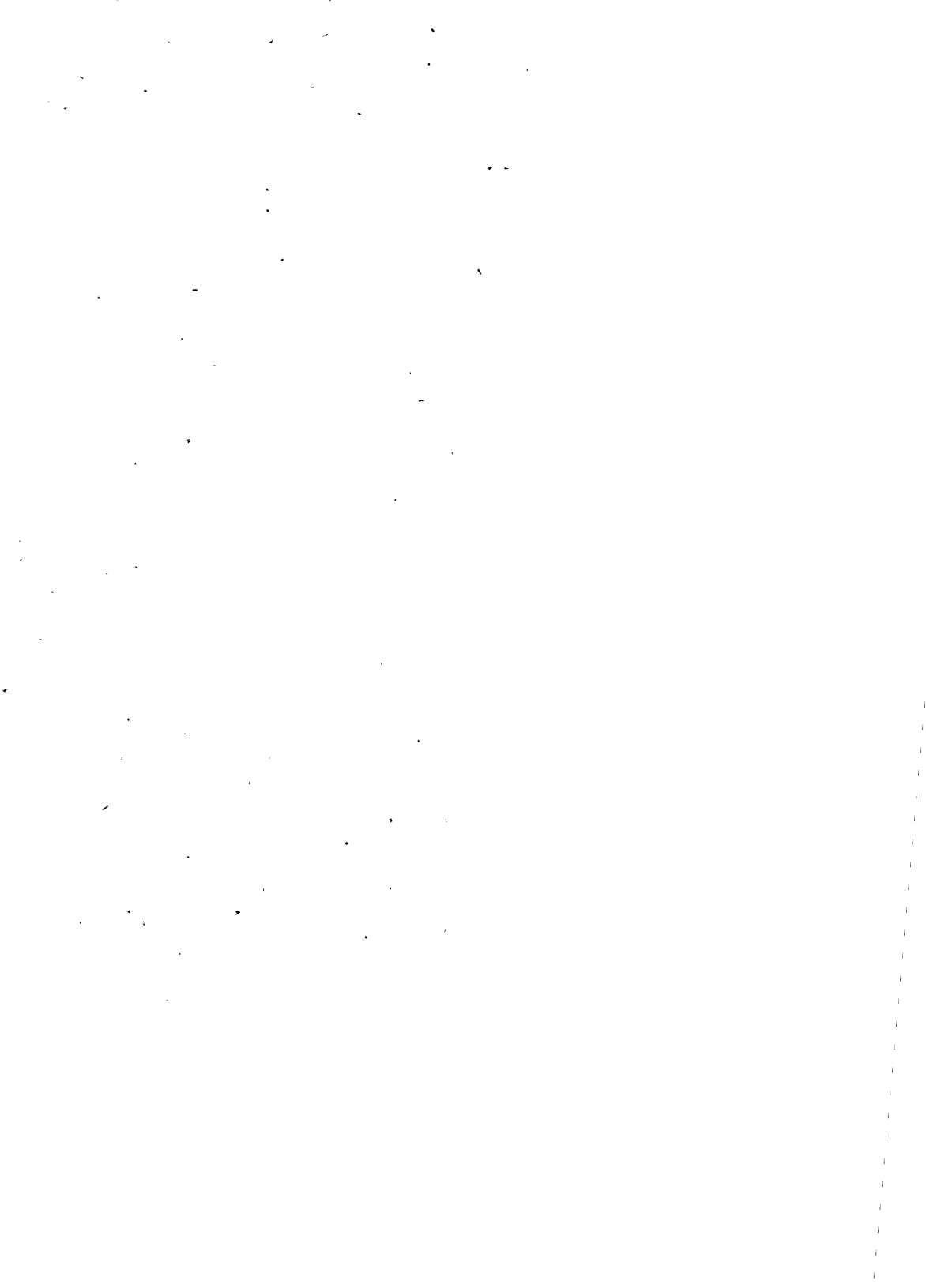


B. VARELA FUENTES - P. P. RECARTE - A. GRAÑA

A L E R G I A
E N L A
P R A C T I C A
C L I N I C A

ESPASA - CALPE, S. A.



A L E R G I A

EN LA

PRACTICA CLINICA

ALERGIA

EN LA

PRACTICA CLINICA

B. VARELA FUENTES

Profesor de Clínica de
Nutrición y Gastroenterología

P. P. RECARTE

Ayudante del Instituto de
Medicina Experimental

A. GRAÑA

Asistente de
Clínica Médica

DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE MONTEVIDEO - URUGUAY

ESPASA - CALPE S. A.

1946

Es propiedad de los autores

Queda hecho el depósito que marca
la ley N^o. 11.723

Copyright by Cía Editora Espasa-Calpe
Argentina S. A. - Buencs Aires 1945

IMPRESO EN LOS TALLERES GRAFICOS DE A. MONTEVERDE & Cía.
TREINTA Y TRES 1475 MONTEVIDEO (URUGUAY)

A la memoria del

Prof. MIGUEL C. RUBINO

COLABORADORES EN LA REDACCION DE ESTA OBRA

ENRIQUE APOLO

Médico Asistente de la Clínica Otorrinolaringológica. (Facultad de Medicina de Montevideo)

RAUL CANZANI

Jefe de la Sección Hematología del Instituto de Enfermedades Infecciosas. (Facultad de Medicina de Montevideo)

MIGUEL FIERRO VIGNOLI

Médico Jefe del Servicio de Colectividades - Asistencia y preservación anti-tuberculosa. (Ministerio de Salud Pública del Uruguay)

DINOR W. INVERNIZZI

Jefe de la Sección Sangre y Plasma del Instituto de Medicina Experimental. (Facultad de Medicina de Montevideo)

JOSE MAY

Médico Jefe de la Clínica Dermosifilopática del Hospital Maciel. (Ministerio de Salud Pública del Uruguay)

PEDRO RIVERO ARRARTE

Médico Jefe de Fisioterapia en el Instituto de Enfermedades Infecciosas (Facultad de Medicina de Montevideo)

RICARDO RIMINI

Médico Ayudante de Sala en la Colonia Sanatorial Gustavo Saint Bois. (Ministerio de Salud Pública del Uruguay)

GUILLERMO RODRÍGUEZ GUERRERO

Dermatólogo Asistente de la Clínica de Nutrición y Gastroenterología. (Facultad de Medicina de Montevideo)

ABELARDO SAENZ

Profesor de la Facultad de Medicina de Montevideo - Jefe de Servicio del Instituto Pasteur de París.

RAUL VAZ FERREIRA

Asistente del Museo de Historia Natural de Montevideo

Contribuyeron además la Quím. Farm. Srta. ELISA BALEA y los Brs. CYRO E. GIAMBRUNO, CARLOS OEHNINGER y BENIGNO VARELA RODRÍGUEZ

INTRODUCCION

En los últimos 25 años se ha dedicado preferente atención al posible mecanismo etiopatogénico alérgico de muy diversas afecciones; el número de trabajos publicados es ya muy numeroso y crece día a día con rapidez tal, que para el médico no especializado en estas cuestiones, se ha vuelto poco menos que imposible lograr una información satisfactoria y equilibrada.

La irrupción de un nuevo punto de vista interpretativo compromete a una revisión más o menos extensa de lo anteriormente aceptado, y por otra parte, ofrece a la investigación caminos vírgenes que han de llevar a la adquisición de hechos nuevos.

En Medicina esto conduce habitualmente a un cierto desorden: el péndulo oscila de un extremo al otro, los conceptos se oponen, las cuestiones se oscurecen momentáneamente. Hay en todo ello mucho de inevitable, inherente a la inmensa complejidad intrínseca de los problemas biológicos; pero hay también mucho de evitable, que debe ser evitado.

Trataremos primero de entendernos sobre lo que hay de nuevo en lo que hoy se comprende bajo la denominación de "alergia".

*Los hechos básicos fundamentales no son nuevos; han sido reconocidos, observados y descritos desde más o menos remota antigüedad, en algunos casos con una penetración y minuciosidad insuperables. Podrían citarse a este respecto las observaciones de Salter sobre el asma por inhalación de epitelios animales, o las de Blackley sobre el coriza espasmódico estacional de origen polínico. Las observaciones de estos autores constituyen al mismo título que las de Sydenham, Bright, Addison, Cadet de Gassicourt, etc., en otros terrenos, obras maestras de la "clínica", o del "espíritu clínico", es decir: de la sagacidad personal apoyada en una observación minuciosa y asociada a un extremo virtuosismo en la educación de los sentidos; *espíritus**

independientes a fuerza de excelsos, dotados de una curiosidad casi tan grande como la de un niño, y en constante alerta, supieron ellos reconocer cuadros sintomáticos, formas clínicas y agentes etiológicos, huérfanos de todo el auxilio instrumental y técnico de que hoy disponemos.

A estos hechos de antiguo observados, se agregan en el correr de breve tiempo; en primer lugar los importantes estudios de José Jadassohn y su escuela sobre la dermatitis por contacto; luego los fenómenos conexos de orden experimental, que constituyen la anafilaxis y más tarde, la creación por C. von Pirquet, del término "Alergia", al que le fué atribuído un significado muy extenso, que hoy resulta tal vez algo excesivo. Esta palabra feliz tiene la virtud de reunir a los pocos años de creada, una masa enorme de hechos, estudios y observaciones que se sistematizan rápidamente en un formidable cuerpo de doctrina. Y así se nos presenta hoy la "alergia" como una extensa y fecunda recopilación, que comprende nociones, observaciones y hechos viejos y nuevos, reunidos y reordenados en muy breve lapso de tiempo, constituyendo algo así como una brusca precipitación de conocimientos alrededor de un núcleo nuevo. Es natural que un movimiento de tal magnitud y tan rápido, haya arrastrado consigo un cierto contingente de exageraciones, actitudes simplistas y errores de diversa índole, que se han vuelto el blanco obligado de quienes sólo son capaces de actitud negativa ante las nuevas corrientes de ideas.

En este libro no se ha intentado hacer una exposición metódica y completa de los diversos sectores, muchos de ellos ya clásicos, de la Alergia. Los capítulos que lo integran se refieren exclusivamente a los temas que han sido objeto de una larga dedicación personal — en la práctica de la clínica diaria o en las investigaciones de laboratorio — de parte de sus respectivos autores.

No debe extrañar por consiguiente que algún tema de importancia dentro de esta disciplina médica no haya sido abordado en esta obra. En cambio, algunos temas no tratados particularmente en las obras clásicas de Alergia, han sido aquí objeto de un desarrollo especial, en razón de corresponder ellos a cuestiones a las que hemos prestado, nosotros o nuestros cola-

boradores, una atención constante en el ejercicio profesional o en la investigación experimental de los problemas respectivos. Nos referimos principalmente a los capítulos sobre "Alergia digestiva", "Alergia tuberculínica", "Alergia en la poradenolinfitis", "Alergia hidatídica" y a los estudios sobre Histamina, Dermatitis fitogénica, Enfermedades alérgicas de origen ocupacional, Alergia provocada por los bacilos de Koch muertos, envueltos en aceite de vaselina, etc.

Entendemos que una obra sobre "Alergia" que aspire a ser provechosa para el médico especializado en otras cuestiones y para el médico general, comporta una labor que difícilmente podría ser realizada por el alergista estricto, reducido exclusivamente a los límites de su propia disciplina. Debe ampliarse el punto de vista bastante más allá de las fronteras de la especialidad para contribuir a una conexión íntima y armónica con los esfuerzos procedentes de otros terrenos. En nuestra práctica profesional hemos sentido la necesidad de contar con la colaboración asidua del alergista, para poder completar debidamente el estudio de un numeroso contingente de enfermos; y hemos sentido que, desde el ángulo de la aplicación práctica, era igualmente necesario reunir las conclusiones de aquélla y de las restantes actividades especializadas, en un conjunto íntimamente vinculado. Es con este criterio que ha sido escrita nuestra obra, por personas que siguen en su trabajo profesional, las mencionadas directivas.

Al terminar estas líneas, deseamos testimoniar nuestro reconocimiento a los Alergistas argentinos Drs. Bozzola, Bacigaluppi y Obarrio, a quienes nos ligan largos años de estrecha amistad. El Dr. José A. Bozzola, siempre generoso de sus conocimientos y experiencia, ha sido un verdadero propulsor de los estudios sobre Alergia en Latino-América; tuvo desde el primer momento, en los Dres. Emilio Bacigaluppi y Alberto Obarrio, a dos colaboradores de elevada jerarquía, que han contribuído en gran medida al éxito de los esfuerzos comunes.

Al Prof. W. Buño, agradecemos su valiosa cooperación, al realizar los estudios histológicos correspondientes al Capítulo X (alergia nasal).

A la casa impresora, A. Monteverde y Cía., agradecemos la buena voluntad y celo con que han contribuido para lograr una esmerada impresión; en particular queremos destacar la participación que ha correspondido en ello, a los Srs. Manuel Iglesias e Isabelino Pérez. También agradecemos a la Srta. I. Ceriani su valiosa colaboración en diversas etapas de la construcción de esta obra, especialmente en la formación de los Indices.

Expresamos asimismo nuestra gratitud a la Editorial Espasa-Calpe Argentina, que ha venido realizando hasta ahora con tanto éxito, la difusión de nuestros libros anteriores.

CALLE CANELONES 923
MONTEVIDEO, - URUGUAY

BENIGNO VARELA FUENTES
PABLO P. RECARTE
ALFONSO GRAÑA

O C T U B R E, I 9 4 5

Indice

CAPÍTULO I. — ANAFILAXIS	1
I) RESUMEN HISTÓRICO DE LA ANAFILAXIS	1
II) DESCRIPCIÓN DE LOS FENÓMENOS ANAFILÁCTICOS EN LAS DIVERSAS ESPECIES ANIMALES	3
III) PATOGENIA DE LOS FENÓMENOS DE LA ANAFILAXIS	15
1) Aspectos inmunológicos, 15. — 2) Teoría sobre el asiento de la reacción anafiláctica, 17. — A) La hipótesis humoral, 17. B) La hipótesis celular, 19. — a) Las “sustancias activas” res- ponsables de la reacción, 19. — b) Teoría histamínica del cho- que, 21. — c) Agentes que provocan la liberación de histamina, 23. — d) Otras sustancias activas, 26. — C) Mecanismo de la liberación intracelular de histamina	29
IV) FENÓMENOS ANAFILACTOIDES	30
V) ESBOZO DE UNA INTERPRETACIÓN GENERAL	35
SUMARIO DEL CAPÍTULO I	38
 CAPÍTULO II. — ALERGIA	 45
I) EL CONCEPTO DE ALERGIA	45
1) Definición, 45. — 2) Alérgeno, reagina, órgano de choque, 46. A) El alérgeno, 46. — B) La reagina, 49. — C) El órgano de choque, 52. — 3) La atopia, 56. — 4) Anticuerpo inhibitorio, 57. 5) Permeabilidad de la piel, de las mucosas y de los epitelios glandulares, 59.	
II) LOS FENÓMENOS DE LA REACTIVIDAD LOCAL	61
1) El fenómeno de Arthus, 61. — 2) El fenómeno de Shwartz- man, 62.	
III) ALERGIA DE INFECCIÓN (ALERGIA BACTERIANA)	69
1) Concepto actual, 61. — 2) Estudios inmunológicos, 70. — 3) Reacciones heteroalérgicas, 73.	
IV) LIBERACIÓN DE HISTAMINA EN EL ORGANISMO HUMANO	75
V) RELACIONES ENTRE LA ALERGIA Y LA ANAFILAXIS	79
SUMARIO DEL CAPÍTULO II	84
 CAPÍTULO III. — ALERGIA SÉRICA	 91
1) Enfermedad del suero, 92. — 2) Reacción sérica, 94. — 3) Patogenia de la enfermedad sérica, 96. — 4) Factores que facilitan la aparición de reacciones séricas o de la enfermedad del suero, 99. — 5) Profilaxis de los accidentes séricos, 100.	
SUMARIO DEL CAPÍTULO III	108
II) ANTICUERPOS HETERÓFILOS. SU SIGNIFICACIÓN EN LA ENFERMEDAD SÉRICA	106

CAPÍTULO IV. — ALERGIA TUBERCULÍNICA	111
1) <i>Historia. Definición</i> , 111. — 2) <i>Tuberculinas</i> , 112. — A) <i>Historia</i> , 112. — B) <i>Las tuberculinas utilizadas en la clínica</i> , 113. — 3) <i>Técnica de la investigación de la alergia tuberculínica</i> , 114. — A) <i>Prueba transcutánea</i> , 114. — B) <i>Pruebas cutáneas</i> , 115. — C) <i>Prueba intradérmica</i> , 117. — D) <i>Medida de la intensidad de la alergia cutánea</i> , 118. — 4) <i>Doctrina general de la alergia en tuberculosis</i> , 120. — A) <i>Reacciones provocadas por la tuberculina en el organismo infectado</i> , 120. — B) <i>Inmunidad y alergia</i> , 121. — C) <i>Agotamiento de la alergia. Anergia positiva</i> , 123. D) <i>Alergia latente. Fenómeno de Willis-Sayé</i> , 124. — E) <i>La alergia en la doctrina de Ranke</i> , 125. — F) <i>Brote y alergia</i> 126. G) <i>Reacciones alérgicas focales</i> , 126. — H) <i>Alergia y factores no específicos</i> , 127. — I) <i>Taquialergia</i> , 128. — J) <i>Paralergia</i> , 129. K) <i>Variaciones de la alergia y alteraciones de la reabsorción cutánea</i> , 130. — 5) <i>La Alergia tuberculínica en la clínica</i> , 131. A) <i>Datos epidemiológicos</i> , 131. — B) <i>Significado de la anergia en el diagnóstico</i> , 132. — a) <i>Anergia e infección</i> , 132. — b) <i>Lesiones tuberculosas activas con anergia</i> , 132. — c) <i>Anergia por desensibilización</i> , 133. — d) <i>Anergia y curación biológica</i> , 134. e) <i>Anergia en el diagnóstico diferencial</i> , 134. — C) <i>Significado de las reacciones positivas en el diagnóstico</i> , 137. — D) <i>Significado pronóstico de la alergia</i> , 138. — a) <i>Pruebas experimentales</i> , 139. — b) <i>Comprobaciones clínicas</i> , 139.	
SUMARIO DEL CAPÍTULO IV	145
 CAPÍTULO V. — ALERGIA FÍSICA	 149
I) DEFINICIÓN	149
II) HISTORIA	150
III) ETIOLOGÍA	150
IV) PATOGENIA	154
A) <i>Mecanismo alérgico propiamente dicho</i> , 154. — B) <i>Otros posibles mecanismos</i> , 156. — a) <i>Fotosensibilización</i> , 156. — b) <i>Alteración del equilibrio alérgico</i> , 156. — c) <i>Trastornos de los mecanismos fisiológicos normales</i> , 157. — d) <i>Liberación directa de histamina</i> , 157.	
V) SINTOMATOLOGÍA	157
1) <i>La alergia a los agentes kinésicos</i> , 159. — a) <i>Alergia a la presión y al roce</i> , 159. — b) <i>Alergia y ultrasonidos</i> , 162. — 2) <i>La Alergia a los agentes electromagnéticos</i> , 163. — A) <i>Alergia al calor y al frío</i> , 163. — 1) <i>Hipersensibilidad al calor</i> , 163. — 2) <i>Hipersensibilidad al frío</i> , 156. — B) <i>Hipersensibilidad a la luz</i> , 169. — C) <i>Hipersensibilidad a los rayos X y Gama</i> , 175.	
VI) ALERGIA Y METEOROBIOLOGÍA	176
2) <i>Alergia estacional</i> , 180. — a) <i>Patología</i> , 181. — b) <i>Profilaxis y tratamiento</i> , 181.	
SUMARIO DEL CAPÍTULO V	185
 CAPÍTULO VI. — ALERGIA Y ANAFILAXIS HIDATÍDICA	 189
ALERGIA HIDATÍDICA. — 1) <i>Reacción de Casoni</i> , 190. — B) <i>Significado de la Reacción de Casoni</i> , 192. — C) <i>El líquido a emplear</i> , 193. — D) <i>La sustancia responsable de la reacción alérgica</i> , 193. — 2) <i>Eosinofilia</i> , 195. — 3) <i>Nueva reacción para el</i>	

<i>diagnóstico biológico de la hidatidosis. Anticuerpos heterófilos</i> , 196. — B) Los fenómenos de memoria celular en la hidatidosis, 197. — C) Cómo se llega al diagnóstico biológico de la hidatidosis. La prueba de la triple respuesta a la introducción antigénica, 199. — 4) <i>La histaminemia en la alergia hidatídica</i> , 200. <i>La alergia hidatídica en clínica</i> , 200. — A) Anafilaxia hidatídica en clínica, 201. — B) Anafilaxia hidatídica experimental, 203	
SUMARIO DEL CAPÍTULO VI	205
CAPÍTULO VII. — EL TRATAMIENTO BIOLÓGICO DE LA HIDATIDOSIS. — SU ACCIÓN SOBRE ALGUNAS MANIFESTACIONES DE ALERGIA HIDATÍDICA	207
1) <i>Acción del tratamiento biológico sobre las manifestaciones de alergia hidatídica</i> , 209. — 2) <i>Modificaciones sanguíneas que produce el tratamiento biológico de la hidatidosis</i> , 212. — 3) <i>La posición a adoptar frente al tratamiento biológico</i> , 213.	
SUMARIO DEL CAPÍTULO VII	215
CAPÍTULO VIII. — ALERGIA DIGESTIVA	217
I) EL CONCEPTO DE "ALERGIA DIGESTIVA"	217
II) FRECUENCIA DE LA ALERGIA DIGESTIVA	220
III) PATOGENIA DE LA ALERGIA DIGESTIVA	221
1) <i>Transformación de los alimentos en alérgenos nocivos</i> , 222. — 2) <i>Importancia de los prótidos de los alimentos</i> , 222. — 3) <i>Frecuencia relativa con que intervienen los diversos alimentos como alérgenos nocivos</i> , 224. — 4) <i>Alergia por drogas</i> , 229. — 5) <i>La sensibilización simultánea para grupos de alimentos afines</i> , 231. 6) <i>Momento en que se produce la sensibilización a los alérgenos alimenticios</i> , 232. — 7) <i>"Tiempo de incubación" y "tiempo de despejo" de los síntomas provocados por los alérgenos ingestantes</i> , 232. — 8) <i>El "margen de inocuidad" de los alérgenos ingestantes</i> , 235. — 9) <i>Crisis alérgicas cíclicas, en respuesta a la ingestión continuada de alérgenos ingestantes</i> , 236. — 10) <i>Algunos ejemplos típicos de los elementos fundamentales referentes a la patogenia de la alergia digestiva</i> , 236.	
IV) SINTOMATOLOGÍA OBSERVADA EN LA ALERGIA DIGESTIVA	243
1) <i>Boca-Faringe-Esófago</i> , 243. — 2) <i>Trastornos gástricos (gastropatías alérgicas)</i> , 248. — 3) <i>Manifestaciones intestinales de la alergia. Enteropatía alérgica</i> , 256. — 4) <i>Apéndice</i> , 263. 5) <i>Recto</i> , 265. — 6) <i>Hemorragias digestivas</i> , 265. — 7) <i>Hígado</i> , 266. — 8) <i>Vesícula biliar</i> , 270. — 9) <i>Páncreas</i> , 275. — 10) <i>La toxemia alérgica</i> , 275.	
V) DIAGNÓSTICO DE LA NATURALEZA ALÉRGICA DE LOS TRASTORNOS DIGESTIVOS	277
1) <i>Datos que permiten "sospechar" el origen alérgico de los trastornos digestivos</i> , 277. — 2) <i>Afirmación del diagnóstico de la etiología alérgica</i> , 281. — A) Estudio clínico-radiológico y de laboratorio del segmento digestivo afectado, 281. — B) Los tests intradérmicos, 282. — C) Valoración de los resultados de los tests de piel, 283. D) La dieta de eliminación, 285. — E) Jerarquía de la dieta de eliminación, en el diagnóstico de la alergia alimenticia, 289. — F) Clasificación de los resultados obtenidos durante la ejecución de la dieta basal, 290.	

VI)	TRATAMIENTO DE LA ALERGIA DIGESTIVA	293
	1) <i>La supresión o la moderación del estado de alergia</i> , 293. — a) <i>La desensibilización inespecífica</i> , 293. — b) <i>La moderación de la excitabilidad neurovegetativa</i> , 293. — 2) <i>La desensibilización específica</i> , 295. — 3) <i>La supresión de los alimentos que actúan como alérgenos nocivos</i> , 296. — a) <i>Importancia de la dieta basal</i> , 296. — b) <i>La ampliación progresiva de la dieta basal</i> , 297. — c) <i>Clasificación de los nuevos alimentos agregados a la dieta basal</i> , 299. — d) <i>Métodos auxiliares para reconocer la nocividad de cada alimento</i> , 306. — e) <i>El diario de alimentación</i> , 302.	
	SUMARIO DEL CAPÍTULO VIII	305
CAPÍTULO IX. — LOS AGENTES DE LA POLINOSIS		313
I)	BIOLOGÍA FLORAL	314
	1) <i>La flor</i> , 314. — A) <i>Partes integrantes</i> , 315. — B) <i>El origen del polen</i> , 317. — C) <i>La repartición de los sexos en las flores</i> , 317. — 2) <i>El transporte del pólen</i> , 317. — A) <i>Anemofilia</i> , 318. — B) <i>Hidrofilia</i> , 320. — C) <i>Zoofilia</i> , 320.	
II)	EL POLEN COMO ALÉRGENO	323
III)	FLORA ALERGÓGENA	327
	1) <i>Las leyes de Thommen</i> , 328. — 1) <i>El polen debe contener un excitante de polinosis</i> , 328. — 2) <i>El polen debe ser anemófilo</i> , 329. — 3) <i>El polen debe ser producido en cantidades suficientemente grandes</i> , 330. — 4) <i>El polen debe ser suficientemente liviano como para ser llevado a distancias considerables</i> , 330. — 5) <i>La planta productora de polen debe tener distribución amplia y ser abundante</i> , 331. — 2) <i>Plantas responsables de polinosis</i> , 332. — A) <i>Arboles</i> , 333. — B) <i>Pastos</i> , 345. — C) <i>Malezas</i> , 349. — D) <i>Cultivos de las tierras de labor</i> , 356.	
IV)	CALENDARIO DE FLORACIÓN	358
V)	EL RECUENTO Y RECONOCIMIENTO DEL POLEN EN LA ATMÓSFERA	362
	1) <i>Métodos de recuento</i> , 362 — 2) <i>La investigación de la atmósfera en la América latina</i> , 367. — 3) <i>La variación del contenido polínico durante los viajes</i> , 375.	
VI)	MORFOLOGÍA POLÍNICA	376
	1) <i>Consideraciones generales</i> , 376. — 2) <i>Caracteres morfológicos de los granos de algunos pólenes de interés médico (anemofilia exclusiva o frecuente)</i> , 379.	
	SUMARIO DEL CAPÍTULO IX	391
CAPÍTULO X. — MANIFESTACIONES NASALES DE ORDEN ALÉRGICO		399
I)	CONCEPTOS GENERALES	399
	1) <i>Cuáles son las manifestaciones nasales de la alergia</i> , 401. — 2) <i>Frecuencia de la alergia nasal, en nuestro país</i> , 401. — 3) <i>Etiología y patogenia de la alergia nasal</i> , 402. — 4) <i>Modificaciones anatómicas macro y microscópicas observadas en la alergia nasal</i> , 403.	
II)	DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE LOS SÍNDROMES ALÉRGICOS NASALES	406
	1) <i>Síndromes característicos de la alergia naso-sinusal</i> , 406. — A) <i>Corizas alérgicas</i> , 407. — 1) <i>Anamnesis</i> , 416. — 2) <i>Examen del paciente</i> , 417. — 3) <i>Datos de laboratorio</i> , 418. —	

4) Pruebas cutáneas y mucosas, 422. — 5) Pruebas de reexposición o de eliminación, 425. — 6) Prueba terapéutica, 425. — B) Poliposis, 433. — C) Sinusopatías alérgicas, 439. — a) Histopatología de las sinusitis alérgicas, 441. — b) Sintomatología y diagnóstico de las sinusopatías alérgicas, 444. — 2) Las manifestaciones larvadas o frustras de la alergia nasal o "alergia nasal menor", 449. — D) Tratamiento de las rinosinusopatías alérgicas, no exclusivamente polinosas, 450. — a) Factor alérgico, 451. — b) Factor infeccioso, 451. — c) Factores de orden general y local predisponentes o contribuyentes, 462. — 1) Perturbaciones generales de la salud, 462. — 2) Factores locales, 463.	
TRATAMIENTO DE LA POLINOSIS	468
I) TRATAMIENTO ESPECÍFICO: POLENTERAPIA	469
1) Elección de los pólenes, 469; — 2) Extractos polínicos utilizados, 471 — 3) Medida de la fuerza o actividad, 472. — 4) Constitución de la mezcla, 474. — 5) Vías de administración, 475. 6) Dosis de comienzo; y 7) Progresión de las dosis, 478. — 8) Intervalos entre las dosis, 481; — 9) Táctica general y técnica de administración, 482.	
II) TRATAMIENTO NO ESPECÍFICO DE LA POLINOSIS	492
SUMARIO DEL CAPÍTULO X	500
CAPÍTULO XI. — ASMA BRONQUIAL	509
2) Diagnóstico diferencial, 511. — 3) Clasificación del asma y factores etiológicos a buscar en la historia, 511. — 4) Pruebas de piel, 514. — 5) Asma bacteriana, 514. — 6) Asma producida por hongos, 514. — 7) Asma polínica, 516. — 8) Asma por inhalantes en general, 517. — 9) Asma por ingestantes, 519. — 10) La sedimentación globular en el asma, 521. — 11) El equilibrio alérgico de Vaughan, 521. — 12) Tratamiento del asma, 522. — A) Tratamiento del estado agudo, 522. — B) Tratamiento del estado del mal asmático, 525. — C) Tratamiento entre los ataques, 527. — 13) Asma bacteriana, 529. — 14) La cirugía en el asma, 530.	
SUMARIO DEL CAPÍTULO XI	531
CAPÍTULO XII. — ALERGIA DE PIEL	533
I) DERMATITIS ECZEMATOSA DEL TIPO CONTACTO	533
A) Naturaleza alérgica de esta afección. Prueba de parche, 533. B) Diagnóstico de la dermatitis eczematosa del tipo contacto, 535.	
II) ECZEMA ALÉRGICO ATÓPICO (O DERMATITIS ATÓPICA)	538
SUMARIO DEL CAPÍTULO XII	541
CAPÍTULO XIII. — ENFERMEDADES ALÉRGICAS DE ORIGEN OCUPACIONAL	543
I) CONSIDERACIONES GENERALES	543
II) FRECUENCIA	546
III) DIAGNÓSTICO DEL ORIGEN OCUPACIONAL, DE LA AFECCIÓN ALÉRGICA ..	547
IV) MEDIDAS PREVENTIVAS Y DE PROTECCIÓN	549
A) La exposición se evita o disminuye, 549. — B) Aumento de la tolerancia, 553.	

V)	TRATAMIENTO	554
	ASMA (Y ORIZA ALÉRGICO) OCUPACIONAL (Cuadro sinóptico) ...	557
	CUADRO SINÓPTICO DE LAS DERMATITIS POR CONTACTO OCUPACIONAL	560
	DERMATITIS POR CONTACTO DE ORIGEN OCUPACIONAL (Cuadro sinóptico)	561
	INDICE DE SUSTANCIAS Y PRODUCTOS MENCIONADOS EN EL CUADRO SINÓPTICO PRECEDENTE	596
	INDICE DE OCUPACIÓN. PROFESIÓN, PRODUCTOS INDUSTRIALES, ETC. ...	600
	SUMARIO DEL CAPÍTULO XIII	602
CAPÍTULO XIV. — DERMATITIS FITOGÉNICA ("PRIMULA", "POISON IVY", "ARUERA", "LITRE", etc.)		
	I) PLANTAS CAUSANTES DE DERMATITIS FITOGÉNICA ALÉRGICA. — CONSIDERACIONES GENERALES	614
	1) <i>Sensibilización</i> , 615. — 2) <i>Cuadro clínico</i> , 619. — 3) <i>Diagnóstico</i> , 620. — 4) <i>Profilaxis y tratamiento</i> , 624. — <i>Tratamiento de la dermatitis</i> , 628.	
	II) EL GÉNERO PRIMULA	630
	III) ANACARDIÁCEAS	633
	1) <i>Usos de las Anacardiáceas</i> , 633. — 2) <i>Acción patógena de las anacardiáceas. Naturaleza de las sustancias activas</i> , 634. — 3) <i>El género Rhus (incluyendo Toxicodendron)</i> ("Poison Ivy", "poison oak"), etc., 636. — 4) <i>El género Lithraea</i> ("Arueras", "Litre"), 638. — A) Caracteres y especies, 638. — B) Nomenclatura vulgar; el género Lithraea en las creencias populares, 640. — C) Acción de los extractos de Lithraea sobre la piel del cobayo, 641. — a) Preparación de los extractos, aplicación sobre el cobayo, 642. — b) Acción primaria, 643. — c) Sensibilización, 644. — D) Acción sobre el hombre, 644. — La dermatitis por Lithraea, 645. — 5) <i>Otras anacardiáceas americanas de acción patógena</i> , 656. — 6) <i>Especificidad de la sensibilización a anacardiáceas</i> , 657.	
	IV) OTROS TIPOS DE DERMATITIS FITOGÉNICA	658
	1) <i>Dermatitis poralimica</i> , 658. — 2) <i>Malezas</i> , 659. — 3) <i>Flores</i> , 659. — 4) <i>Maderas</i> , 659. — 5) <i>Pastos</i> , 659. — 6) <i>Dermatitis por fotosensibilización</i> , 660. — 7) <i>Dermatitis por manipulación de alimentos vegetales</i> , 660.	
	SUMARIO DEL CAPÍTULO XIV	661
CAPÍTULO XV. — DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS		
	I) CONSIDERACIONES GENERALES	669
	II) EL DIAGNÓSTICO ALÉRGICO	679
	III) HISTORIA CLÍNICA ESPECIALIZADA	673
	a) Historia de la afección, 675. — b) Historia de la exposición alérgica, 676.	
	IV) EXAMEN DEL ENFERMO	681
	V) MÉTODOS ESPECÍFICOS DE DIAGNÓSTICO	681
	A) Pruebas epicutáneas, 682. — B) Pruebas de escarificación y pruebas intradérmicas, 687. — C) Pruebas mucosas, 696. — a) Prueba conjuntival, 696. — b) Prueba nasal, 697. — D) Pruebas generales, 698. — a) Pruebas de ingestión, 698. — b) Prueba intravenosa, 699. — E) Pruebas de transmisión pasiva, 699. — F) Pruebas de eliminación y reexposición, 700.	

VI)	MÉTODOS NO ESPECÍFICOS DE DIAGNÓSTICO	702
VII)	REACCIONES GENERALES PROVOCADAS POR LA ADMINISTRACIÓN DE EXTRACTOS ALÉRGICOS (REACCIÓN GENERAL. REACCIÓN "CONSTITUCIONAL")	703
	A) Definición y síntomas, 703. — B) Circunstancias en que aparece la reacción constitucional, 705. — C) Factores de la reacción constitucional, 705. — D) Profilaxis de las reacciones alérgicas generales, 706. — E) Tratamiento de las reacciones generales de tipo inmediato, 709.	
	SUMARIO DEL CAPÍTULO XV	711
CAPÍTULO XVI. — HISTAMINA		713
	A) La histaminemia en la alergia clínica, 714. — B) La histaminemia en el choque anafiláctico, 716. — C) La histaminemia en las reacciones anafilactoides, 717.	
	SUMARIO DEL CAPÍTULO XVI	719
	APÉNDICE AL CAPÍTULO XVI. CEFALALGIA HISTAMÍNICA DE HORTON	723
CAPÍTULO XVII. — EOSINÓFILOS, EOSINOFILIAS Y ALERGIA		737
I)	DATOS FISIOLÓGICOS	737
	A) Caracteres y orígenes de los leucocitos eosinófilos de la sangre, 727. — B) Valores fisiológicos, 728.	
II)	EOSINOFILIA, ANAFILAXIS Y ALERGIA	739
	<i>La eosinofilia en la clínica</i> , 730. — Causas más frecuentes de la eosinofilia en la clínica, 731. — a) Triquinosis, 732. — b) Otras parasitosis, 733. — c) Asma, 733. — d) Colitis crónica ulcerosa, 734. — e) Inyecciones de proteínas heterólogas, 734. — f) Procesos infecciosos e inflamatorios, 734. — g) Dermatitis, 734. — h) Hemopatías y tumores, 735.	
III)	SÍNDROMES CON INFILTRADOS RICOS EN EOSINÓFILOS Y EOSINOFILIA SANGUÍNEA	736
	1) <i>Introducción</i> , 736. — 2) <i>Síndrome de Loeffler</i> , 737. — A) Caracteres generales del síndrome de Loeffler, 737. — B) Aspectos radiológico-evolutivos de estos infiltrados, 738. — C) Manifestaciones clínicas, 738. — D) Estudio hematológico, 739. — E) Naturaleza del síndrome de Loeffler, 739. — F) Alérgenos que con mayor frecuencia provocan la sensibilización del parénquima pulmonar, 740. — a) Ascariidosis, 740. — b) Triquinosis, 741. — c) Quiste hidatídico pulmonar, 741. — d) Amibiasis, 741. — e) Distomatosis hepática, 742. — f) Brucelosis, 742. — g) Neumonías a virus, 742. — h) Mononucleosis infecciosa, 743. — i) Alergia a plantas y pólenes, 743. — j) Sombras pulmonares fugaces en los asmáticos, 743. — k) Las formas prolongadas del infiltrado pulmonar a eosinófilos, 743. — G) Relaciones del síndrome de Loeffler con la tuberculosis pulmonar, 744. — 3) <i>Estado pseudo-tuberculoso, asociado con eosinofilia</i> , 745. — 4) <i>El síndrome leucemoide eosinofílico de tipo infeccioso febril y la eosinofilia tropical</i> , 745. — 5) "Alergia vascular", 746. — 6) <i>Periarteritis nudosa</i> , 748.	
	SUMARIO DEL CAPÍTULO XVII	749
CAPÍTULO XVIII. — PREPARACIÓN DE EXTRACTOS		753
I)	CONSIDERACIONES GENERALES	753
II)	PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE EXTRACTOS EN PARTICULAR ...	756

A) Pólenes, 756. — a) Obtención de pólenes para preparación de extractos, 756; b) Preparación del extracto, 758. — B) Epidérmicos (plumas; caspa y pelos; lana), 759. — C) Otros inhalantes, 761. — a) Polvo de habitación (común o individual), 761; b) Raíz de lirio, 762. — c) Piretro, 762. — d) Tabaco, 762. — e) Seda, 763. — f) Kapok, 763. — g) Semilla de algodón. Semilla de lino, 764. — h) Semilla de ricino, 764. — i) Semilla de membrillo, 765. — j) Arabiga. Karaya. Tragacanto, 765. — k) Cola de pescado, 765. — l) Yute, 766. — m) Licopodio, 766. D) Hongos infectantes, 767. — a) Hongos, 767. — b) Bacterias, 769. — c) Ascaris, 769. — d) Antígeno hidático, 769. — E) Alimentos de origen vegetal, 770. — a) Cereales, otros granos y alimentos molidos o en polvo, 770. — F) Otros alimentos de origen vegetal, 772. — a) Verduras de hoja, etc., 772. — b) Frutas y vegetales con jugo, 772. — c) Aceituna. Almendra. Avelana, Castaña, Castaña de Pará. Nuez, 774. — d) Condimentos aromáticos, 775. — G) Alimentos de origen animal, 775. — a) Leche, 775. — b) Huevos, 777. — c) Carnes, 778.	
III) MÉTODOS DE LABORATORIO	780
a) Determinación del nitrógeno, total o proteico, 780. — b) Soluciones extractantes, 782.	

CAPÍTULO XIX. — RELACIONES DE PARENTESCO ENTRE LOS ALIMENTOS VEGETALES 787

 CUADRO TAXONÓMICO DE LOS PRINCIPALES ALIMENTOS VEGETALES .. 790

CAPÍTULO XX. — LA ALERGIA EN LA PORADENOLINFITIS (LINFOGRANULOMATOSIS VENÉREA O ENFERMEDAD DE NICOLAS Y FAVRE) 817

I) CONCEPTO CLÍNICO ACTUAL DE LA PORADENOLINFITIS	817
1) <i>El antígeno de Frei</i> , 822. — A) Historia, 822. — B) Origen y variedad del antígeno, 822. — I) <i>Antígenos preparados con material humano</i> , 823. — II) <i>Antígeno de origen animal</i> , 829. — 2) <i>Técnica de la intradermo reacción</i> , 830. — 3) <i>Lectura de los resultados</i> , 833. — 4) <i>Histología de la púpula de la intradermo-reacción</i> , 838.	
II) EVOLUCIÓN DE LA ALERGIA	844
1) <i>Aparición y duración de la alergia</i> , 844. — 2) <i>La anergia en la poradenolinfitis</i> , 848. — 3) <i>Hiperergia</i> , 852. — 4) <i>Prueba Indirecta o cruzada</i> , 853. — 5) <i>Repercusiones de la intradermorreacción Frei</i> , 854. — <i>Significación de la Frei</i> , 858.	
III) LA INTRADERMO FREI EN LAS DISTINTAS LOCALIZACIONES DE LA PORADENOLINFITIS	860
1) <i>Forma ganglionar de la poradenolinfitis</i> , 862. — 3) <i>En la asociación con las otras enfermedades venéreas</i> , 864. — 4) <i>Síndrome de induratio penis plastica</i> , 865. — 5) <i>Síndrome Astley Cooper-Dupuytren</i> (retracción de la aponeurosis palmar), 865. — 6) <i>Arteritis obliterante de los miembros inferiores y otros procesos vasculares</i> , 866. — 7) <i>Procesos del sistema nervioso</i> , 867. 8) <i>Procesos oculares</i> , 868. — 9) <i>Otoesclerosis</i> , 869.	
IV) VALOR DE LA INTRADERMO FREI	869
1) <i>La Frei en los niños</i> , 869. — 2) <i>La Frei en las prostitutas</i> , 870. — 3) <i>La Frei en los negros</i> , 873. — 4) <i>La Frei en los sifi-</i>	

	<i>líticas y otras asociaciones mórbidas, 874. — 5) Infección inaparente, 876.</i>	
V)	ANTÍGENO DE ORIGEN ANIMAL	879
	1) <i>Antígeno de cerebro de monos, 879. — 2) Antígeno de cerebro de ratas blancas, 879. — 3) El antígeno de embrión de pollo (yolk sac antigen), 880.</i>	
	SUMARIO DEL CAPÍTULO XX	884
CAPÍTULO XXI. — ESTADO ACTUAL DE NUESTROS CONOCIMIENTOS SOBRE LA ALERGIA PRODUCIDA POR LOS BACILOS DE KOCH MUERTOS O VIVOS		
		889
I)	ANTECEDENTES EXPERIMENTALES SOBRE LA ALERGIA PRODUCIDA POR LOS GÉRMESES MUERTOS	889
	A) Caracteres de la alergia y de la inmunidad producida por los bacilos tuberculosos muertos envueltos en aceite de vaselina, 891. — B) Lesiones a distancia y enfermedad experimental provocada en el conejo por la inoculación intratesticular de bacilos muertos envueltos en aceite de vaselina, 902. — C) Repercusiones clínicas de las neumonías aceitosas, 908.	
II)	ESTUDIO DE LA ALERGIA PRODUCIDA POR GÉRMESES VIVOS	911
	Nociones anatómicas sobre la existencia de las lesiones de primo-infección y de reinfección latente, 911. — Aparición y repetición de los episodios latentes post-primarios, 914. — Esterilización de las cicatrices tuberculosas y origen exógeno de las lesiones de reinfección latente, 916 — Reinfección tuberculosa y sensibilidad tuberculínica, 921.	
	SUMARIO DEL CAPÍTULO XXI	932
CAPÍTULO XXII. — ALERGIA EN CIRUGÍA		
		939
	1) <i>Alergia al catgut, 940. — 2) Alergia y Pancreatitis aguda, 943. — 3) La alergia en las colecistopatías, 944. — 4) El falso cuadro quirúrgico agudo de naturaleza alérgica, 944. — Otras manifestaciones de la alergia abdominal aguda, 946. — 5) Diagnóstico de la etiología alérgica de los cuadros aparentemente quirúrgicos, 947.</i>	
	SUMARIO DEL CAPÍTULO XXII	949



E R R A T A S

Página	línea	dice	debe decir
85	17	(Cap. XV)	(Cap. X).
85	6	reacción trabajo)	reacción, trabajo)
104	4	Benatti	Bennati
206	2	A stable purified	A stable concentrated purified
227	41	los "tests"	las pruebas
228	41	obligó	se llegó
230	30	los tests intradérmicos	las pruebas intradérmicas
241	7	desapercibida	inadvertida
241	40	desapercibidos	inadvertidos
245	22	Los tests	Las pruebas
246	30	Los tests	Las pruebas
252	40	Los tests	Las pruebas
264	30	Schwartzman	Shwartzman
275	24	aquel	aquella
275	28	el ejemplo más típico	los ejemplos más típicos
283	3	tests	pruebas
283	21	los tests	las pruebas
283	31	se obtienen	suelen obtenerse
298	22	a la ebullición	al calentamiento
306	3	con ya	con la
363	32	$r(d_1 = d_2)$	$r^2(d_1 - d_2)$
471	11	(Cap. XV)	(Cap. XVIII)
483	2ª columna del cuadro	(después los intervalos)	(define los intervalos)
499	8	intradérmica o intravenosa	intradérmica, subcutánea o intravenosa
514	9	Para su estudio e interpretación. (Consultar Capít. XVI).	(Para su estudio e interpretación, consultar cap. XV).
590	5ª columna del cuadro; línea 9.	malas,	maíz,
714	18	gramos	microgramos

Anafilaxis

B. Varela Fuentes y P. Recarte

Con el término “alergia” se comprende actualmente un conjunto de fenómenos de hipersensibilidad observados en la clínica humana (Cap. II); hechos similares de hipersensibilidad anormal, denominados fenómenos anafilácticos, han sido largamente estudiados en la experimentación animal. El conocimiento de estos fenómenos es un paso necesario para la comprensión del posible mecanismo de los procesos alérgicos humanos.

Por otra parte, en los últimos años el estudio experimental de la anafilaxis ha proporcionado nuevos hechos de gran interés y de vastas proyecciones para la interpretación de los cuadros mórbidos de la patología humana.

Por lo dicho, y dado que no existe una separación fundamental entre la hipersensibilidad animal (anafilaxis), y la hipersensibilidad humana (alergia), estimamos conveniente comenzar por el estudio de la anafilaxis.

I) Resumen histórico de la Anafilaxis

En 1902 P. PORTIER y C. RICHTER⁹⁶ presentaron a la Sociedad de Biología de París, su comunicación “Sur l'action anaphylactique de certains venins”. Encontrándose RICHTER en el Océano Atlántico Ecuatorial, inició el estudio de la toxicidad de los *extractos acuosos de fisalias*. Vuelto a Francia, y no teniendo fisa-

lías a su disposición, utilizó anémonas de mar (*actinias*), logrando extraer de ellas una sustancia hidrosoluble, tóxica para el perro. Los animales inyectados con dosis subletales, se reparaban por completo después de unos días de enfermedad. Por economía guardaba RICHEL los animales ya utilizados, para emplearlos nuevamente. Fué así como se encontró un hecho sorprendente: algunos perros inyectados con dosis perfectamente toleradas por animales “nuevos” (normales), *morían rápidamente con violentos síntomas*, al ser repetidas las dosis varios días después de la primera inyección. Es decir que en lugar de encontrarse protegidos por el primer contacto, sucedió aquí lo contrario.

Tal resultado no podía explicarse por acumulación de dosis sucesivas de tóxico, pues PORTIER y RICHEL observaron que era necesario que transcurriera un *intervalo de tiempo* relativamente largo entre la primera inyección y la reinyección; si ésta seguía de cerca a aquélla, el animal resistía. Al referirse años después a este momento de sus investigaciones, expresó RICHEL que los resultados de estos experimentos eran tan extraños, que apenas podía creer en ellos.

El mismo RICHEL en 1898 ya había observado con HERICOURT⁸¹, que los perros inyectados con *suero de anguila*, enfermaban o morían al repetir pequeñas dosis de dicho suero, una o más veces, un cierto tiempo después.

Ya anteriormente FLEXNER⁴⁹ en 1894, había observado la muerte de animales de laboratorio, ocasionada por una segunda inyección de *suero de perro*, en cantidades insuficientes para matar animales normales.

Mucho antes aún, MAGENDIE había observado en 1839, la muerte de perros inyectados repetidamente con *clara de huevo*. Los escritos de MAGENDIE en que se relatan estos experimentos eran desconocidos por FLEXNER y también por RICHEL y sólo fueron difundidos por MORGENROTH⁸⁷, algunos años después de la publicación fundamental de PORTIER y RICHEL. Fueron estos últimos autores los que tuvieron el gran mérito de llamar debidamente la atención sobre estos fenómenos de hipersensibilidad animal, que fueron denominados por ellos mismos con el nuevo término de “ANAFILAXIS” (de *án*, privativo; y *φύλαξι*, guardia, protección).

Después del año 1902, se suceden en el correr de pocos años numerosos e importantes trabajos.

ARTHUS⁵ en 1903 describe fenómenos similares en el conejo, usando sustancias primariamente no tóxicas y demuestra el carácter específico de aquéllos; el mismo autor describe⁶ el fenómeno de la *anafilaxis local*, fácil de producir en el conejo.

T. SMITH en 1904 y 1905, observó que los cobayos inyectados con mezcla de toxina diftérica y antitoxina, (suero antidiftérico obtenido del caballo), no toleraban las nuevas inyecciones de esta misma mezcla, algunos días después; y pudo demostrar que el fenómeno consiste en un aumento de susceptibilidad al suero de caballo y no a la toxina.

VON PIRQUET y SCHICK ⁹⁴ escriben en 1905 su monografía sobre la *enfermedad del suero* en los seres humanos. Durante 1906 y 1907 otros trabajos (52; 88; 89; 90; 100; 101; 109) llevan a un gran avance en el conocimiento de los fenómenos de hipersensibilidad y en particular sobre su mecanismo inmunitario.

II) Descripción de los fenómenos anafilácticos en las diversas especies animales

La experimentación ha obtenido fenómenos anafilácticos en multitud de especies animales pertenecientes a los más diversos grupos zoológicos: mamíferos, aves, reptiles y aun invertebrados (A. LUMIÈRE pretende haberlos logrado también en vegetales).

Desde un primer momento llamó la atención que *cada especie animal presentaba una reacción propia*, más o menos diferenciada de la reacción correspondiente a cualquier otra especie. La descripción de los fenómenos ha de referirse por lo tanto en forma individual, a cada una de las especies animales de uso corriente en la experimentación.

Antes de proceder a dicha descripción particular, hay que advertir que actualmente se impone cada vez más el concepto según el cual *tales diferencias son sólo secundarias*, subordinadas a particularidades anatómicas o fisiológicas que enmascaran la verdadera unidad de las alteraciones celulares y humorales fundamentales. Tanto en el cobayo como en el perro, en el conejo, etc., independientemente de la forma como se exterioriza el cuadro global, se desarrollan procesos fundamentales similares: a) *alteraciones de los capilares*, con dilatación, aumento de permeabilidad de su pared y exudación de serosidad al compartimiento extracelular; en su grado máximo hay efracción vascular con hemorragias; b) *contracción de las fibras musculares lisas* de los diversos órganos que las contienen; c) *activación de las secreciones glandulares*, etc.

El cuadro mórbido global, resulta de la suma de las alteraciones de la funcionalidad de los diversos tipos de células orgánicas. La naturaleza de una alteración dada, depende de la particular orientación funcional de la célula que es asiento de la reacción: la fibra muscular lisa se contrae; las células glandulares a conducto externo entran en actividad (glándulas salivares, p. ej.); las células de los órganos nobles y altamente diferenciados, como el hígado, liberan fermentos y producen sustancias diversas (heparina, etc.). Lo que difiere de una especie animal a otra, es simplemente la forma de exteriorización, pero los procesos básicos son similares en lo esencial; particularidades estructurales o fisiológicas inherentes a cada especie, (preponderancia de las fibras musculares lisas en determinada región p. ej.), imprimen un sello especial a la sintomatología.

Describiremos a continuación los *rasgos esenciales del choque anafiláctico* en distintas especies animales.

PERRO. — Fué el animal utilizado en las experiencias iniciales de PORTIER y RICHET⁹⁶. No es sin embargo el más apropiado, pues es relativamente difícil obtener en él un choque mortal a corto plazo, y se precisa en general más de una inyección preparante. Ya RICHET había destacado que es raro que mueran antes de las 2 horas.

Procediendo en forma adecuada, se puede obtener un *choque agudo* que se manifiesta de la manera siguiente:

El animal se pone inquieto, ejecuta actos de rascado que traducen la existencia de prurito; a los pocos minutos empieza a tambalear, los movimientos de sus patas posteriores se vuelven incoordinados (*ataxia*); aparecen temblores fibrilares o sacudidas clónicas de la musculatura. Hay salivación, eructos, vómitos espumosos o biliosos o sanguinolentos, micción, defecación. Los *vómitos* son un síntoma muy frecuente e importante; suelen ser precoces. Poco a poco se instala una astenia que progresa hasta el colapso; el animal cae de costado con la mirada extraviada, las pupilas midriáticas, los globos oculares hipotónicos Demora aun en morir (minutos u horas), pero no responde ya a ningún estímulo; la respiración es por momentos esforzada para volverse luego acelerada y superficial; la presión arterial está muy descendida, la taquicardia es extrema; el pulso carotídeo casi imperceptible. La temperatura del animal aumenta al principio y luego cae rápidamente. *El estudio de la sangre* muestra: moderada leucopenia hacia la media hora de la inyección del antígeno, que puede ser seguida de marcada leucocitosis²³; aumento de la proporción de hemoglobina y del número de eritrocitos (*hemo-*

concentración), tanto más neta cuanto más severos son los síntomas; *disminución* de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos; *aumento del ácido láctico, glucosa, urea, creatinina y nitrógeno total no proteico*; *disminución de los cloruros y de la reserva alcalina*; *incoagulabilidad sanguínea*; *aumento de la actividad proteolítica y antitrombínica del plasma, esta última en relación con la incoagulabilidad ya mencionada.*

Estudios pletismográficos demostraron *disminución de volumen de diversos órganos abdominales (principalmente riñón y bazo), y, por el contrario, aumento del volumen del hígado.* En las formas prolongadas de choque *puede aparecer bilirrubina en el plasma (que normalmente no contiene sino trazas de este pigmento^{132 bis}), por lesión intrahepática.*

El flujo de linfa por el conducto torácico, *aumenta considerablemente (Cap. XVI) hasta el décuplo o más de su valor inicial¹², y la linfa obtenida presenta notables alteraciones de su constitución: hay aumento inmediato y brusco del calcio, del magnesio, del nitrógeno aminado (esto último debido a la liberación de ácidos aminados que acompaña al choque); el ion fosfato aumenta en forma progresiva; el ion cloro se mantiene a un nivel más o menos constante; los iones potasio y sodio disminuyen²¹. La linfa no hace incoagulable; las alteraciones de la linfa son bastante similares a las producidas por la administración de pilocarpina, pero esta sustancia no produce la incoagulabilidad, y su efecto sobre el ion fosfato es más moderado.*

En 1939 CODE¹⁵ demostró la existencia de un brusco *aumento de la histaminemia* en los momentos iniciales del choque anafiláctico.

BIEDL y KRAUS¹¹ destacaron la especial jerarquía del fenómeno de la hipotensión arterial y observaron que corría paralelo con la intensidad del choque; que no era de causa central cardíaca, sino vascular, periférica, y que se produce aún en el animal anestesiado, mientras que otros síntomas (diarrea y vómitos, p. ej.) no se presentan en tales circunstancias.

Las numerosas experiencias de MANWARING y colab. (^{80; 81; 82; 83; 84}), establecieron que *el hígado es el órgano principalmente interesado en el choque anafiláctico en el perro* y sugirieron que los fenómenos extrahepáticos podían depender de la *liberación de alguna sustancia tóxica de origen hepático*, en atención a que la sangre de procedencia hepática de un perro en choque, inyectada de inmediato a un perro normal, producía en éste, síntomas característicos de la anafilaxis.

MAUTNER y PICK⁸⁵ en 1915, interpretaron los síntomas como resultantes de una *obstrucción de la circulación porta* a consecuencia de la *contractura del músculo liso de las venas suprahepáticas*, muy desarrollado en el perro. SIMONDS y RANSOM en 1923 aceptan ese mecanismo, el cual ha sido desde entonces mencionado corrientemente.

Sin negar la intervención de la contractura de las fibras lisas de las venas suprahepáticas, tiende a admitirse hoy que el principal tejido de choque en el perro, está constituido por los *endotelios de los capilares hepáticos*, cuyo aumento de permeabilidad —consecutivamente a la inyección desencadenante— lleva a un edema difuso del órgano, con obstrucción secundaria de la circulación en el sistema porta (*exudación serosa* de RÖSLE¹¹⁰; EPPINGER³⁶; ver VARELA FUENTES¹³²).

La importancia relativa de la participación hepática, de los procesos extrahepáticos, y del simple impedimento mecánico al nivel de las venas suprahepáticas, fué estudiada por SIMONDS y BRANDES¹²² en 1927. Estos autores colocaban en perros sensibilizados, un lazo de goma entre el hígado y el diafragma, en forma tal que traccionando de él podía obtenerse *el cierre de las suprahepáticas*. Se lograba obtener así hipotensión arterial y taquicardia; estas alteraciones circulatorias eran bien toleradas por el animal. Si entonces se inyectaba el antígeno en la circulación, no se obtenía intensificación de la hipotensión existente, ni tampoco incoagulabilidad, etc.; es decir, faltaban los síntomas del choque, lo cual de acuerdo con los experimentos de MANWARING y col.^{80; 81; 82; 83; 84} debía atribuirse a la exclusión circulatoria del hígado. Al aflojar el lazo, la presión arterial en un primer momento subía (mayor aflujo de sangre al corazón), pero transcurridos unos 10" a 40", comenzaba a descender nuevamente hasta el bajo nivel previamente obtenido, o aún más abajo, y aparecían todos los síntomas del choque.

En lo que respecta al *aumento de flujo linfático* por el conducto torácico, se ha establecido que él es independiente de la hipotensión arterial. En efecto, se le observa cuando se impide la producción de la hipotensión por administración previa de apocodeína o de cloruro de bario. Es un aumento de linfa similar al obtenido por HEIDENHAIN con la peptona, y depende de una mayor permeabilidad capilar, principalmente al nivel del hígado, estando así íntimamente ligado al fenómeno de la "exudación serosa".

La *hemoconcentración*, la oligohemia, las alteraciones de la concentración de las proteínas y de los diversos elementos minerales de los humores, etc., se explican en la forma habitualmente admitida para la producción de las mismas alteraciones en el *choque traumático secundario*, y en otras formas de choque. La

Incoagulabilidad de la sangre y también de la linfa recogida del conducto torácico, es uno de los fenómenos notables que presenta el choque anafiláctico del perro (como también el peptónico); es frecuente que a las 24 hs. de extraída, la sangre se mantenga completamente líquida. El *choque hidatídico*, del mismo modo que el anafiláctico y peptónico, produce también intensa o completa incoagulabilidad de la sangre en el perro, acompañada de leucopenia e hipotensión intensa y de instalación brusca (GIUSTI y HUG⁶⁵), hecho confirmado por GRAÑA, RECARTE y BALEA⁶⁷, quienes además han demostrado que en algunos perros hay *liberación concomitante de histamina* (Cap. XVI).

QUICK⁶⁷, atribuyó la incoagulabilidad a una liberación de heparina, en el choque peptónico. Para el caso del choque anafiláctico, se demostró que la liberación de heparina por el hígado, era asimismo la responsable del fenómeno⁶⁵. El choque histamínico en cambio, no se acompaña de incoagulabilidad.

HOUSSAY y CISNEROS⁶³ demostraron que los perros tiroidectomizados previamente a la sensibilización, presentan después marcada disminución de la reacción anafiláctica.

COBAYO. — En este animal la sensibilización se obtiene fácilmente mediante una sola inyección, de preferencia por vía intraperitoneal. Transcurridas 3 semanas, la nueva administración del antígeno, esta vez por vía intravenosa o intracardiaca, provoca el *choque agudo*.

El animal queda en estado normal durante un minuto o menos; luego se pone inquieto, se rasca el hocico o las orejas, su pelo se eriza, tose y a veces estornuda. Empieza después a demostrar *dificultad respiratoria* y no es raro que durante los esfuerzos espiratorios tome posiciones extrañas, con el cuerpo contracturado en arco, el cuello estirado y la cabeza hacia arriba, o que exhiba por momentos movimientos inhabituales (saltos convulsivos hacia los lados), e incoordinados. Los esfuerzos respiratorios se vuelven más violentos y espasmódicos, mientras que su eficacia es cada vez menor. El animal tiene la boca abierta y las narinas distendidas; presenta luego indicios de debilidad general, emite materias fecales y orina, tambalea y cae de costado. La excursión respiratoria se reduce más y más, quedando finalmente el tórax detenido en posición de inspiración máxima. El corazón sigue latiendo aun por un momento; la muerte se produce por *asfixia*.

Todo el proceso se desarrolla habitualmente en pocos minutos. *El choque agudo, mortal a breve plazo, con sintomatología*

predominante respiratoria y terminando en asfixia, constituye la reacción característica del cobayo. Pero si se modifican adecuadamente las dosis, vía de administración, período de incubación y otras circunstancias, puede obtenerse en él una reacción menos violenta, que permita escapar a la muerte rápida por asfixia; entonces el cuadro mórbido es muy diferente. Es el “*choque prolongado* (o “*ch. retardado*”) que se parece a lo que hemos descrito para el perro; hay disnea moderada, hipotensión, debilidad progresiva que evoluciona hacia el *colapso circulatorio*, cuyo substrato lo constituyen los fenómenos vasculares ya descritos. También mueren por colapso circulatorio tardío, los cobayos a los cuales se les ha impedido la asfixia, por atropina, adrenalina e hidrato de cloral.

Aun en las reacciones de evolución rápida, se produce en el cobayo *disminución de la presión arterial*, aunque tal descenso sólo es marcado en las formas de choque prolongado; suele estar precedido por un ligero aumento de la presión, en relación con una vasoconstricción periférica inicial.

La *histamina* aumenta en la sangre 5 a 10 veces durante el choque; probablemente proviene en buena parte del pulmón. Se ha demostrado la liberación de histamina por este órgano, sensibilizado activa o pasivamente, y puesto en contacto con el antígeno, de diversas maneras (⁸; ⁹; ¹⁰; ²¹; ²²; ¹¹²; ¹¹³; ¹¹⁴; ¹¹⁵; ¹¹⁶; ¹²¹; ¹³¹; ¹³²).

Es particularmente importante el trabajo de SCHILD¹¹⁰ por los datos cuantitativos que suministra respecto de la liberación de histamina en distintos tejidos; los analizaremos más adelante (pág. 21) al tratar la “teoría histamínica” del choque.

Es interesante el aumento de la histaminemia en el cobayo sensibilizado y luego chocado por *arsenobenzoles*.¹²¹

El aumento de la histaminemia no es todo; interesa además la distribución de la histamina entre el plasma y los elementos celulares; sólo la histamina del plasma es farmacológicamente activa; este hecho será analizado después. Adelantaremos que en la sangre normal, casi toda la histamina está contenida en las células, en las diversas especies estudiadas. Las células sanguíneas mismas son una posible fuente de histamina. KATZ⁶⁷ encontró pasaje de histamina al plasma al agregar el antígeno “*in vitro*”, a la sangre de cobayo sensibilizado (este fenómeno se observa más claramente en la sangre de conejo).

PFEIFFER⁹²; ⁹³ describió la *disminución de la temperatura corporal*; es un fenómeno muy constante e intenso (2° a 10° de descenso), que en las formas de “choque prolongado” puede ser seguido por una hipertermia de variable intensidad. Hay incoagulabilidad de la sangre, no tan intensa como en el caso del perro; se admite que se debe también a la liberación de heparina.

Hay también disminución o desaparición de la alexina o complemento¹⁰; se le considera efecto directo de la reacción antígeno-anticuerpo.

En los animales protegidos por atropina, adrenalina, extracto córtico-suprarrenal o dexametocortisterona, anestésicos diversos o por timoxetil-dietilamina, los síntomas del choque son más atenuados que en los animales no protegidos. La inducción artificial de un estado de hiperpirexia produce una protección evidente.^{10, 11}

La necropsia demuestra que a la reacción aguda típica corresponden *alteraciones características en el aparato respiratorio*; los pulmones están muy distendidos, llenan completamente el tórax, y no se colapsan al ser abierto éste; su superficie es *pálida*, de aspecto exangüe, pero pueden presentar *sufusiones hemorrágicas*. Al examen histológico se observa que la *gran distensión alveolar* existente, resulta de la *estenosis de los pequeños bronquios*, por *contractura de su músculo liso*, muy desarrollado precisamente en el cobayo.

En las *formas agudas de choque*, los fenómenos vasculares y los efectos circulatorios resultantes, no se manifiestan en forma destacada, debido a que el rápido desarrollo de la asfisia lleva directamente a la muerte. En el choque prolongado en cambio, tanto la sintomatología (síndrome de colapso circulatorio), como la anatomía patológica (pulmones colapsados; hígado grande, congestionado; edema y sufusiones hemorrágicas en diversas vísceras), se parecen a lo que hemos descrito en la anafilaxis del perro, y atestiguan la fundamental importancia en este caso, de los fenómenos vasculares.

En atención a estos hechos R. DOERR sugirió que en el choque prolongado del cobayo, las células retículo-endoteliales del hígado constituían el principal asiento de la reacción (tejido de choque), mientras que en el choque agudo el elemento predominante es la contracción del músculo liso de las pequeñas ramificaciones brónquicas.

Se ha demostrado que *la contractura bronquial tan característica de la reacción aguda, es de asiento periférico*, pues se produce igualmente en el animal con la médula cervical seccionada y ambos vagos cortados⁷, y que el espasmo bronquial se produce también en los animales curarizados. La broncoconstricción se produce aún en los pulmones aislados, perfundidos, del cobayo sensibilizado.

Otros órganos del animal sensibilizado, ricos en fibras musculares lisas, aislados de aquél y colocados en un líquido fisiológico adecuado, se contraen cuando se agrega el antígeno al baño. SCHULTZ^{118; 119; 120} describió y estudió *la contracción del intestino aislado*, y DALE¹⁸ la del *útero aislado*. Estos hechos constituyen un sólido punto de apoyo, para la hipótesis que admite el asiento celular predominante de las reacciones anafilácticas (pág. 19).

WENT y LISSÁK¹²⁸ trabajando con corazón aislado y perfundido de cobayo sensibilizado, han encontrado bradicardia y alteraciones del ritmo como respuesta al agregado del antígeno; según sus experimentos, el efecto observado parecería deberse a la liberación de *colina*, pues el contenido de colina del miocardio disminuye; la bradicardia y arritmia son atenuadas por la atropina; no son exaltadas por la eserina; la acetilación del líquido de perfusión procedente del órgano, hace aparecer las propiedades características de la acetilcolina sobre el músculo dorsal de sanguijuela, intestino de rata, presión arterial del perro, etc. Además las modificaciones del funcionamiento cardíaco observadas, son bien distintas de los efectos ejercidos por la histamina (Cap. XVI).

CONEJO. — Es difícil obtener en este animal el alto grado de sensibilización necesario para provocar regularmente reacciones anafilácticas generales agudas. La técnica óptima de sensibilización, obtenida empíricamente gracias a paciente experimentación, para el caso de un antígeno dado, puede no ser la más conveniente si el antígeno utilizado es otro (1). El conejo es en cambio el animal más apropiado para el estudio de la *anafilaxis local*.

Cuando un conejo sensibilizado es capaz de desarrollar una violenta reacción anafiláctica general, presenta siempre un *alto título de precipitina en la sangre*. La determinación cuantitativa previa de estos anticuerpos circulantes, nos capacita para prever aproximadamente, la forma en que ha de comportarse el animal

(1) Así p. ej. *para sensibilizar el conejo* al suero de caballo, se recomienda dar 5 inyecciones (de 3 a 8), a dos días (de 1 a 3), de intervalo entre sí. Para sensibilizar a la clara de huevo en cambio, se recomiendan 4 inyecciones a 5 días de intervalo entre sí, y además es conveniente dar la primera de ellas intraperitoneal, y las demás subcutáneas. Si se usan como antígeno, eritrocitos lavados de pollo, se aconseja proceder así: inyectar 1.5 c.c. de sedimento globular lavado, intravenoso: a los 5 días inyectar 2 a 3 c.c. subcutáneo. Descargar el choque una a tres semanas después mediante 3 c.c. de *glóbulos lacados*, inyectados por vía intravenosa.

cuando se le reinyecta el antígeno. Es una característica del conejo la tendencia a producir *abundantes anticuerpos circulantes*, en el curso de la sensibilización anafiláctica; esto lo hace un animal ideal para suministrar suero sensibilizante en las experiencias de *sensibilización pasiva*. Se opone por éste y otros aspectos (antígeno de FORSSMAN, histaminemia, F. de Arthus), al cobayo, el cual como hemos visto, se sensibiliza fácilmente mediante una sola inyección, y reacciona después con regularidad en forma aguda y violenta, aunque sus anticuerpos circulantes sean escasos o no demostrables.

SÍNTOMAS DEL CHOQUE AGUDO EN EL CONEJO. — Hay generalmente al principio, un corto *periodo de latencia*, durante el cual no se observa ninguna manifestación anormal. Luego el animal empieza a demostrar inquietud traducida por actitudes extrañas: abducción de las patas, rápidos desplazamientos que los llevan a chocar contra cualquier obstáculo interpuesto. Este período de excitación inicial que puede ser muy breve o casi nulo (en el choque con clara de huevo hemos observado frecuentemente la muerte casi instantánea de nuestros conejos de la raza Gigante de Flandes), es seguido por un período de calma relativa durante el cual el animal suele emitir orina y heces. Poco después y sin que haya mediado nada que se parezca a la intensa disnea del cobayo, aparecen algunos movimientos respiratorios entrecortados y anhelantes, que en un plazo de pocos segundos se transforman en verdaderas "boqueadas" agónicas. La exoftalmía terminal es un fenómeno frecuente. La parte final del cuadro descrito, es lo más característico.

Se ha demostrado que la presión arterial se eleva en un primer momento por un mecanismo central; tal elevación falta en efecto, en los animales con la médula cervical seccionada. Después la presión carotídea cae progresivamente y puede llegar a ser muy baja; llama la atención que en estas condiciones no exista taquicardia reaccional importante. Es común que exista bradicardia en los períodos finales.

En la *necropsia* no se encuentra la distensión pulmonar característica del cobayo; no se produce broncoespasmo apreciable; hay en cambio marcada *dilatación de las cavidades derechas del corazón*. Posteriormente se demostró que dicha dilatación es secundaria a una *obstrucción primitiva de la pequeña circulación* 14; 35. El obstáculo en el pequeño círculo no resulta de trombosis ni embolia, sino de la *contractura del poderoso músculo liso* que posee el conejo en el árbol de la arteria pulmonar.

Es probable que una importante *contracción arterial* se produzca en forma difusa en todo el organismo; las pequeñas arte-

riolas de la oreja que son fácilmente observables al microscopio, se contraen intensamente; se comprueba también que los leucocitos, se aglutinan entre sí formando acúmulos incapaces de atravesar los capilares, en cuyo interior se embolizan obstruyendo la circulación¹. Anteriormente se había ya observado agregación de los leucocitos en el pulmón. Estos procesos deben ser tenidos en cuenta en la explicación de la leucopenia de rápida instalación, observable en la sangre periférica.

La disminución de la coagulabilidad sanguínea se observa en general, pero no es tan constante ni marcada como en el perro.

La *histaminemia disminuye*, es decir, sucede lo contrario que en el perro y cobayo (Cap. XVI). El conejo tiene normalmente un alto contenido histamínico en la sangre, 100 a 150 gamas (milésima de miligramo = microgramo), de histamina por 100 c.c. de sangre (expresado en histamina base). En nuestros conejos hemos encontrado resultados similares, con margen amplio de variación en el estado normal, desde 50 a más de 200 gamas. El conejo tiene pues en la sangre, 30 a 50 veces más histamina que el hombre y 50 a 100 veces más que el perro; de ella sólo una pequeña parte se encuentra en el plasma y el resto está contenida en los leucocitos, según aceptan la mayor parte de los investigadores (1) (casi la totalidad de la histamina queda en la "capa blanca" cuando la sangre es centrifugada).

Como han observado varios investigadores, *la marcada reducción de los leucocitos* en la sangre periférica tiende a descender la histaminemia; los mismos leucocitos transfieren la histamina al plasma, como hemos tenido oportunidad de observarlo en nuestros conejos.

Agregando "in vitro" antígeno a la sangre de conejo sensibilizado, se observó el pasaje de histamina desde los leucocitos al plasma (67).

GRAÑA, RECARTE y BALEA han encontrado que la *histaminemia* del conejo normal *disminuye netamente*, en forma similar a lo que sucede en el choque anafiláctico, cuando el animal recibe una inyección intravenosa de *líquido hidatídico*. (Cap. XVI).

El alto contenido histamínico de los leucocitos del conejo, podría estar en relación (DRAGSTEDT²⁵) con la facilidad que presenta dicho animal para desarrollar el fenómeno anafiláctico local de Arthus; en efecto la inyección local de antígeno produce,

(1) QUICK⁶⁸; ZON, CEDER y CRIGLER¹⁴¹, opinan en cambio que las *plaquetas* son el principal depósito de histamina en la sangre circulante y atribuyen a las plaquetas como consecuencia de esa función de captación de histamina, una importante función en el mantenimiento de la condición normal de los vasos (Cap. XVI).

Ya desde tiempo atrás se había observado que *las plaquetas se aglutinan* en grandes masas, en el choque histamínico¹⁹ y en el choque anafiláctico².

además de las alteraciones vasculares y celulares directas, una múltiple embolización local de agregados leucocitarios (también hay aglutinación intensa de plaquetas), altamente cargados de histamina; no es improbable que tal concentración local de histamina sea un factor importante en la producción de la intensa reacción local, con tendencia a la necrosis y eliminación.

Una particularidad saliente del conejo que también presentan algunos otros animales, es la falta de período latente en la sensibilización pasiva; en el cobayo por el contrario, es necesario que transcurran una o más horas después de la inyección sensibilizante, para que la sensibilización pueda ser demostrada (1). (Ver: "Hipótesis celular", pág. 19, y el esquema del mecanismo inmunológico, pág. 18). Este período "no reactivo" del cobayo sensibilizado pasivamente, es una nueva prueba de que en este último animal la, o las sustancias activas — histamina y otras — no son liberadas a partir del antígeno por el sólo hecho del encuentro de éste con el anticuerpo en la circulación; por el contrario corrobora la idea de que dichas sustancias activas son de origen celular.

En el conejo, la inyección muy repetida de antígeno ocasiona alta concentración de anticuerpos circulantes, pero no tiende a producir estado refractario o de protección. En el cobayo y otros animales por el contrario, las técnicas que llevan a la obtención de altas concentraciones de anticuerpos circulantes, dejan al animal en estado más o menos refractario ante nuevas inyecciones de antígeno (ver esquema de la pág. 18). Se interpreta tal protección del cobayo, admitiendo que el antígeno se encuentra primeramente con los anticuerpos circulantes, y su unión con éstos le impide en cierta medida llegar hasta los anticuerpos fijos contenidos en las células sensibilizadas ("excitables" y "reactivas").

Los hechos que anteceden vuelven a exhibirnos diferencias inmunológicas esenciales entre el cobayo y el conejo; debe tenerse siempre presente que las interpretaciones surgidas de la experimentación realizada en uno de estos animales, no son directamente aplicables al otro.

Según DRAGSTEDT²⁵ la intervención de las células de los te-

(1) ZINSSER y ENDERS¹⁸⁹ han observado que algunas razas de cobayos difieren de la característica normal de la especie, y pueden ser chocados casi inmediatamente después de haber recibido el suero sensibilizante.

jidos fijos es secundaria en el conejo, en comparación con la que corresponde al medio circulante.

GATO. — Este animal se caracteriza por las *reacciones anafilactoides* que fácilmente se producen en él ante la primera inyección de las más diversas proteínas naturales; en cambio es poco adecuado para la experimentación anafiláctica.

El cuadro sintomático está constituido habitualmente por náuseas, vómitos, emisión de materias fecales, inquietud, y luego postración progresiva que a veces es terminal; lo más común, sin embargo, es que el animal sobreviva.

Durante el choque agudo se produce hipotensión pronunciada en la circulación general, con aumento moderado de presión en el pequeño círculo. Pueden observarse todos los fenómenos vasculares difusos propios del estado de choque, como en el perro, aunque menos marcados. Frecuentemente se observa disminución neta de la coagulabilidad sanguínea. La membrana nictitante se contrae, aun estando separada de toda conexión nerviosa.

RATA. — Es un animal difícil para la experimentación anafiláctica; cuesta obtener en él un choque agudo importante. También es muy resistente a la histamina, lo que depende en parte de la corteza suprarrenal; en efecto, dicha notable resistencia se pierde por suprarrenalectomía y se recupera por administración de desoxicorticosterona. Los síntomas son de un tipo similar a los que presenta el perro, pero mucho más atenuados.

Es llamativo el hecho encontrado por KELLAWAY²⁸: el útero aislado se contrae moderadamente al agregarle el antígeno; en cambio dicho órgano no se contrae, o se relaja, por acción de la histamina, aun a fuertes dosis, lo que llevó a pensar que probablemente la histamina no desempeñe papel importante en las reacciones anafilácticas de la rata (v. "Teoría Histamínica", pág. 21).

Puede demostrarse la propiedad de precipitar el antígeno (precipitina), en la sangre de la rata sensibilizada.

CABALLO. — Dentro de un cuadro de colapso circulatorio más o menos intenso, se destaca la *disnea progresiva por obstrucción brónquica*. Puede observarse tumefacción edematosa de los miembros. Hay secreción lacrimal aumentada, salivación profusa y sudación; habitualmente también micción y defecación.

Los síntomas son similares a los que se presentan durante el choque histamínico en este animal. La histaminemia disminuye²⁹, lo que podría estar asociado a la leucopenia que se observa simultáneamente.

BOVINO. — Hay fundamentalmente signos de colapso circulatorio, acompañados de distensión gástrica aguda por acumulación extrema de gas. La histaminemia desciende.

MONO. — Es muy difícil obtener en el mono una reacción anafiláctica aguda¹³⁶. Se han logrado algunas reacciones localizadas similares a las que se observan en la enfermedad del suero, humana¹⁴⁰. Aumentando la dosis total de antígeno⁷⁴, han podido obtenerse reacciones letales. Los monos (*M. rhesus*) que sufren un choque severo o fatal, presentan notable plaquetopenia⁷⁵.

PALOMA. — Se ha descrito la contracción de las fibras circulares del bueche, con relajación de las fibras longitudinales; la histamina produce efectos similares. La sensibilización se obtiene con facilidad: basta una sola inyección sensibilizante; el período de incubación óptimo es de 2 a 3 semanas.

RATÓN. — Requiere 2 a 3 inyecciones intraperitoneales, a 3, 4, 5 días de intervalo⁽¹¹¹⁾. Se han ocupado recientemente de la reacción anafiláctica de este animal, otros autores⁽¹²⁷⁾.

LOMBRIZ DE TIERRA. — Es fácilmente sensibilizada por una sola inyección preparante y el período de incubación es muy breve, alrededor de una semana⁽⁹⁶⁾.

III) Patogenia de los fenómenos de la Anafilaxis

1) ASPECTOS INMUNOLÓGICOS

Desde el año 1907 quedó establecido que la reacción anafiláctica depende de la existencia de anticuerpos^(61; 89; 90; 88). En 1909 FRIEDBERGER atribuyó las alteraciones, a la condensación del antígeno reinyectado, sobre las células cargadas de anticuerpos específicos.

Los anticuerpos de cuya presencia depende la reacción anafiláctica, son producidos por el organismo que ha sido estimulado por una primera inyección del antígeno (inyección sensibilizante).

Se demuestra la existencia de anticuerpos en los humores y en particular en la sangre, de varias maneras, entre ellas: a) la inyección en determinadas condiciones, de la *sangre de un animal sensibilizado*, a un animal "nuevo" (normal), le transfiere la sensibilidad anafiláctica a este último (*transmisión pasiva*); b) al poner en contacto "in vitro", el suero del animal sensibilizado con la solución del antígeno correspondiente, puede observarse la producción de un *precipitado* que aparece como un anillo nítido, cuando ambos líquidos, — suero y solución del antígeno — son dispuestos en capas (investigación de *precipitina*). El con-

tenido en anticuerpos puede también investigarse mediante la *fijación del complemento*. El título de anticuerpos obtenidos con cualquiera de estos métodos, se corresponde con la mayor o menor aptitud para realizar la *transmisión pasiva*, que presenta el suero considerado.

La *sensibilidad al antígeno* de parte del animal preparado es extrema: en el caso del cobayo puede obtenerse la muerte, inyectando en la circulación fracciones de microgramos de una proteína natural (en solución), que es inactiva aun en altas dosis en un cobayo normal. Son letales, cantidades en peso (de antígeno), 1000 y más veces menores que las dosis letales mínimas de los más activos alcaloides.

El anticuerpo anafiláctico es específico, es decir reacciona con el antígeno que ha provocado la aparición de aquél y no con otros; es éste un notable carácter de la reacción anafiláctica, que junto con la extrema sensibilidad mencionada, la vuelve un valioso instrumento biológico aplicable a finalidades múltiples: identificación de diversas proteínas naturales; estudio de relaciones antigénicas entre especies afines, o dentro de una especie, entre diversos órganos; investigación de manchas de sangre y de otros materiales de interés médico-legal; reconocimiento de adulteraciones alimenticias; etc.

Veremos más adelante que el estado de sensibilización no depende de los *anticuerpos circulantes*, sino fundamentalmente de los *anticuerpos celulares*; la presencia de estos últimos explica que la sensibilidad no desaparezca al ser sustituida la sangre del animal sensibilizado por la de un animal normal, y da cuenta igualmente de las reacciones anafilácticas, rigurosamente específicas, exhibidas por los órganos aislados. Se ha encontrado que sustancias muy diversas, administradas por primera vez sin necesidad de una sensibilización previa, en un animal nuevo, desarrollan reacciones con características similares o idénticas a las anafilácticas; son los "*fenómenos anafilactoides*" (pág. 30), que *no dependen de la presencia de anticuerpos específicos*.

DESENSIBILIZACIÓN. — Cuando un animal que sufre una severa reacción anafiláctica escapa a la muerte, se observa que por un cierto tiempo después tolera nuevas inyecciones del antígeno, sin manifestaciones apreciables. Se dice que está *desensibilizado*; esta "desensibilización" es transitoria (dura algunas semanas en el cobayo) y se atribuye a una neutraliza-

ción o saturación de los anticuerpos localizados en las células (pág. 18). El proceso de desensibilización tiene también carácter específico; es el mismo antígeno que ha provocado la formación de anticuerpos, el agente capaz de neutralizar a estos últimos. Se ha intentado la aplicación práctica de la desensibilización específica: métodos de BESREDKA; FRIEDBERGER y MITA y similares.

También el animal que ha sufrido una intensa reacción anafilactoide por peptona, puede manifestar un estado refractario ante una reinyección de peptona. En este caso no puede pensarse en neutralización de anticuerpos específicos que no existen; precisamente el estado refractario a la peptona, difiere por muchos aspectos de la desensibilización anafiláctica (pág. 33).

2) TEORÍA SOBRE EL ASIENTO DE LA REACCIÓN ANAFILÁCTICA

La hipótesis humoral y la hipótesis celular. — “Substancias activas”.

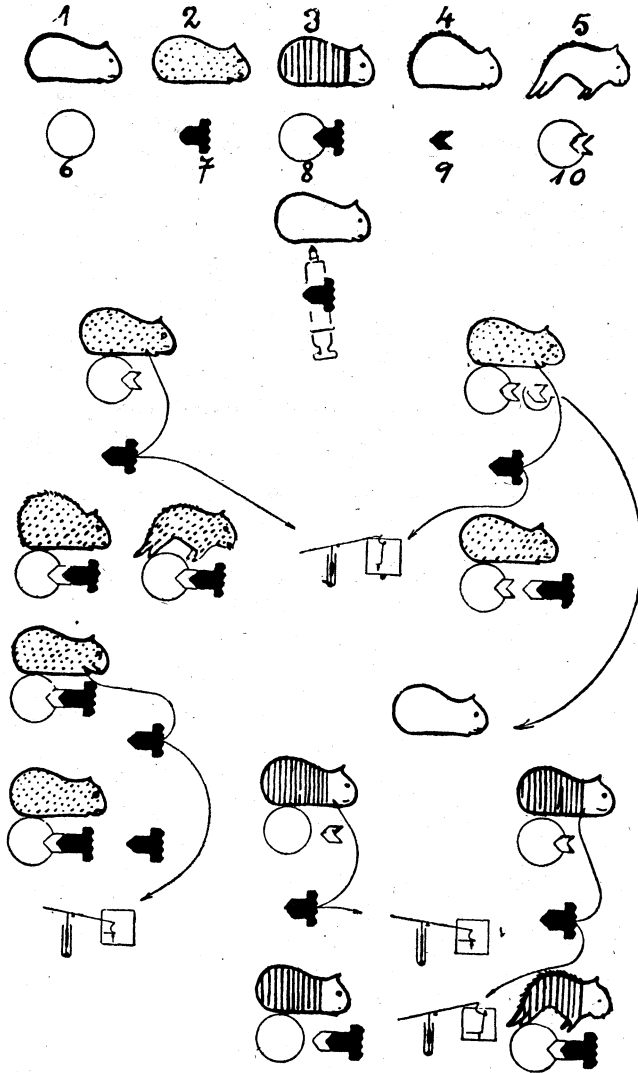
Se intentó desde los estudios iniciales de la anafilaxis, dilucidar en qué lugar del organismo ocurren los procesos esenciales (unión del antígeno con el anticuerpo; liberación de sustancias activas), que originan los fenómenos del choque; es decir cual es *el asiento de la reacción*.

A) LA HIPÓTESIS HUMORAL

Al principio se tendió a admitir que dicha unión del antígeno con el anticuerpo se realizaba en los humores del organismo y particularmente en la corriente sanguínea: *hipótesis humoral*. Pero estas ideas no pudieron sostenerse más, después que la experimentación estableció que el animal sensibilizado *puede sufrir la sustitución total de su sangre por la de un animal normal, sin perder su reactividad anafiláctica*⁵³, y que *los tejidos poseedores de fibras lisas, aislados del animal sensibilizado y puestos en el seno de un líquido fisiológico artificial, se contraen en forma específica ante el agregado del antígeno* (SCHULTZ^{118; 119; 120}; DALE¹⁸).

Otros datos de experimentación contribuyeron a desplazar la hipótesis humoral.

Así el *efecto protector del exceso de anticuerpos circulantes*, es incompatible con la teoría humoral. Las técnicas mediante las cuales se obtiene alta proporción de anticuerpos circulantes en el cobayo (y en otros animales), no son las más apropiadas para lograr un choque anafiláctico típico. Si



Representación esquemática de los aspectos inmunológicos esenciales de la reacción anafiláctica. — (Según símbolos de T-OPLEY y WILSON (128 bis) y VAUGHAN (W.): Practice of allergy. con modificaciones).

1. cobayo normal; 2. cobayo sensibilizado activamente (cuerpo punteado); 3. cobayo sensibilizado pasivamente (cuerpo rayado); 4. cobayo chocado (erizado y encogido); 5. cobayo muerto en shock (erizado, patas estiradas); 6. célula normal; 7. antígeno; 8. acceso del antígeno a la célula; 9. anticuerpo; 10. célula sensibilizada.

Debajo de los 10 símbolos gráficos, se representa un cobayo normal que recibe la inyección del antígeno. Los posibles resultados se representan en la línea horizontal adyacente: a la izquierda, cobayo activamente sensibilizado

(debajo: la célula sensibilizada), sin anticuerpos circulantes; a la derecha, cobayo sensibilizado y con exceso de anticuerpos circulantes. Al reexponer a ambos al antígeno, varias semanas después, los resultados en lo que respecta al comportamiento del órgano aislado (útero, intestino) son idénticos: hay contracción (elevación de la palanca, apreciable en la figura central). El comportamiento del animal entero es, por el contrario, bien diferente: a la derecha, el animal con exceso de anticuerpos circulantes no presenta shock, el anticuerpo circulante se ha unido al antígeno, evitando el acceso de éste a las células sensibilizadas. A la izquierda, el animal cae en shock pudiendo recuperar (extrema izquierda) o morir. El animal recuperado resiste una inyección ulterior del antígeno y sus órganos aislados no se contraen (extrema izquierda, hacia abajo).

La sensibilización pasiva se representa en el ángulo inferior derecho. San-

ura de un cobayo con exceso de anticuerpos circulantes es inyectada a un cobayo nuevo. Las figuras que siguen muestran: a la izquierda, inmediatamente después de la sensibilización pasiva; a la derecha, después de transcurridas varias horas. Tanto el comportamiento del animal entero como el del órgano aislado es diferente; en el primer caso los anticuerpos no han tenido tiempo de fijarse a las células (no hay shock ni contracción del órgano aislado); en el segundo caso cuando ingresa el antígeno encuentra los anticuerpos ya fijados a las células; la unión antígeno - anticuerpo se realiza al nivel de la célula; hay shock, y contracción del órgano aislado.

Un cobayo es inyectado cotidianamente con un antígeno dado, el choque que puede obtenerse a las 3 ó 4 semanas es mucho más atenuado, que el que se obtiene en el animal que ha recibido solamente una inyección sensibilizante; este último no presenta anticuerpos circulantes en cantidad apreciable (ver esquema del fenómeno en pág. 18).

II. WELLS¹⁰⁰ encontró que la administración de *grandes cantidades de antígeno específico*, inmediatamente antes de la reinyección del antígeno en el animal sensibilizado, en lugar de ocasionar una exacerbación del choque — como cabría esperar según la teoría humoral — lleva a una atenuación más o menos completa de la reacción anafiláctica.

Aboga también en contra de la teoría humoral, la existencia de un "período de incubación" en la sensibilización pasiva del cobayo. Cuando se inyecta el antisuero sensibilizante, la concentración máxima en la sangre se alcanza inmediatamente después de terminada la inyección; sin embargo es necesario dejar transcurrir una o más horas para poder demostrar la existencia de la sensibilización (esquemático en la pág. 18).

B) LA HIPÓTESIS CELULAR

Los datos experimentales precedentes inclinaron a admitir que las alteraciones fundamentales de la anafilaxis, se realizaban a nivel de las células de los tejidos: *hipótesis celular*. Esta teoría está histórica y lógicamente ligada a la noción de la existencia de "sustancias activas", que son liberadas durante la reacción.

a) Las "sustancias activas" responsables de la reacción. — POPIELSKI⁹⁵ en 1909, señaló la presencia en la *peptona* y en extractos de órganos, de una sustancia fisiológicamente activa, que él supuso ser un constituyente normal de la célula y que llamó *vasodilatina*. Atribuyó a esta sustancia diversos fenómenos de choque, logrados por él en el perro mediante inyecciones de extractos de los más diversos órganos (extracto de mucosa intestinal, cerebro, médula, etc.). Fué destacado después por BIEDL y KRAUS¹¹, *el extraordinario parecido del choque peptónico con el choque anafiláctico*; estos autores admitieron que probablemente

la vasodilatina sería la sustancia activa responsable en ambos casos. Así nació la idea de una “sustancia responsable”, de intensa acción fisiológica, que sería la causa de las manifestaciones observadas en el choque anafiláctico.

Desde algunos años antes, VAUGHAN venía trabajando sobre la obtención de *productos tóxicos derivados de las proteínas*, por desdoblamiento mediante diversos agentes, logrando obtener con sus “*protein split-products*” síntomas parecidos a los de la anafilaxis. Supuso que ésta última dependiese de la producción en el organismo de un *fermento proteolítico específico*, que actuando sobre el antígeno reinyectado, liberase de él productos tóxicos, responsables de los síntomas.

Fué entonces que FRIEDBERGER⁵¹ amplió y modificó sus conceptos anteriores, al admitir que es sobre ese complejo antígeno-anticuerpo que actúan *fermentos proteolíticos*, de cuya acción resulta un hipotético producto de clivaje que llamó “*anafilotoxina*”, el cual sería el responsable de los síntomas.

Desde el momento en que se admite la existencia de una sustancia activa responsable del cuadro mórbido, quedan implícitamente planteados los siguientes problemas: 1) naturaleza de la sustancia activa; 2) su origen o procedencia; 3) el mecanismo o proceso de su aparición o formación. En la hipótesis de FRIEDBERGER, la sustancia responsable o “anafilotoxina”, era considerada: 1) un producto del desdoblamiento proteico; 2) que procedía del antígeno y 3) que era originada por un proceso enzimático (*teoría proteolítica*). Además FRIEDBERGER admitió que este último se desarrolla en la sangre.

Los dos primeros puntos se volvieron pronto insostenibles, tanto por consideraciones de orden cuantitativo, como por los resultados obtenidos por KEYSER y WASSERMANN (aparición de las propiedades tóxicas en el suero normal de caballo, que ha sido adsorbido por caolín y tratado por suero fresco de cobayo; y por BORDET (aparición de las propiedades tóxicas para el cobayo, cuando se hace actuar suero fresco de cobayo sobre agar exento de sustancias nitrogenadas). Los sueros normales así preparados provocaban el choque ya después de la primera inyección, tal como lo hace la peptona. Los experimentos de BORDET se oponían también a la “teoría proteolítica”, puesto que habría que admitir el clivaje enzimático de las proteínas del suero de cobayo por fermentos existentes en el mismo suero. La interpretación según la cual una cierta alteración del equilibrio coloidal está en la génesis de las manifestaciones, fué llamada la “teoría física” y puede considerarse como un especial derivado de ella la “Membrane Hypothesis” de DOERR.

b) **Teoría histamínica del choque.** — La suposición de que la *histamina* representa la principal "sustancia activa" responsable, corresponde a DALE y sus colaboradores, quienes iniciaron así la "teoría histamínica del choque", consolidándola posteriormente a lo largo de muchos años de intensa labor experimental. Debemos advertir que DALE nunca pretendió reducir a un mecanismo *exclusivamente* histamínico todo el complejo problema de la anafilaxis y del choque en general.

Los hechos principales en que se funda la hipótesis de DALE son:

1) *La semejanza sintomatológica entre el choque histamínico y el choque anafiláctico.* Esta semejanza con ser muy grande, dista de ser completa. La histamina no produce incoagulabilidad sanguínea, (no hay liberación de heparina por el hígado); produce aumento de flujo linfático por el conducto torácico (Cap. XVI) y tumefacción edematosa del hígado, pero los mismos fenómenos son mucho más intensos en el choque anafiláctico y en el choque péptico.

2) Hay un evidente paralelismo entre el comportamiento de una especie animal dada, a la histamina por una parte, y su manera de reaccionar en los experimentos de anafilaxis, por otra; especies como la rata, que son poco favorables para la obtención de reacciones anafilácticas agudas, son también altamente refractarias a la administración de histamina. Podrían multiplicarse ejemplos de esta clase. (1)

3) La liberación de histamina o de una sustancia estrechamente relacionada (*sustancia histamino-simil*), se produce en las ronchas cutáneas que son asiento de una reacción entre antígeno y anticuerpo. También otros estímulos, químicos o físicos, pueden originar liberación local de histamina por parte de la piel (página 75). La piel contiene normalmente altas cantidades de histamina depositadas en forma inactiva, que pueden ser liberadas ante estímulos adecuados^{77; 78}. Los estímulos que al actuar sobre la piel liberan localmente histamina produciendo la roncha característica, cuando actúan en forma extensa o general sobre el organismo provocan fenómenos de choque⁸⁶.

(1) La histamina tiene neta acción dilatadora sobre las arterias coronarias del gato; en la reacción anafiláctica del corazón aislado de gato, se observa también una intensa dilatación de las coronarias^{3 bis}. Por el contrario, el corazón de conejo o de cobayo sensibilizados reacciona con una vasoconstricción coronaria al antígeno y también a la histamina.

4) La *existencia normal de histamina* en otros tejidos que la piel, de los cuales puede liberarse y movilizarse la histamina en forma activa, en el seno de ellos o hacia la sangre. Ya hemos visto que en algunos animales la *histaminemia* aumenta durante el choque (caso del cobayo). En el conejo y en otros animales, la *histaminemia* disminuye en las mismas circunstancias. Nos hemos referido ya (pág. 12) a la interpretación que puede aplicarse a estos casos dentro de lo conocido actualmente.

Nutrida investigación experimental ha establecido evidencia acerca de la liberación de histamina en los momentos iniciales de la reacción anafiláctica, sea en los tejidos o humores del animal entero, sea en el seno del líquido de perfusión utilizado para nutrir los órganos aislados.

Desde un punto de vista cuantitativo, dicha liberación alcanza la intensidad necesaria para que puedan serle atribuidos muchos o la mayor parte de los fenómenos observados. SCHILD¹¹⁶ estudiando la liberación de histamina de parte de diversos tejidos de cobayo durante el choque anafiláctico, plantea el problema de si las cantidades liberadas son tales como para explicar el origen histamínico de la contracción de las fibras lisas en los diversos territorios. Para contestar esta cuestión, SCHILD relaciona:

α) la cantidad de histamina liberada (in vitro) por un tejido determinado, con:

β) La sensibilidad del mismo tejido a la histamina (concentración mínima de histamina en el baño de perfusión necesaria para suscitar una contracción). (1)

(1) Los casos son diversos. P. ej.:

Las *vesículas seminales*, la *vejiga* y el *esófago* del cobayo aunque poco sensibles a la histamina, son asiento de una liberación neta que puede sobrepasar 1γ ($= 1\mu\text{g.}$ o sea una milésima de milígramo), por gramo de tejido, lo que explica su contracción en el choque; en cambio el *hígado* no libera histamina en cantidad apreciable durante el choque. De acuerdo con la sensibilidad de los métodos de medida, puede afirmarse que la liberación de histamina por parte de la pared intestinal, no alcanza, si es que existe, a la centésima parte de la exhibida por los órganos anteriormente citados, pero en cambio la sensibilidad a la histamina de la pared del intestino, es 1000 o más veces mayor que la de aquellos. La relación entre la *sensibilidad* del tejido a la histamina, expresada en γ de esta sustancia por 1 c.c. de líquido fisiológico de baño ($\gamma/\text{c.c.}$); y la *liberación* expresada en γ por un g. de tejido ($\gamma/\text{g.}$), depende como es lógico de la *diferencia existente entre la concentración efectiva en el sitio de acción* (al iniciarse la difusión de la histamina desde el tejido, que es lo que actúa en el choque), y la *concentración de equilibrio* (al completarse la difusión), que es la que actúa en el baño.

Considerando debidamente este aspecto del problema, SCHILD ha podido introducir gran precisión en el análisis de los resultados obtenidos. A un examen superficial de los hechos, la intensa contracción del íleon de cobayo en la anafilaxis, parecería constituir una objeción seria a la teoría histamínica; en cambio una correcta apreciación de los aspectos cuantitativos del fenómeno, conduce a admitir que puede liberarse en el choque, por parte del Intestino, una cantidad de histamina que siendo suficiente para contraerlo intensamente, dada su extraordinaria sensibilidad a esta sustancia, no alcance a ser captada por los más sensibles procedimientos actualmente disponibles.

b) La timoxietildietilamina se opone a la acción de la histamina "in vivo" y también "in vitro"; el cobayo resiste dos dosis mortales de histamina, si ha recibido previamente 40 mgs. por kilo de timoxietildietilamina; igualmente, si se agrega esta sustancia al baño de Tyrode en que se encuentra el órgano aislado, contráctil de cobayo, se evita la contracción por dosis de histamina capaces de provocar una contracción máxima⁵⁹.

Ahora bien, se ha demostrado¹²⁵ que la timoxietildietilamina protege en forma similar al cobayo sensibilizado, si se le administra inmediatamente antes de la inyección desencadenante, una dosis adecuada de aquella sustancia.

Otras sustancias que se oponen en mayor o menor grado a los efectos de la histamina, se comportan en forma parecida respecto a la reacción anafiláctica: *uretano*³⁸; *cloralosa*³⁸; *aldehído fórmico*⁷⁰; ⁷¹; tratamiento previo con *histamina*⁴; ³⁹; ⁴⁰; ⁶⁶; *arginina*²; ⁷⁶. Una influencia del mismo carácter es atribuida a la *histaminasa* por algunos autores⁶⁸ ^{61a}, pero el hecho es controvertido por otros.

6) En un animal relativamente refractario como la rata, la *extirpación bilateral de la corteza suprarrenal* ocasiona un aumento de la sensibilidad a la histamina, y simultáneamente vuelve al animal más apto para desarrollar reacciones anafilácticas agudas. La capacidad para inactivar histamina puede ser restaurada mediante administración de extracto córtico-suprarrenal o de desoxicorticosterona¹⁰⁸ (v. en Cap. XVI el riesgo que comporta el uso terapéutico de los extractos suprarrenales en el "shock", cuando por deficiencia de elaboración contienen precisamente histamina).

c) **Agentes que provocan la liberación de histamina.** — *La histamina existe normalmente en las células de casi todos los tejidos; aun el intestino de cobayo que no libera cantidad apreciable durante el choque anafiláctico, contiene tanta histamina como el útero del mismo animal, órgano que la libera abundantemente en las mismas condiciones. En general los tejidos más ricos en histamina son la piel, el pulmón, la médula ósea (roja), el intestino y el hígado.*

La liberación de histamina es un proceso brusco e intenso, que obliga a admitir que la sustancia existe preformada en el interior de las células, en forma inactiva, probablemente adsorbida por los complejos lipoproteicos existentes en el protoplasma celular, o combinada a las proteínas; esta unión es relativamente inestable, dado que gran cantidad de estímulos pueden suscitar la liberación (1). Sin embargo se debe hacer notar que la célula puede ser desintegrada, sin que la histamina asociada a su íntima estructura protoplásmica sea perdida por las partículas celulares resultantes. Esto es confirmado por las observaciones de FELDBERG y KELLAWAY quienes consecutivamente a la inyección intraportal de toxina estafilocócica, encontraron en el líquido procedente de la perfusión hepática, abundante cantidad de pequeñísimos detritos celulares ricos en histamina, y que sin embargo no producían la hipotensión característica, al ser inyectados al gato; bastaba en cambio una breve coagulación por el calor, para que se liberase de ellos gran cantidad de histamina.

Todo lo que antecede, constituye un fuerte apoyo para la interpretación que atribuye a la histamina una intervención primordial en las reacciones anafilácticas.

Como hechos poco conciliables con tal interpretación, se han presentado principalmente los siguientes:

1) El útero aislado de rata no se contrae, o se relaja por histamina, mientras que el órgano sensibilizado de dicho animal se contrae regularmente en esas condiciones, aunque en forma moderada, por acción del antígeno específico (KELLAWAY⁶⁶). SUDEN¹²⁷ ha analizado este fenómeno, y ha mostrado que el órgano "in situ" reacciona de manera similar, a la histamina y al antígeno.

(1) Los agentes que actuando sobre las células provocan la liberación de histamina, son muy variados; el calor coagulando las albúminas libera toda la histamina (en las quemaduras difunde en forma activa la histamina de los tejidos sometidos a la acción del calor); las radiaciones, en particular el ultravioleta⁶⁹; los iones metálicos⁴⁵ que coagulan, desnaturalizan o atacan las proteínas (ión mercurio, p. ej.); algunas proteinasas de origen animal (tripsina^{102; 103; 104; 130}), o de origen vegetal (papaina); toxinas microbianas^{45; 47}; peptona^{48; 128}; ponzoñas de serpientes^{43; 46}; veneno de abeja⁴⁴; anígeno (anafilactógeno), en el animal sensibilizado, o en los órganos aislados del mismo (8; 9; 10; 27; 28; 29; 30; 31; 112; 116; 131; 134; 135).

En cambio la histamina no es liberada de su probable substrato lipoproteico en el protoplasma celular, por aumento de la concentración de ion potasio¹¹², el cual parece ser un estimulante fisiológico de la liberación de acetilcolina. Es interesante hacer notar que la potasemia aumenta mucho en el choque anafiláctico⁷², y tanto más alta se encuentra, cuanto más intenso fué el choque.

PERLBERG¹¹ objeta que los débiles efectos observados por SUDEN consecutivamente a la inyección intravenosa de antígeno o de histamina, pueden ser reacciones nerviosas indirectas y no pueden explicar la discrepancia observada por KEELAWAY.

En cambio DRAGSTEDT²⁵ opina que la contracción observada al agregar antígeno al órgano aislado, podría ser un efecto no específico. La cuestión ha recibido un nuevo aporte de parte de CAMPBELL y NICOLL¹², quienes mostraron que el útero aislado de rata responde a alguna sustancia liberada durante el choque anafiláctico, por el pulmón de cobayo sensibilizado.

2) COOKE, WING y STULL¹⁷, trabajando con cobayos sensibilizados con polen de ragweed (*Ambrosia* sp.), encontraron que el órgano contráctil aislado, va disminuyendo su respuesta al ser sometido repetidamente a fuertes dosis de histamina (las débiles dosis de histamina repiten su efecto sin mayor modificación, mientras la pieza reactiva se conserva en buenas condiciones). Dejando presente en el baño la última dosis de histamina (Cap. XVI), agregaban entonces una fuerte dosis de extracto de "ragweed" consistente en 10.000 unidades (Cap. XV); el órgano respondía con una fuerte contracción, la cual dada las condiciones del experimento, no puede ser atribuida a la histamina.

Ya anteriormente SCHILD^{113; 114} había observado que el útero aislado de cobayo, intoxicado por fuertes concentraciones de histamina, responde con una contracción neta al agregado del antígeno, mientras que no se contrae o se relaja, ante un nuevo agregado de histamina.

3) Los órganos contráctiles (a fibras musculares lisas) del perro sensibilizado, una vez aislados responden por una contracción al agregado de histamina, y sin embargo no se contraen por adición del antígeno específico (acción inversa a la mencionada para el útero de rata). Los mismos órganos "in situ" se contraen durante el choque anafiláctico. Esta no es una objeción muy seria a la teoría histamínica, pues es bien probable que el órgano reaccione a la histamina liberada por otros órganos; las cantidades liberadas por el hígado del perro son suficientes para producir efectos a distancia. Podrían intervenir además las complejas reacciones fisiológicas secundarias a que está sometido todo órgano, en conexión nerviosa y humoral con el resto del organismo.

4) El intestino aislado de conejo sensibilizado, se contrae en forma neta por agregado del antígeno; en cambio es muy poco sensible a la histamina. La diferencia, aunque de grado es llamativa.

5) Si bien el ratón y la rata son poco apropiados para la anafilaxis, no pueden obtener en ellos reacciones apreciables; para reproducirlas aproximadamente, mediante la acción de la histamina, habría que administrar dosis tan enormes, que no es verosímil que puedan ser suministradas por los tejidos del animal durante la reacción anafiláctica.

Es probable que en la rata y en el ratón, los síntomas sean debidos a la "injuría" celular directa, y sólo secundariamente a la liberación de histamina, la cual es uno de los efectos de aquella injuria. Es probable también que se liberen o formen otras sustancias más o menos activas.

6) En el caso del fenómeno de *anafilaxis local* de Arthus (pág. 61) y en general, en el caso de reacciones de evolución lenta, parece difícil explicarlos por liberación de histamina; con todo la sugestión de DRAGSTEDT²⁵ mencionada en la pág. 12 merece ser tenida en cuenta.

7) En el caso del *choque peptónico*, en el cual hemos visto que existe importante liberación de histamina, se ha admitido también la posibilidad de una acción directa de la peptona sobre las células. FELDBERG y KELLAWAY⁴⁰ y FELDBERG⁴¹ han encontrado que la peptona es capaz de contraer el útero de cobayo intoxicado por altas dosis de histamina y también provoca contracción del útero aislado de rata (este último insensible a la histamina).

Se plantea con esto la posibilidad de que *productos de desdoblamiento proteico*, producidos en la intimidad de las células durante el curso de las reacciones anafilácticas, pueden intervenir directamente en la producción de diversos efectos, sin que se necesite siempre una "mediación histamínica". Por otra parte es bien sabido, que el choque peptónico en el perro se parece más al anafiláctico, que el choque histamínico; en este último hay menos tumefacción edematosa del hígado, hay menor aumento del flujo linfático por el conducto torácico y falta la incoagulabilidad sanguínea y de la linfa.

Estas modernas investigaciones *no se oponen a lo fundamental de la "teoría histamínica"*; tienden más bien a completarla y adaptarla a mayor número de hechos. Evidentemente no debe considerarse hoy que la histamina interviene necesariamente y en forma exclusiva, en la génesis de la totalidad de los fenómenos observados. La tendencia actual es a considerar *que otras sustancias activas, liberadas o formadas en el curso de la reacción*, pueden intervenir en la producción de algunas manifestaciones.

d) Otras sustancias activas

HEPARINA. — Ya se mencionó antes la *heparina*, liberada por el hígado y responsable de la incoagulabilidad de la sangre en el choque peptónico y en el choque anafiláctico. Se ha demostrado que la *tripsina* suscita también liberación de heparina^{44; 107}. Es interesante destacar que la administración previa de heparina, protege a la rata contra los efectos de la tripsina³⁴. La heparina protege igualmente a los ratones contra la acción de la papaína, (mezcla de fermentos proteolíticos altamente tóxica para el ratón, en el que produce un choque anafilactoide estudiado y descrito por KIRCHEIM⁷³). Consignaremos de paso que dado que la *heparina pura*, aun administrada en dosis masiva, no comporta ningún efecto tóxico apreciable sobre los distintos sistemas de la economía, no es improbable que las investigaciones citadas con-

duncan a la aplicación práctica de la heparina, en situaciones similares. Aun más, la heparina tiene según MACHT⁷⁹, una acción protectora evidente contra otras intoxicaciones (por ponzoña de serpientes, por digitálicos, etc.).

(OLINA (ver en pág. 10 las observaciones de WENT y LISSAK).

"SUSTANCIA DE ACCIÓN LENTA" (SLOW-REACTING SUBSTANCE ("P")). En cuanto a otras sustancias activas, capaces de intervenir en el choque anafiláctico y fenómenos relacionados, los principales adelantos han surgido del estudio de la acción de las *ponzoñas de serpientes*.

KELLAWAY en 1929 destacó que la acción de las ponzoñas sobre el útero de cobayo, era muy parecida a la del antígeno sobre el útero de cobayo sensibilizado. Planteó el problema de la posible existencia de una sustancia activa común, distinta de la histamina, pues las ponzoñas contraen también el útero de rata. En sucesivos trabajos posteriores, KELLAWAY, FELDBERG y COLUB, han destacado que las ponzoñas contraen: 1) el útero de rata; 2) el útero de ratona; 3) el intestino de cobayo intoxicado "in vitro" por histamina; 4) el intestino de conejo^{41; 42; 43; 46; 68}. Son todos ellos, efectos distintos de los producidos por la histamina, y precisamente reproducen igual número de diferencias entre la reacción anafiláctica y los efectos histamínicos (págs. 24 y 25). El estudio metódico de la causa de esas diferencias condujo a FELDBERG y KELLAWAY⁴⁶ a importantes resultados. En el líquido de perfusión procedente de los órganos sometidos a la acción de las ponzoñas, aparece histamina, proteínas y una sustancia desconocida que se exterioriza por un efecto contráctil lento sobre el intestino de cobayo (sustancia de acción lenta: slow reacting substance). El perfusado presenta también un intenso efecto lítico sobre los glóbulos rojos de oveja. El mecanismo del efecto lítico ya había sido dilucidado por DELEZENNE y FOURNEAU²⁴; la ponzoña contiene una lecitinasa que retira ácido oleico de la lecitina, produciendo "lisocitina", que es de poderoso efecto hemolítico. HOUSSAY⁶² relacionó las manifestaciones observadas en el envenenamiento por ponzoñas de serpientes, a la formación de lisocitina a partir de la lecitina. FELDBERG y KELLAWAY admitieron inicialmente que el efecto lítico y el "efecto contráctil lento" observados por ellos en el líquido de perfusión procedente de órganos envenenados, podían depender de la misma sustancia; posteriormente establecieron⁽⁴²⁾ que deben ser atribuidos por lo menos a dos sustancias diferentes. La sustancia estimulante de acción lenta, no ha podido ser individualizada aún; es distinta de la "sustancia P" de GADDUM y VON EULER; no es fosforilcolina ni oleilcolina. No está establecido en forma definitiva si esta sustancia preexiste en los tejidos normales o si se forma por acción del estímulo. Tampoco es seguro que deba proceder de la lecitina, y finalmente es posible que no todos los "efectos contráctiles lentos" sean causados por una misma sustancia.

A pesar de todos estos puntos que necesitan aun ser aclarados, queda en pie un hecho fundamental: la "sustancia (o sustancias) de acción lenta"

imita más fielmente que la histamina, en muchos aspectos, a las reacciones de la anafilaxis.

DERIVADOS PROTEICOS. — El choque peptónico es más parecido al choque anafiláctico, que el choque histamínico (pág. 26).

Los efectos de la *peptona* sobre los órganos aislados, difieren de los de la histamina en importantes aspectos: la peptona contrae el útero de rata (insensible a la histamina o deprimido por esta sustancia); el intestino de conejo (poco sensible a la histamina); y el intestino de cobayo intoxicado "in vitro" por la histamina. Estas mismas diferencias son exhibidas por las reacciones anafilácticas respecto de la histamina. Es posible que algunos productos de desdoblamiento proteico desempeñen cierto papel en la anafilaxis.

En el terreno algo alejado, pero conexo, del mecanismo de los procesos alérgicos humanos, COOKE¹⁷ ha emitido recientemente la opinión de que la atención de los investigadores ha de desplazarse desde la histamina hacia multitud de derivados proteicos.

Los nuevos conceptos sobre la importancia de la intervención de todas las "sustancias activas" que se acaban de describir, se basan en la aceptación de que *dichas sustancias se originan en el interior de determinadas células del organismo*. En este sentido refuerzan la "*hipótesis celular*".

En determinadas especies animales (conejo, p. ej.), ocurre que las *células de la sangre son muy ricas en histamina* y capaces también al mismo título que las células de otros tejidos, de liberar grandes cantidades de aquella sustancia. Pero aquí la intervención activa de la sangre, no constituye más que un caso especial del asiento celular de la reacción.

En otros casos las sustancias activas liberadas en los focos celulares de su producción máxima, difunden en cantidades considerables hasta el plasma sanguíneo y son transportadas por éste hasta otros tejidos alejados, en los cuales se desarrolla el efecto de dichas sustancias activas.

En las dos circunstancias mencionadas, hay una intervención de la sangre en la provocación de algunos fenómenos del choque; pero estos hechos no se oponen a la interpretación que atribuye un asiento celular a las reacciones anafilácticas.

En cuanto a las primitivas teorías "enzimática" y "física" (pág. 20), son susceptibles como lo ha hecho notar recientemente FELDBERG⁴¹, de adquirir una forma moderna en relación con el problema de la naturaleza íntima de la "injuria celular", que según la interpretación corriente está en el origen de la liberación de las sustancias activas.

(1) MECANISMO DE LA LIBERACIÓN INTRACELULAR DE HISTAMINA

En lo que respecta al posible mecanismo de liberación de histamina, no ha avanzado mucho en los últimos años, gracias principalmente, a los trabajos de ROCHA E SILVA y colaboradores ^{102; 103; 104; 105; 106}.

La histamina se une fácilmente al carboxilo de los aminoácidos formando una *unión péptidica*; pierde de esa manera su actividad farmacológica, que es recuperada cuando el compuesto resultante es sometido a hidrólisis. ROCHA E SILVA considera dichos compuestos (*histamina-aminoácidos*) como modelos químicos de *histamina ligada*. Este investigador ha encontrado que la *tripsina* pura, cristalizada, inyectada a diversos animales, produce un choque circulatorio totalmente análogo al choque anafiláctico. Ahora bien, la tripsina presenta una intensa actividad liberadora de histamina por parte de los tejidos vivos.

Estos hechos lo condujeron a suponer que la fijación, con inactivación de la histamina, a los constituyentes celulares, se realiza mediante *uniones péptidicas con los grupos carboxilos de algunos aminoácidos* integrantes de la molécula de proteína. Dentro de las numerosas uniones teóricamente posibles, ha podido individualizar las que probablemente son en realidad responsables del anclaje de la histamina: el amino-ácido a cuyo carboxilo se une la molécula de histamina, parece ser la *arginina* o la *lisina*.

Conducen a esta conclusión las siguientes consideraciones:

Dentro de los muy numerosos substratos péptidos "modelos de proteínas" (1) investigados por BERGMANN y colab. sólo son desdoblados por la tripsina, los siguientes: benzoil-l-argininamida; benzoil-l-lisinamida; hipuril-l-argininamida e hipuril-l-lisinamida, o sea aquellos en que se ha bloqueado con una función amida, el carboxilo de los diaminoácidos argi-

(1) Las *proteinasas* no atacan los péptidos comunes de cadena corta, que tienen libres sus grupos carboxílico y aminado en los extremos de la cadena; sólo las *peptidasas* actúan sobre tales substratos. Si en cambio, aquellos grupos libres son bloqueados (el CO.OH por el amoníaco o la fenilamina; el NH² por un radical cloroacetil, benzoil-, hipuril-, etc.) los substratos péptidos resultantes, a pesar de su tamaño molecular reducido pueden ser atacados por las *proteinasas* siempre que los enlaces péptídicos que contienen sean aquellos mismos sobre los cuales actúan electivamente las *proteinasas* consideradas. Por lo tanto los substratos péptídicos sencillos y de constitución perfectamente definida, que tienen sus grupos CO.OH y NH² de extremo de cadena, bloqueados ("*modelos de proteína*"), constituyen por sus relaciones específicas con la particular actividad de las diferentes proteasas (*proteinasas* y *peptidasas*), un precioso instrumento de análisis en enzimología.

nina y lisina. La *quimotripsina* no ataca la benzoil-l-argininamida y correspondientemente no produce liberación de histamina en el animal. La *papaina* que es en realidad una compleja mezcla de proteasas de origen vegetal, tiene un componente activo sobre la benzoil-l-argininamida, y como hemos visto (nota pág. 24) *es capaz de liberar histamina*; es interesante que sometiendo la papaina a diversos tratamientos químicos o físicos que alteran desigualmente sus varios componentes, la capacidad de liberar histamina varió siempre paralelamente con la actitud para desdoblar benzoil-l-argininamida.

Las células animales están dotadas de un complejo dispositivo enzimático, constituido por numerosas proteasas (*catepsinas animales*) de las cuales por lo menos cinco han sido bien individualizadas; de ellas la *catepsina II* desdobla específicamente la benzoil-l-argininamida. Es probable que *la liberación de histamina por las células, en el choque anafiláctico*, sea la consecuencia de una activación anormal de las enzimas celulares; dentro de esa hipótesis atribuye ROCHA E SILVA a la *catepsina II*, el papel fundamental de enzima responsable de la liberación.

IV) Fenómenos anafilactoides

Algunos productos biológicos y ciertas sustancias en solución, tienen la propiedad de provocar síntomas y efectos muy parecidos a los de la anafilaxis, cuando son administrados a los animales de experimentación por la *vía intravenosa, ya en una primera inyección*, es decir en animales no preparados por una administración previa de la misma sustancia. No dependen por consiguiente, de una reacción entre antígeno y anticuerpo (1).

En algunos casos los efectos son casi idénticos a los de la anafilaxis: efectos de las soluciones de peptona, de la histamina, de los antisueros Forssman, de la tripsina, etc. En otras circuns-

(1) En ciertos casos, la reacción que sigue a una primera inyección es en realidad como en la anafilaxis, el resultado de un *conflicto antígeno-anticuerpo*; el material inyectado contiene anticuerpos para ciertos antígenos, normalmente existentes en el organismo del animal inyectado (caso de una primera inyección de *antígeno Forssman* p. ej. de conejo, a un cobayo, animal que contiene *antígeno heterófilo* de Forssman como constituyente normal de sus tejidos). Esta reacción es en cierto sentido un caso de "*anafilaxis inversa*", en que la sucesión anticuerpo-antígeno está invertida. La reacción es muy similar al choque anafiláctico ya descrito en el cobayo (pág. 7), pero la distribución de lesiones en los diversos órganos no es idéntica.

tanquam el cuadro mórbido y las diversas alteraciones observadas, difieren en mayor o menor grado, de los procesos anafilácticos.

Para algunas sustancias, tanto la naturaleza de las alteraciones, como el mecanismo físiopatológico, son ya francamente diferentes de lo que es propio de la anafilaxis; sólo tienen de común con ésta, la producción de fenómenos circulatorios de aparición brusca y de intensidad variable, que siguen a la inyección intravenosa (1).

La expresión "*fenómeno anafilactoide*" (igualmente que las de coloidoclasia, hemoclasia, etc.), ha sido usada con una acepción casi ilimitada, aplicándola a todos los hechos ya mencionados, y llegando hasta incluir en ella los efectos del suero clorurado y del suero glucosado hipertónicos. Se han englobado así los efectos de las sustancias más diversas, sin ninguna relación química ni física entre ellas (sueros; bacterias; vacunas; histamina; peptona; extractos de órganos; sales de metales pesados; metales coloidales; coloides naturales, azoados o no; soluciones hipertónicas; rojo congo; violeta de genciana; alcaloides; tanino; ácido acético; suspensiones finas de varios materiales inertes, etc.).

HANZLICK y colab.^{50; 51}, describieron detalladamente los efectos de la inyección intravenosa de un gran número de sustancias, destacando las lesiones del pulmón, órgano que constituye el primer filtro capilar que ha de atravesar la sustancia inyectada: congestión; hemorragias; trombosis; embolia; edema peribronquial; etc. Tales lesiones son frecuentemente reparables, sin dejar ningún residuo y existen aun cuando no se acompañen de manifestaciones sintomáticas apreciables. Dichas lesiones siguen habitualmente a la inyección lenta, de cantidades moderadas de las sustancias inocuas (p. ej.: pequeñas dosis de lactato de calcio al 1%; de oro coloidal al 25 por un millón, de suero glucosado hipertónico, etc.).

Al decir que la administración intravenosa de gran número de sustancias inocuas, se acompaña regularmente de injuria pulmonar aun en ausencia de todo síntoma anormal. Cuando se trata de un medicamento de uso humano, no se puede anticipar si esta injuria ha de ser de consecuencias nulas, perjudiciales o benéficas, desde el punto de vista terapéutico.

Medicación intravenosa. — Basados en sus experiencias ya mencionadas, HANZLICK y colab. han destacado repetidamente "*los*

(1) En el experimento animal, los síntomas no son evitados ni atenuados por la atropina, o por la epinefrina; las lesiones pulmonares habituales son distintas de las de la anafilaxis; y el mecanismo inmunológico y fisiológico es diferente.

peligros de la medicación intravenosa". Evidentemente esta vía es utilizada sin real necesidad, en muchos casos en que las vías intramuscular o subcutánea y aun mismo la vía oral (cuando la absorción es fácil y rápida), podrían sustituirla sin inconvenientes. Y además, la vía intravenosa es utilizada *sin la debida consideración de sus posibles efectos perjudiciales*. Es necesario insistir aquí sobre las siguientes nociones: a) la existencia de alteraciones físico - químicas de las células sanguíneas y del plasma que han entrado en contacto con el instrumental y las soluciones inyectadas; y b) la frecuente injuria del tejido pulmonar, cuya presencia o ausencia y su grado, no pueden ser deducidas de la simple observación clínica del paciente (1).

La nutrida experiencia de los últimos años sobre medicación del "shock" y estados afines (reparación de agua, sales, proteínas y glóbulos en déficit), principalmente en lo que respecta a la inyección de sangre o sus derivados, ha permitido avanzar en el conocimiento de las causas de las diversas reacciones perjudiciales, ocasionadas por la administración intravenosa de grandes volúmenes líquidos: reacciones a pirógenos, hemolíticas, nitritoides, alérgicas, etc. También son muy importantes los factores dinámicos de la inyección, que han sido cuidadosamente analizados por ALTSCHULE en 1938. Estos estudios han permitido tomar medidas altamente eficaces para prevenir dichas reacciones, que eran a menudo severas y algunas veces fatales (INVERNIZZI⁶⁴; STRUMIA y colab.¹²⁶).

Fenómenos anafilactoides propiamente dichos. — Actualmente, desde que se conoce mejor la reacción anafiláctica, es aconsejable restringir la denominación de "*fenómenos anafilac-*

(1) Habitualmente estas alteraciones no tienen ninguna repercusión clínica visible, pero en otros casos se producen síntomas violentos e inquietantes (escalofríos intensos, precedidos de malestar general y seguidos de fiebre alta, transitoria; sudores copiosos; náuseas y vómitos). Los síntomas aparecen recién de ½ hora a 2 horas después de la inyección.

Intervienen habitualmente en la provocación de estas reacciones, sustancias ajenas a la que deliberadamente se inyecta; son las "*sustancias pirógenas*" casi siempre de origen bacteriano, que se incorporan en cierto momento, al agua de la solución. Así se explica que la reacción pueda aparecer en forma aislada, siguiendo a una cualquiera de las varias inyecciones aparentemente idénticas de una serie.

En determinadas circunstancias esta reacción febril violenta se provoca deliberadamente con fines terapéuticos; se recurre entonces a la inyección intravenosa de vacuna tifoide, gonocócica, o Ducrey, regularmente piretógenas.

totalen" a aquellos que presentan: a) analogía de mecanismos (liberación de "sustancias activas"); b) acciones fisiológicas, y c) aspecto anatómico e histopatológico, similares a los de la anafilaxis.

El tipo más antiguo y que puede ser considerado como el modelo del fenómeno anafilactoide, es el *chocque peptónico*, descrito por SCHMIDT - MULHEIM en 1880¹¹⁷ y por FANO en 1881⁸⁷.

Durante muchos años se intentó atribuirlo a un componente tóxico de la peptona ("peptotoxina" de BRIEGER; "peptozima" de PICK y SPIRO; "vasodilatina" de POPIELSKI).

De todas estas sustancias hipotéticas, la *vasodilatina* y también la peptozima, por su propiedad de ser extraídas por el alcohol acidulado caliente combinado al uso de ciertas sales, podrían considerarse *identificables con la histamina*. Se ha podido demostrar que la acción de la peptona no depende de la histamina que eventualmente pueda contener^{54; 58}; la peptona exenta de histamina mantiene su actividad. La histamina es liberada en cambio por las células de los organismos que sufren la acción de la peptona; también "in vitro", en la sangre de conejo, se transfiere histamina desde las células al plasma, por acción de la peptona⁵⁰. La peptona origina también liberación de heparina por parte del hígado del perro⁹⁷, con la consiguiente incoagulabilidad de la sangre. Contrae las fibras lisas de los órganos aislados y en particular el útero de rata virgen; produce gran aumento del flujo linfático, y la linfa obtenida es incoagulable. Todas las acciones y los efectos descritos se corresponden con los del antígeno, en el animal sensibilizado.

Estado refractario a la peptona. — Fué reconocido ya por HIEDL y KRAUS¹¹⁸ en 1909, que una primera inyección de peptona en el perro, protege frente a una inyección ulterior de la misma sustancia. Describen igualmente una *protección cruzada* entre la peptona y el antígeno específico usado para la sensibilización anafiláctica de los perros; los animales tratados por peptona desarrollan una reacción anafiláctica, atenuada. En lo que respecta a la "desensibilización anafiláctica", se admite que depende de la saturación de los anticuerpos por el antígeno específico. Si el animal sobrevive a la reacción, se observa que resiste después nuevas inyecciones de antígeno (ver esquema en pág. 18).

Ahora bien, siendo el choque peptónico una reacción que no depende de la previa existencia de anticuerpos, se comprende que para el caso de la llamada *desensibilización por peptona*, el mecanismo debe ser bien diferente. Esta última, comparada con la "desensibilización anafiláctica", difiere de ella por importantes aspectos, y como ha establecido DRAGSTEDT²⁶, "se la obtiene menos" fácilmente, menos regularmente, menos completamente, siendo "más transitoria y menos específica". Por otra parte, el estado refractario no puede ser logrado sino en los casos en que la primera inyección de peptona produjo netas o severas reacciones de choque, y el grado de resistencia obtenido (a la reinyección de peptona), es aproximadamente paralelo a la intensidad del choque precedente, y se manifiesta en forma idéntica para peptonas de distintos orígenes (no hay especificidad).

ESTADO REFRACTARIO ESPONTÁNEO. — FANO en 1881³⁷ observó que algunos perros (un 6 % en sus experimentos), no reaccionan a la peptona, ni aun en la primera inyección. No se ha dado una explicación clara a este fenómeno. GRAÑA, RECARTE y BALEA han observado lo mismo y en similar porcentaje, en el caso del choque hidatídico: la inyección intravenosa de un líquido hidatídico de comprobada actividad, a la dosis de 2 c.c. por kilo, no produce (aun repitiendo o aumentando la dosis), alteración de la presión sanguínea en algunos perros (ver Cap. XVI).

Efectos de la tripsina. — ROCHA E SILVA ha descrito recientemente las acciones de la *tripsina* (preparación pura, cristalizada), sobre diversos músculos lisos de distintas especies animales y también los efectos generales de dicha enzima. Todas esas acciones son similares a las descritas por FELDBERG, KELLAWAY y TRETHERWIE en el caso de las ponzoñas de serpientes, y reproducen como éstas, muchas de las características de las reacciones anafilácticas.

ROCHA E SILVA observó que la sensibilidad de los diferentes músculos lisos a la tripsina, es paralela a la sensibilidad a la histamina, y desde los primeros trabajos emitió la hipótesis de una mediación histamínica para explicar los efectos de la tripsina. El útero y el intestino de cobayo, muy sensibles a la acción de la histamina, son también particularmente sensibles a la acción de la tripsina. En orden de sensibilidad decreciente frente a la acción de ambas sustancias, se colocan los siguientes órganos: intestino de gato, intestino de conejo e intestino de rata; útero de coneja en reposo genital; intestino de ratón. Este último es notablemente refractario a la ac-

ción de la histamina; lo mismo sucede frente a la tripsina. La tripsina contra el útero de rata virgen, que no es afectado por la histamina. En el perro, la inyección de la solución de tripsina en una vena perteneciente al sistema porta, produce efectos circulatorios agudos: la caída de presión resultante es más intensa y duradera, que si la misma dosis de tripsina es inyectada en la vena femoral; la tripsina origina liberación de histamina de parte del pulmón perfundido, de cobayo.

En cuanto al "punto de ataque" de la tripsina en las células, él está probablemente muy relacionado al sitio de acción del antígeno sobre la célula sensibilizada, aunque no sea idéntico; no existe verdadera "desensibilización cruzada" entre tripsina y antígeno.

La liberación de sustancias activas de procedencia celular, durante las reacciones anafilactoides. — A propósito del choque anafiláctico, ya se destacó la importancia primordial que corresponde a las diversas "sustancias activas" de procedencia intracelular, en la provocación de los fenómenos del choque (págs. 21-28). Entre las mismas sustancias activas y además algunas otras (lisocitina; compuestos adenílicos; "enzima inactivante"), son liberados desde las células, por los agentes capaces de provocar fenómenos anafilactoides.

Algunos agentes, como las ponzoñas de algunas serpientes y la tripsina, son muy activos, provocando una profunda injuria celular que origina la liberación de la casi totalidad de aquellas sustancias activas que hasta hoy han sido individualizadas. A este respecto TRETHERWIE¹⁸⁰ destaca que "no es sorprendente que pocas condiciones produzcan tan rápido y severo estado de shock, como una grave mordedura de serpiente y la necrosis pancreática aguda" (esta última al poner en circulación la tripsina).

V) Esbozo de una interpretación general

El problema biológico de la anafilaxis puede ser abordado desde diferentes puntos de vista, que comportan distintos enfoques en la interpretación de los fenómenos.

A) *Desde un punto de vista inmunológico*, se trata en esencia de una reacción específica entre antígeno y anticuerpo.

B) *Desde un punto de vista fisiológico*, los procesos fundamentales son: dilatación y aumento de permeabilidad capilar;

alteración de los equilibrios hídricos y iónicos en los distintos compartimientos de la economía; contracción de fibras lisas; activación de secreciones, etc.; y en general fenómenos de irritación celular más o menos difusos, con efectos que dependen fundamentalmente de la distribución anatómica y de la orientación y diferenciación funcional de las células participantes.

Se superponen en el animal entero diversos fenómenos fisiológicos secundarios constituídos por reacciones correctoras, regulaciones y sinergias funcionales diversas, reflejos compensadores, etc., condicionados por mecanismo humoral o nervioso (efectos de la asfixia; consecuencias reflejas del descenso de presión sanguínea, etc.).

C) En un plano más íntimo de fisiología celular y de físico-química intracelular, el hecho fundamental es la "injuría" que resulta de la unión del antígeno y anticuerpo, en la intimidad de la célula. La localización de las células que han de resultar principalmente afectadas, a) por su especial sensibilidad; b) por su contenido en anticuerpos fijos; c) por su exposición más directa al antígeno, varía con la especie animal: capilares hepáticos en el perro, células de la sangre y fibras lisas de las paredes de las ramificaciones de la arteria pulmonar en el conejo; músculo bronquial en el cobayo, etc.

La "injuría celular" actúa: a) *directamente* por sí misma; o b) *indirectamente*, mediante la producción o liberación de diversas sustancias, que han de ocasionar efectos en el sitio en que se originan, o en sus inmediaciones, o a distancia.

De estas sustancias, la principal y aquella cuya acción ha sido más estudiada, es la *histamina*.

Otras sustancias cuya intervención es segura o probable son: 1) la *heparina*, de origen hepático, responsable de la incoagulabilidad de la sangre; 2) la "*sustancia de acción lenta*" (tal vez más de una); 3) la *colina*; 4) algunos productos *derivados del desdoblamiento de las proteínas*; 5) sustancias procedentes del desdoblamiento de los lípidos. 6) Adenosina y derivados.

Algunas de las sustancias mencionadas, distintas de la histamina, son capaces a su vez de provocar liberación de histamina, constituyendo así "un eslabón más" en la cadena del mecanismo histamínico.

Algunos fenómenos admiten explicaciones particulares; la *disminución o pérdida del complemento*, es un resultado directo de la unión antígeno-anticuerpo; la *leucopenia* resulta probablemente de la aglutinación mutua y embolización subsiguiente de los leucocitos en los capilares; la *hipohistaminemia* (en algunas especies), es favorecida por la leucopenia, etc.

En sus líneas generales, la interpretación que precede es aplicable al choque peptónico y a otros fenómenos anafilactoides; en estos casos la diferencia esencial radica en que *las sustancias provocadoras de la reacción son capaces de producir la injuria o lesión inicial, en células no especialmente preparadas por una exposición previa.*

Un intento de análisis de la *naturaleza íntima de la reacción anafiláctica*, y de dilucidación de su posible significado, debe tener en cuenta que la disposición del experimento es extremadamente artificial; las probabilidades de que en las circunstancias naturales, el medio interno de un animal sea invadido por proteínas animales solubles, introducidas en cantidad abundante, son remotísimas. Las reacciones observadas por el investigador, ponen seguramente en juego mecanismos normales, y además normalmente adaptados a otros procesos (el de la nutrición celular principalmente).

En qué forma la unión del antígeno con el anticuerpo, en la superficie o en la intimidad de la célula, comporta para la misma un desarreglo profundo de sus procesos bioquímicos fundamentales (injuria celular); y por qué mecanismo íntimo se produce entonces la formación o la liberación de sustancias activas, cuántas y cuáles son éstas, son otros tantos puntos que no pueden ser contestados satisfactoriamente en el momento actual.

En este sentido se trata de un problema aun abierto, que ha de aclararse grandemente el día en que pueda ser planteado en términos de estructura físico-química y procesos bioquímicos íntimos de la célula normal.

SUMARIO

En el presente capítulo se encara brevemente la evolución histórica de la experimentación sobre anafilaxis y de los conceptos correspondientes; se describen las variadas reacciones anafilácticas presentadas por las diversas especies animales, estableciéndose que, a pesar de las distintas exteriorizaciones presentadas, existe unidad en lo que respecta a los mecanismos básicos.

Después de un estudio sintético de los aspectos inmunológicos, pasamos a considerar, con cierto detalle, los problemas concernientes al asiento de la reacción y a la naturaleza y acción de las sustancias a las que se atribuye el carácter de mediadoras de las varias manifestaciones observadas, dedicando especial atención al papel atribuido a la histamina.

Hemos intentado dar una idea aproximada del estado actual de las investigaciones referentes al posible mecanismo íntimo de la liberación de histamina.

En lo que respecta a las reacciones anafilactoides, expresamos nuestro desacuerdo con la extensión abusiva concedida a este término, y establecemos las condiciones que, a nuestro juicio, corresponde exigir para que un proceso dado sea admitido en el grupo de los fenómenos anafilactoides. Dentro de esta categoría de hechos biológicos, consideramos especialmente el choque peptónico y el choque producido por la tripsina.

Como corolario de nuestra exposición, desarrollamos un intento de interpretación de los fenómenos anafilácticos y anafilactoides, destacando los múltiples problemas abiertos, plenos de interés, que aún esperan solución.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ABBELI, (R. G.) y SCHENK (H. P.). — Microscopic observations on behavior of living blood vessels of rabbit during reaction of anaphylaxis. *J. Immunol.*, 1938, **34**, 195 - 213.
- 2) ACKERMANN (D.); WASMUTH (W.). — Zur Kenntnis der Beziehung des Histamins zum anaphylaktischen Shock. *Zeit. physiol. Chem.* 1939, **200**, 155 - 162.
- 3) ACHARD (C.), AYNAUD (M.). — Les globulins dans l'anaphylaxis. *C. R. Soc. Biol.*, 1909, **67**, 83-84.
- 4) ANDRUS (M. C.), WILCOX (H. B.) Jr. — The effects of anaphylaxis and of histamine upon the coronary arteries in the isolated heart. — *J. Exp. Med.* 1939, **69**, 545.
- 5) ALLIQUIN (P.); THEVENET (L.), VIALLIER (J.). — Histamine et choc anaphylactique expérimental. *C. R. Soc. Biol.* 1939, **130**, 659-661.
- 6) ALLIQUIN (M.). — Injection répétée du sérum du cheval chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.* 1903, **55**, 817.
- 7) ALLIQUIN (M.), BRETON (M.). — Lésions cutanées produites par l'injection de sérum du cheval chez le lapin anaphylactisé par et pour ce sérum. *C. R. Soc. Biol.*, 1903, **55**, 1478.
- 8) AUGER (J.), LEWIS (P. A.). — The physiology of the immediate reaction of anaphylaxis in the guinea pig. *J. Exper. Med.*, 1910, **12**, 151-175.
- 9) HARTPOCH (R.); FELDBERG (W.); NAGEL (E.). — Das freiwerden eines Histaminähnlichen Stoffes bei der Anaphylaxie der Meerschweinchens. *Pflüg. Arch. f. ges. Physiol.*, 1932, **230**, 129-153.
- 10) Die Übertragung der Anaphylaktischen Lungensstarre auf die Lunge normaler Meerschweinchens. *Pflüg. Arch. f. ges. Physiol.*, 1932, **230**, 474.
- 11) Weitere Versuche über das Freiwerden eines histaminähnlichen Stoffes aus der durchströmten Lunge sensibilisierter Meerschweinchens. Auslösen einer anaphylaktische Lungensstarre. *Pflüg. Arch. f. ges. Physiol.* 1933, **231**, 616-629.
- 12) HUBER (A.); KRAUS (R.). — a) Experimentelle studien über Anaphylaxie. *Wien. Kl. Wochenschr.*, 1909, **22**, 362-370. b) Experimentelle studien über Anaphylaxie. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1910, **23**, 385.
- 13) CALVARY (M.). — Anaphylaxie und Lymphbildung. *Münch. Med. Wochenschr.* 1911, **58**, 670-672.
- 14) CAMPBELL (D. H.), NICOLL (P. A.). — Studies on "in vitro" anaphylaxis; release of an active non-histamine material from sensitized guinea pig lung. — *J. Immunol.*, 1940, **39**, 103-112.
- 15) COCA (A. F.). — Mechanism of anaphylaxis reaction in rabbit. *J. Immunol.*, 1919, **4**, 219-231.
- 16) CODE (C. F.). — Histamine contents of blood of guinea pigs and dogs during anaphylactic shock; *Am. J. Physiol.*, 1939, **127**, 78-93.
- 17) CODE (C. F.), HESTER (H. R.). — The blood histamine during anaphylactic shock in the horse and calf; *Am. J. Physiol.*, 1939, **127**, 71-77.
- 18) COOKE (R. A.). — Protein derivatives as factors in allergy; *Ann. Intern. Med.*, 1942, **16**, 71-80.
- 19) DALE (H. H.). — The anaphylactic reaction of plain muscle in the guinea pig. *J. Pharm. and Exper. Ther.* 1912, **4**, 167.
- 20) DALE (H. H.). — Histamine shock; *J. Physiol.*, 1919, **52**, 355.
- 21) DALE (H. H.), LAIDLAW (P. D.). — The physiological action of beta-histaminazolyethylamine; *J. Physiol.*, 1910, **41**, 318-344.
- 22) DALY (I. de B.); PEAT (S.); SCHILD (H. O.). — The release of a histamine-like substance from the lungs of guinea pigs during anaphylactic shock; *Quart. J. Exper. Physiol.*, 1935, **25**, 33-59.
- 23) DALY (I. de B.); SCHILD (H. O.). — Inactivation by histaminase preparations, of the histamine-like substance recovered from lungs during anaphylactic shock; *J. Physiol.*, 1934, **83**, 3 P-5 P.
- 24) DEAN (H. R.); WEBB (R. A.). — Blood changes in anaphylactic shock in dog; *J. Pathol. Bacter.*, 1924, **27**, 65-79.
- 25) DELEZENNE (C.); FOURNEAU (E.). — *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1914, **15**, 421.
- 26) DRAGSTEDT (C. A.). — Anaphylaxis; *Physiol. Rev.* 1941, **21**, 563-587.
- 27) DRAGSTEDT (C. A.). — Observations on spontaneous and induced refractoriness to peptone shock "in dogs" *J. Immunol.*, 1943, **47**, 1-5.
- 28) DRAGSTEDT (C. A.); GEBAUER-FUELNEG (E.). — Studies in anaphylaxis; appearance of physiologically active substance during anaphylactic shock; *Am. J. Physiol.*, 1932, **102**, 512-519.
- 29) DRAGSTEDT (C. A.); GEBAUER-FUELNEG (E.). — Studies in anaphylaxis; nature of physiologically active substance appearing during anaphylactic shock; *Am. J. Physiol.*, 1932, **102**, 520-526.

- 29) DRAGSTEDT (C. A.); GEBAUER-FUELNEG (E.). — Demonstration of an anaphylactic poison; Proc Soc. Exper. Biol. and Med., 1932, **29**, 891-892.
- 30) DRAGSTEDT (C. A.); MEAD (F. B.). — Role of histamine in canine anaphylactic shock; J. Pharmac. and Exper. Ther., 1936, **57**, 419-426.
- 31) DRAGSTEDT (C. A.); MEAD (F. B.) — Further observations on nature of active substance (anaphylatoxin) in canine anaphylactic shock; J. Immunol., 1936, **30**, 319-326.
- 32) DRAGSTEDT (C. A.); MEAD (F. B.). — Peptone shock; J. Pharmac. and Exper. Ther., 1937, **59**, 429-436.
- 33) DRAGSTEDT (C. A.) RAMIREZ DE ARELLANO (M.); LAWTON (A. H.). — Relation ship of histamine to anaphylaxis in rabbit; Science, 1940, **91**; 617-168.
- 34) DRAGSTEDT (C. A.); WELLS (J. A.); ROCHA e SILVA (M.). — Heparin as an antidote to trypsin in the rat; Procc. Fed. Am. Soc. for Exper. Biol., 1942, **1**, 149.
- 35) DRINKER (C. K.); BRONFENBRENNER (J.). — Pulmonary circulation in anaphylactic shock; J. Immunol., 1924, **9**, 387-406.
- 36) EPPINGER (H.). — Die Leberkrankheiten, 1937, p. 129. Edic. Springer, Viena.
- 37) FANO. — Das Verhalten dos Peptons und Tryptons gegens Blut und Llmph; Arch. f. Anat. und Physiol., 1881, 277-296.
- 38) FARMER (L.). — Influence of urethane on anaphylactic reactions contribution to Dale's theory of anaphylaxis; J. Immunol. 1937, **33**, 9-18.
- 39) FARMER (L.). — Non specific "desensitization" through histamine; J. Immunol., 1939, **44**, 36-37.
- 40) FARMER (L.). — Experiments on histamine refractoriness: non specific desensitization through oral application of histamine; J. Immunol., 1939, **37**, 321-323.
- 41) FELDBERG (W.). — Histamine and anaphylaxis; Ann. Rev. Physiol., 1941, **3**, 671-694.
- 42) FELDBERG (W.); HOLDEN (H. F.); KELLAWAY (C. H.). — The formation of lysocithin and of a muscle stimulating substance by enake venoms; J. Physiol., 1938, **94**, 232-248.
- 43) FELDBERG (W.) KELLAWAY (C. H.). — Liberation of histamine from the perfused lung by snake venoms; J. Physiol., 1937, **90**, 257-279.
- 44) FELDBERG (W.); KELLAWAY (C. H.). — Liberation of histamine and ist role in the symptomatology of bee venom poisoning; Austr. J. Exper. Biol. and Med. Sc., 1937, **15**, 461-489.
- 45) FELDBERG (W.); KELLAWAY (C. H.). — Liberation of histamine by staphylococcal toxin and mercuric chloride; Austr. J. Exper. Biol. and Med. Sc., 1938, **16**, 249-259.
- 46) FELDBERG (W.), KELLAWAY (C. H.) — Liberation of histamine and formation of lysocithinlike substances by cobra venom; J. Physiol., 1938, **94**, 187-226.
- 47) FELDBERG (W.) KEOGH (E. V.). — Liberation of histamine from perfused lung by staphylococcal toxin; J. Physiol., 1937, **90**, 280-287.
- 48) FELDBERG (W.); O'CONNOR (W. J.). — The liberation of histamine from perfused lung by peptone; J. Physiol., 1937, **90**, 288-295.
- 49) FLEXNER (S.). — Med. News, 1894, **65**, 116.
- 50) FOURNEAU (E.); BOVET (D.). — Recherches sur l'action sympathicolytique d'un nouveau dérivé du dioxane. Arch. Intern. de Pharmac. et de Therap., 1933, **46**, 178-191.
- 51) FRIEDBERGER (E.). — Uber Anaphylatoxin; Berl. Kl. Wochenschr., 1912, **49**, 1007.
- 52) FRIEDEMANN (U.). — "Überempfindlichkeit". Münch Med Wochenschr., 1907, **54**, 1414.
- 53) GAY (F. P.); SOUTHARD (E. E.). — Further studies in anaphylaxis; J. Med. Res., 1908, **19**, 17.
- 54) GELLING (E. M. K.); KOLLS (A. C.). — Pharmacological action of primary albumose in unanesthetized dogs; J. Pharmac. and Exper. Ther., 1924, **23**, 29-43.
- 55) GIUSTI (L.); HUG (E.). — Farmacología del quiste hidático; II Congreso Nac. de Med. (Bs. Aires), 1922, **1**, 621-700.
- 55 bis) GOTTSCHALL (R. Y.); de KRUIF (P.); COPE (H. E.); LAURENT (B. S.). — The effect of artificially induced fever on anaphylactic shock, in actively sensitized guinea pigs"; J. Lab. and Clin. M. 29: 614-623, 1944.
- 56) GOTZL (F. R.); DRAGSTEDT (C. A.). — Peptone shock in rabbits. — J. Pharmac. and Exper. Ther., 1942, **74**, 33-36.
- 57) GRAÑA (A.) RECARTE (P. P.); BALEA (E.). — La histaminemia en el choque producido por el liquido hidático en el perro; Rev. Soc. Arg. Biol., 1943, **19**, 444-446.
- 58) HANKE (M. T.) KOESSLER (K. K.). — Studies on proteinogenous amines. Relation of histamine to peptone shock; J. Biol. Chem., 1920, **43**, 567-578.

- 80) HANMLIK (P. J.). — Basis of allergic phenomena; J.A.M.A., 1924, **89**, 2001-2007.
- 81) HANMLIK (P. J.); KARSHNER (H. T.). — Further observations on anaphylactoid phenomena from various agents injected intravenously; J. Pharmacol. and Exper. Ther., 1924, **23**, 173-235.
- 82) HEDICOURT (J.); RICHET (Ch.). — "Effets lointains des injections de serum d'anguille"; C. R. Soc. Biol., 1898, **50**, 137.
- 83) HOUMMAY (H. A.). — Classification des actions des venins de serpents sur l'organisme animal; C. R. Soc. Biol., 1930, **105**, 308-310.
- 84) HOUMMAY (H. A.); CISNEROS (A. D.). — Le choc anaphylactique et peptonique chez les chiens thyroïdes; C. R. Soc. Biol., 1925, **93**, 886-887.
- 85) INVERNIZZI (D. W.). — El plasma humano como sustituto de la sangre. Thesis, Montevideo, 1942.
- 86) JACQUEM (L. B.); WATERS (E. T.). — The identity and origin of the anticonvulsant of anaphylactic shock in the dog; J. Physiol., 1941, **99**, 454-460.
- 87) KARADY (S.); BIENSATH (A.). — Histamingewöhnung und experimentelle Anaphylaxie; Zeitschr. f. Exper. Med., 1936, **100**, 48-53.
- 88 bis) KARADY (S.); BROWNE (T. S. L.). — Effect of histameriase treatment in histamine and anaphylactic shock in guinea pigs; J. Immunol., 1939, **37**, 463.
- 89) KAPZ (G.). — Histamine release from blood cells in anaphylaxis in vitro; Science, 1940, **91**, 221.
- 90) KELLAWAY (C. H.). — Anaphylactic reaction of isolated uterus of rat. Brit. J. Exper. Pathol., 1930, **11**, 72-80.
- 91) KELLAWAY (C. H.); HOLDEN (H. F.); TRETHERWIE (E. R.). — Tissue injury by radiant energy and the liberation of histamine; Austr. J. Exper. Biol. and Med. Sc., 1938, **16**, 331-342.
- 92) KENDALL (A. I.). — Action of formaldehyde upon physiologically active histamin-like substance produced by gas bacillus; Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1927, **24**, 316-317.
- 93) KENDALL (A. I.); ALEXANDER (H. L.); HOLMES (J. A.). — The effect of formaldehyde in smooth muscle contraction in anaphylaxis; J. Infectious Dis., 1927, **41**, 137-142.
- 94) KINSELL (L. W.); ZWEMER (R. L.). — The effect of anaphylactic shock upon blood potassium and blood concentration; J. Lab. and Cl. Med., 1941, **27**, 206-212.
- 95) KIRCHHEIM (L.). — Untersuchungen über Trypsin Vergiftung; Arch. f. Exper. Pathol. u. Pharma., 1913, **74**, 374-398.
- 96) KOPELOFF (N.); DAVIDOFF (M.); KOPELOFF (L. M.). — General and cerebral anaphylaxis in monkey (*Macacus rhesus*); J. Immunol., 1936, **30**, 477-485.
- 97) KOPELOFF (N.); KOPELOFF (L. M.). — Blood platelets in anaphylaxis; J. Immunol., 1941, **40**, 471-481.
- 98) LANDAU (S. W.); GAY (L. N.). — Influence of certain aminoacids on histamine reactions and anaphylactic reactions in intestinal strips of guinea pigs and in intact guinea pigs; Bull. Johns Hopk. Hosp., 1944, **74**, 55-76.
- 99) LEWIS (T.). — The blood vessels of the human skin and their responses; Shaw & Sons, London, 1927.
- 100) LEWIS (T.); GRANT (R. T.). — Vascular reactions of the skin to injury II: The liberation of a histamin-like substance in injured skin, the underlying cause of factitious urticaria and of wheals produced by burning; and observations upon the nervous control of certain skin reactions; Heart, 1924, **11**, 209-265.
- 101) MACHT (D. I.). — Experimental studies on heparin and its influence on toxicity of digitaloids congo-red, cobra venom, and other drugs. Ann. Intern. Med., 1943, **18**, 772-791.
- 102) MANWARING (W. H.); BEATTIE (A. C.); Mc BRIDE (R. W.). — Intestinal lesion in anaphylaxis; J.A.M.A., 1923, **80**, 1437.
- 103) MANWARING (W. H.); CHILCOTE (R. C.); HOSEPIAN (V. M.). — Hepatic reactions in anaphylaxis; anaphylactic reactions in isolated canine organs; J. Immunol., 1923, **8**, 233-238.
- 104) MANWARING (W. H.); CHILCOTE (R. C.); HOSEPIAN (V. M.). — Capillary permeability in anaphylaxis; J.A.M.A., 1923, **80**, 303.
- 105) MANWARING (W. H.); HOSEPIAN (J. M.); ENRIGHT (V. M.); PORTER (D. F.). — Hepatic reactions in anaphylaxis. IX. Effects of dehepaticization on the reactions of certain smooth muscle structure in canine anaphylaxis; J. Immunol., 1925, **10**, 567-571.
- 106) MANWARING (W. H.); HOSEPIAN (V. M.); O'NEILL (F. I.); MOY (H. B.). — Hepatic reactions in anaphylaxis. X. The hepatic anaphylatoxin; J. Immunol., 1925, **10**, 575-581.
- 107) MAUTHNER (H.); PICK (E. P.). — Über die durch Shockgifte Zirkulationsstörungen; Münch. Med. Wochenschr., 1915, **62**, 1141-1143.
- 108) MOON (V. H.). — Shock and related capillary phenomena. Oxford Univ. Pr. 1938.

- 87) MORGENROTH (J.). — Collected studies in immunity; Wiley & Sons. New York, 1906.
- 88) NICOLLE (M.). — Contribution a l'étude du phénomène d'Arthus; Ann. Inst. Past. 1907, **21**, 123-137.
- 89) OTTO (R.). — "Das Theobald Smithsche Phänomen der Serumüberempfindlichkeit" in von LEUTHOLD. — Gedenkschrift für g. Stabsarzt. 1906.
- 90) OTTO (R.). — Zur Frage der Serum-Überempfindlichkeit. Münch. Med. Wochenschr., 1907, **54**, 1665.
- 91) PETERSEN (W. F.); HUGHES (T. P.). — Inorganic alterations of the lymph in canine anaphylactic shock; J. Biol. Chem., 1925, **63**, 179-196.
- 92) PFEIFFER (H.). — Über das verschiedene Verhalten der Körpertemperatur nach Injektion und Reinjektion vom Artfremden Serum. Wien. Kl. Wochenschr., 1909, **22**, 14.
- 93) PFEIFFER (H.). — Versuchstechnische Bemerkungen Zum Nachweis des Anaphylaktischen Temperatursturzes. Wien. Kl. Wochenschr., 1909, **22**, 1227.
- 94) v. PIRQUET (C.); SCHICK (B.). — Die Serum-krankheit; F. Deuticke, Leipzig, 1905.
- 95) POPIELSKI (L.). — Über physiologische Wirkung von Extrakten aus sämtlichen Teilen des Verdauungskanales (Magen, Dick und Dünndarm) sowie des Gehirns, Pankreas und Blutes, und über die chemischen Eigenschaften des darin wirkenden Körpers; Pflüg. Arch f. ges. Physiol., 1909, **128**, 191.
- 96) PORTIER (P.); RICHET (Ch.). — Sur l'action anaphylactique de certains venins; C. R. Soc. Biol. 1902, **54**, 170-172.
- 97) QUICK (A. J.). — On the coagulation defect in peptone shock; Consideration of antithrombins; Am. J. Physiol., 1936, **116**, 535-542.
- 98) QUICK (A. J.). — The nemorrhagic diseases and the physiology of the homeostasis; Ch. Thomas, Springfield, 1942.
- 99) RAMSDELL (S. G.). — The smooth muscle reaction in the serum treated earthworm; J. Immunol., 1927, **13**, 385-387.
- 100) RICHET (Ch.). — Berl. Kl. Wochenschr., 1907, **21**, 497.
- 101) RICHET (Ch.). — De la substance anaphylactisante ou toxogénine; C. R. Soc. Biol., 1908, **64**, 816-848.
- 102) ROCHA E SILVA (M.). — Farmacologia da tripsina; Arq. Inst. Biol., 1939, **10**, 93. Bras. Med., 1939, **53**, 433-439.
- 103) ROCHA E SILVA (M.). — O choque triptico; Arq. Inst. Biol., 1941, **12**, 155.
- 104) ROCHA E SILVA (M.). — Concerning the mechanism of anaphylactic and tryptic shock; J. Immunol., 1941, **40**, 399-404.
- 105) ROCHA E SILVA (M.). — Significação da histamina na patogenia das doenças alergicas; Rev. Med. Cir. do Bras., 1944, **52**, 83-94.
- 106) ROCHA E SILVA (M.); ANDRADE (S.). — Histamin and proteolytic enzymes. Liberation of histamin by papain; J. Biol. Chem., 1943, **149**, 9-17.
- 107) ROCHA E SILVA (M.); DRAGSTEDT (C. A.). — Liberation of heparin by tripsin. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1941, **42**, 152-155.
- 108) ROSE (B.). — The effect of cortin and desoxicorticosterone acetate on the ability of the adrenalectomized rat to inactivate histamine; Am. J. Physiol., 1939, **127**, 780-784.
- 109) ROSENAU (M. I.); ANDERSON (J. F.). — A study of the cause of sudden death following the injection of horse serum. Hyg. Lab. Bull., 1906, N° 29.
- 110) RÖSSLE (R.). — En el "Handbuch der speziellen anatomie und histologie, de HENKE-LUBARSCH. Tomo V, Parte I, pág. 338; Edic. Springer, Berlin, 1930.
- 111) SCHIEMANN (O.); MEYER (H.). — Zeitschr. f. Hyg. Infektionskrank., 1926, **106**, 607-623.
- 112) SCHILD (H. O.). — Histamine release and anaphylactic shock in isolated lungs of the guinea pig; Quart. J. Exper. Physiol., 1936, **26**, 165-179.
- 113) SCHILD (H. O.). — The origin of the histamin-like substance released in anaphylactic shock. J. Physiol., 1936, **86**, 50P-51P.
- 114) SCHILD (H. O.). — The reaction of the guinea pig uterus immersed in a histamine solution, to histamine and anaphylaxis; J. Physiol., 1936, **86**, 51 P.
- 115) SCHILD (H. O.). — J. Physiol., 1937, **90**, 34 P.
- 116) SCHILD (H. O.). — Histamine release in anaphylactic shock from various tissues of the guinea pig; J. Physiol., **95**, 393-403.
- 117) SCHMIDT-MULHEIM. — Arch. f. Physiol., **33**, 1880.
- 118) SCHULTZ (W. H.). — Physiological Studies in Anaphylaxis. Die reaction of Smooth muscle of guinea pig, sensitized with horse Serum. J. Pharmac. and Exper. Ther., 1910, **1**, 549.
- 119) SCHULTZ (W. H.). — J. Pharmac. and Exper. Ther., 1910, **2**, 221.

- (100) MULLITZ (W. H.). — Physiological studies in anaphylaxis; *J. Pharmac. and Exper. Ther.*, 1912, **3**, 299.
- (101) MIMON (A.); STAUB (A. M.). — Libérations de substances histaminiques au cours des réactions allergiques provoqués par l'arsenobenzol chez la cobaye; *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **125**, 815-818.
- (102) MIMONIS (J. P.); BRANDES (W. W.). — Anaphylactic shock and hepatic obstruction of hepatic veins in the dog; *J. Immunol.*, 1927, **13**, 1-10.
- (103) MICHONWIK (J. G.). — "Untersuchungen über Serumhypersensibilität". *Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1909, **2**, 133.
- (104) MINOJILLI (A.). — Demonstration de la mise en liberté de substances type histamine du poumon isolé du cobaye en anaphylaxie; *Bol Soc. It. Inst. Microbiol.*, 1932, **4**, 257-261.
- (105) STAUB (A. M.); BOVET (D.). — Acción de la thymoxiethyl-diethylamine (020 F) et des éthers phénoliques sur le choc anaphylactique du cobaye; *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **125**, 818-821.
- (106) STRUMIA (M.). Mc. GRAW (J.); BLAKE (A.). — Reactions to parental fluid administration; *Ann. Int. Med.*, 1943, **19**, 718-734.
- (107) MUDJON (T.). — Reaction of the rat uterus, excised and "in situ", to histamine and anaphylaxis; *Am. J. Physiol.*, 1934, **108**, 416-423.
- (108) TINEL (J.); UNGAR (G.); PARROT (J. L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **129**, 257.
- (109 bis) TOPLEY (W. W. C. y WILSON (G. S.). — The principles of Bacteriology and Immunity. Edic. W. Wood, 1937, Baltimore.
- (110) TRITHEWIE (E. R.). — Experiments on problem of "free" and "bound" histamine and acetylcholine; *Austr. J. Exper. Biol. and Med. Sc.*, 1938, **10**, 225-232.
- (110) TRITHEWIE (E. R.). — Tissue injury by tripsin; *Austr. J. Exper. Biol. and Med. Sc.*, 1942, **20**, 49-54.
- (111) UNGAR (G.); PARROT (J. L.). — Recherches sur le choc anaphylactique in vitro. Mise en liberté d'une substance active, par le poumon isolé du cobaye sensibilisé; *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **123**, 676-678.
- (112) VARELA FUENTES (B.). — Acidosis y alcalosis en la clínica. 2ª edic. Espasa-Calpe, Bs. Aires, 1941, pág. 375.
- (112 bis) VARELA FUENTETS (B.), MUNILLA (A.). — Bilirrubine du serum de quelques vertebres; *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 555-557.
- (113) WACHSTEIN (M.). — Das Freiwerden eines Histaminähnlichen Stoffes bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens; *Pflüg. Arch. f. ges. Physiol.*, 1932, **231**, 24-25.
- (114) WATANABE (K.). — Quantitative Untersuchungen über pharmakologischen alkohol-löslichen Stoffe der Meerschweinchen Lunge und Leber; *Zeitschr. f. Immun. u. Exper. Ther.*, 1930, **69**, 117-125.
- (115) WATANABE (K.). — Quantitative Untersuchungen über den Gehalt und Darmkontrahierenden Stoffen von Lunge und Leber bei Meerschweinchen in Stadium der Eiweissensibilisierung und in anaphylaktischen Shock; *Zeitschr. f. Immunitätsf. u. Exper. Ther.*, 1931, **72**, 50-56.
- (116) WEIL (R.). — *J. Med. Res.*, 1914, **30**, 299.
- (117) WEISER (R. S.); GOLUB (O. J.); HAMRE (D. M.). — Studies en anaphylaxis in mouse; *J. Infect. Dis.*, 1941, **68**, 97-112.
- (118) WENT (S.); LISSAK (K.). — Parasymphaticomimetische Wirkungen in den an Meerschweinchen Herzen auslösbaren Schockerscheinungen *Arch. f. Exper. Pathol. u. Pharmakol.*, 1935, **179**, 616.
- (119) ZINSSER (H.); ENDERS (J. F.). — Variations in susceptibility of guinea pigs to reversed passive anaphylaxis; *J. Immunol.*, 1936, **30**, 327-337.
- (120) ZINSSER (H.); ENDERS (J. F.); FOTHERGILL (L.). — Immunity principles and applications in Medicine and Public Health; *Mc. Millan*, New York, 1939, p. 354.
- (121) ZON (L.); CEDER (E. T.); CRIGLER (C. W.). — The presence of histamine in the platelets of the rabbit; *Publ. Health. R.*, 1939, **54**, 1978-1986.

Alergia

B. Varela Fuentes y P. Recarte

I) El concepto de Alergia

1) DEFINICIÓN

Alergia (de *ἄλλος*, otro; *ἔργον*, acción, reacción trabajo), es una alteración específica de la capacidad reactiva normal del organismo humano, ante agentes diversos vivos o inanimados, *adquirida sucesivamente a exposiciones* aparentes o inaparentes, a dichos agentes. Se admite que una *reacción antígeno - anticuerpo* condiciona la producción de las diversas y variadas manifestaciones alérgicas.

En la clínica se trata lo más a menudo de manifestaciones de *hipersensibilidad*, caracterizadas por uno o más de los siguientes elementos:

Cuantitativos: mayor intensidad o violencia que la reacción normal, fisiológica; en otros casos mayor extensión de la reacción.

Cualitativos: manifestaciones nuevas, distintas de las normales desarrolladas ante un primer contacto.

Cronológicos: alteraciones en los intervalos que separan entre sí las varias partes constitutivas del proceso reaccional (mayor precocidad de iniciación de la reacción, es decir un período más breve de incubación; evolución más rápida, abreviada, o tumultuosa).

Los rasgos esenciales de la definición aquí considerada son:

a) **La alteración de la capacidad reactiva**, que es el hecho fundamental. C. VON PIRQUET⁸⁴ decía en su trabajo de 1906: "El individuo vacunado reacciona frente a la linfa vacunal; el "sifilítico frente al virus de la sífilis; el tuberculoso frente a la "tuberculina, el previamente inyectado con suero, frente al suero; "con una modalidad diferente a la que presenta quien nunca ha "entrado en contacto con dichos agentes. Sin embargo, no es "aún por ello inmune; sólo podemos decir que *su capacidad de "reaccionar se encuentra alterada*. Sugiero el término "*Alergia*" "para designar este concepto general de capacidad reactiva "alterada".

b) **La especificidad**; una vez producida la sensibilización frente a un agente dado, se necesita la reexposición al mismo agente o a otro inmunológicamente relacionado, para que el estado alérgico se manifieste.

c) **El carácter de adquirido**, o sea la necesidad de una exposición previa, que puede haberse producido tan precozmente como en la vida intrauterina; en otros términos es preciso que el *organismo haya trabado conocimiento con el agente*, en un momento anterior a aquel en que se exterioriza la alteración de la capacidad reactiva.

d) **El mecanismo** basado en una *reacción antígeno - anticuerpo*. No siempre es posible demostrar la presencia de anticuerpos responsables del estado alérgico, pero su existencia puede ser razonablemente supuesta, aún cuando no se les pueda individualizar, en casos que por otras razones son considerados como de naturaleza alérgica.

La importancia general del mecanismo antígeno - anticuerpo, fué fundamentada hace 20 años por DOERR⁸⁵. Los hechos conocidos posteriormente corroboran el punto de vista de dicho autor.

2) ALÉRGICO. REAGINA. ÓRGANO DE CHOQUE

En el mecanismo de las manifestaciones alérgicas, intervienen habitualmente tres elementos fundamentales: a) el antígeno, que aquí recibe la denominación especial de alérgico; b) el anticuerpo específico que es la reagina y c) el órgano de choque, es decir el

tejido u órgano que es el asiento de la reacción patológica, provocada por la interacción entre el alérgeno y la correspondiente reacción.

A) EL ALÉRGENO

Se llama así a los materiales o sustancias extraños frente a los cuales el organismo adquiere *sensibilización alérgica*.

No es necesario que se trate de proteínas: pueden actuar como alérgenos las más variadas sustancias, algunas de constitución simple (p. ej.: formol, mercurio). Algunos autores extienden el término incluyendo los agentes físicos (calor, frío, luz), capaces de suscitar reacciones alérgicas (ver Cap. V).

Habitualmente se clasifican los alérgenos de acuerdo con su vía de entrada al organismo, en *inhalantes*, *ingestantes*, *contactantes*, *infectantes*, *inyectantes*. No se les puede asignar una vía de entrada a los *autoalérgenos*; URBACH y GOTTLIEB^{122c} y otros autores, entienden por tales a las sustancias endógenas constitutivas de los tejidos (proteínas del cristalino, p. ej.), o productos alterados (heterogeneizados), derivados de aquellas, y capaces de promover una reacción alérgica. Algunas observaciones clínicas justifican la diferenciación especial de esta clase de alérgenos. Es posible además que proteínas del organismo alteradas por la acción de agentes físicos, constituyan autoalérgenos responsables de las manifestaciones de la *alergia física*; pero no hay acuerdo aún sobre esta importante cuestión (58: 92; 119) (v. Cap. V).

El número de las *sustancias potencialmente alérgicas es enorme* y aumenta día a día como consecuencia principalmente de: a) el continuo descubrimiento y utilización de nuevas especies químicas; b) el progresivo desarrollo industrial; c) la creciente complejidad de la vida moderna.

ACTIVIDAD ALERGÉNICA (Alergenicidad). — Algunas sustancias presentan mayor propensión a sensibilizar, que otras de parecida naturaleza. Para esta cualidad inherente al agente sensibilizante, usamos el neologismo *alergenicidad* o su equivalente "actividad alérgica". Así p. ej. los pólenes del pino o del eucalipto son de una alergenicidad mucho menos intensa que los de altamisa (*Ambrosia tenuifolia*); cepa caballo (*Xanthium spinosum*), o cola de zorro (*Phleum pratense*); las carnes de

pescado, de cordero y de cerdo, poseen en nuestro país una alergenicidad mucho mayor que la carne de vacuno; el kapok es entre nosotros más activo que la lana de oveja.

La aptitud de una sustancia para sensibilizar y además para suscitar los síntomas una vez que se ha adquirido la sensibilización, puede ser exaltada o disminuída por diversos factores. Es frecuente que el kapok, la lana u otros materiales de relleno, se vuelvan muy activos después de su envejecimiento y contaminación por hongos; la simple fragmentación de las fibras de kapok a consecuencia del uso prolongado, favorece la emisión abundante de detritos pulverulentos, aumentando la ofensividad del material para las personas sometidas a la densa exposición resultante.

En el caso de los *alimentos* influyen muchas circunstancias:

a) *El estado físico*: cuanto más fácilmente soluble o dispersable es la protefna de un alimento, resulta éste en general más peligroso.

b) Tipo de *operaciones industriales o culinarias* a que ha sido sometido: la simple cocción disminuye la alergenicidad de la leche, frutas y muchos otros alimentos. La cocción prolongada de la leche de vaca al baño maría durante una hora o más (1), o el sobrecalentamiento de la misma realizable industrialmente, es un recurso que frecuentemente aumenta el margen de tolerancia (82; 80).

c) *Madurez*: para algunos alimentos es importante el grado de madurez o sazón; las frutas verdes o excesivamente maduras, son más alergénicas que las que corresponden al momento culminante de la estación. En algunos casos (principalmente frutas), influye la variedad botánica o la procedencia (región de cultivo).

d) Las *alteraciones autolíticas* que sufre el pescado que es conservado crudo, aún siendo mínimas (sin alterar los caracteres organolépticos) y no apreciables al más detenido examen, resultan decisivas para algunas personas que solamente lo toleran absolutamente fresco [sometido a la cocción antes de transcurrida una hora de su extracción del agua (2)].

e) *Contaminación*: La contaminación de los alimentos en algún momento de su producción, obtención o preparación, por microbios, hongos, o por parásitos, aumenta habitualmente en grado variable la actividad alérgica.

Además de las citadas condiciones propias del alimento o resultantes de las alteraciones del mismo, interviene como factor

(1) En cambio parece inconveniente el calentamiento de la leche humana, pues se producen apreciables alteraciones físico-químicas de los elementos minerales, los cuales repercuten desfavorablemente sobre la nutrición del niño. (128)

(2) En casos excepcionales, la cocción aumenta la alergenicidad del pescado.

importante en el establecimiento de una sensibilización alérgica, la ingestión de grandes cantidades en un solo acto (*exceso alimenticio*), principalmente cuando se realiza en forma esporádica y en circunstancias patológicas, de inflamación o funcionamiento anormal del tracto digestivo.

Un caso particular lo constituye la posible *alergización intrauterina* del feto, como consecuencia de los excesos alimenticios cometidos por la madre.

Puede influir favoreciendo la sensibilización a un alimento, la ingestión concomitante de sustancias diversas que aceleran su absorción o que atacan la mucosa gastro-intestinal o su capa protectora de mucus: alcohol, condimentos, irritantes diversos, drogas. Otro factor importante de alergenidad lo constituye la *insuficiencia del proceso digestivo* (aquilia gástrica, insuficiencia pancreática externa).

B) LA REAGINA

El suero de algunos sujetos alérgicos, tiene la propiedad de sensibilizar la piel humana normal, como lo demostraron PRAUSNITZ y KÜSTNER⁸⁵ en sus experimentos sobre sí mismos. Esta propiedad del suero se atribuye a la presencia en él, de un anticuerpo especial llamado "*reagina*".

a) **La prueba de Prausnitz - Küstner.** — La *transmisión pasiva de la sensibilidad* a la piel humana, se realiza inyectando a un sujeto normal por vía intradérmica, una pequeña cantidad de suero de un sujeto sensible a determinado alérgeno (suero que suponemos *portador de reaginas*). Si la piel de la persona inyectada es receptiva y capaz de reaccionar (no todas lo son), desde la primera hora hasta varias semanas después de inyectado el suero reagínico, la zona de la piel que lo ha recibido — y exclusivamente dicha zona — goza de la propiedad de reaccionar positivamente ante la introducción del antígeno específico en el mismo lugar.

La prueba de Prausnitz - Küstner ha sido ampliamente usada, no sólo como *elemento diagnóstico*, sino también como medio de estudio de diversos aspectos del mecanismo inmunológico de las afecciones alérgicas.

El sitio cutáneo sensibilizado es capaz de reaccionar varias

veces ante repetidas introducciones del mismo alérgeno siempre que no se agote la reagina, la cual se va inactivando o neutralizando a medida que toma contacto con el alérgeno. Esta propiedad del alérgeno de producir la *neutralización de la reagina* (también “in-vitro”) es específica en grado más o menos estricto, es decir que dicha inactivación no es lograda mediante la introducción de otros alérgenos, excepto posibles parentescos inmunológicos con el primero. La cantidad de alérgeno necesaria para inactivar la reagina de un determinado volumen de suero, mide la potencia reagínica de éste.

Puede obtenerse también la reacción positiva del sitio sensibilizado, mediante *inyección intracutánea*, realizada a una cierta distancia de aquel (reacción distante). También puede obtenerse introduciendo por *vía oral, intraduodenal o rectal*, cantidades adecuadas del alérgeno (ver “Permeabilidad de la piel, de las mucosas y de los epitelios glandulares”; pág. 59).

Voss¹²⁴ ha obtenido intensas reacciones positivas introduciendo el antígeno (alérgeno) en la piel, en un primer tiempo y haciendo ingresar luego por vía circulatoria el correspondiente anticuerpo (suero procedente de un sujeto sensible al alérgeno considerado). El intervalo óptimo entre ambas inyecciones es de 8 horas. La cantidad de alérgeno que introducido por vía intradérmica es capaz de permitir la obtención de una intensa reacción positiva, puede ser muy pequeña (1).

La reacción obtenida en *forma atípica* por cualquiera de estos últimos procedimientos, exterioriza la concentración progresiva de un antígeno o de una reagina circulante en la pequeña zona de piel que contiene el correspondiente anticuerpo o antígeno. Dicha zona ha adquirido frente al resto del organismo, una especie de “*función emuntorial* de sustancias inmunológicamente activas”.

Cuando se determina repetidamente y en períodos sucesivos la *potencia reagínica del suero* de un sujeto alérgico, se encuentra con frecuencia que ella varía en función principalmente, del *grado de exposición al alérgeno causal*, y en relación con la evolución de la sintomatología (disminución de reagentes circulantes después de una gran crisis; en otras circunstancias por el contrario, la con-

(1) Estas observaciones contribuyen a aclarar la forma de producción de las manifestaciones sintomáticas de la enfermedad del suero; ilustran también el mecanismo de algunas reacciones de encendimiento local tardío (pág. 53).

concentración reagínica es independiente del curso de los síntomas). Una prueba de Prausnitz - Küstner negativa, puede responder a un descenso momentáneo de la reagina circulante y al repetirse la prueba puede obtenerse más tarde un resultado opuesto.

Los sueros portadores de reagentas no sensibilizan la piel de los animales de laboratorio, con excepción de *Macacus rhesus* ⁽¹¹⁰⁾; tampoco sensibilizan al cobayo para el choque anafiláctico.

b) **La prueba de Königstein - Urbach.** — Se inyecta por vía intradérmica al sujeto receptor, la *serosidad de vesículas epidérmicas*, espontáneas u obtenidas por medio de una sustancia vesicante, proveniente del sujeto sensibilizado ⁽¹¹⁰⁾. En algunos casos en que la prueba de Prausnitz - Küstner aun repetida, da un resultado regularmente negativo, la técnica de Königstein-Urbach puede ser positiva; se admite entonces la ausencia, o por lo menos la escasa concentración de los anticuerpos circulantes, con presencia de *anticuerpos celulares*, fijados a la piel. No es seguro que estos anticuerpos sean de la misma naturaleza que la reagina de Prausnitz-Küstner, pues la reacción cutánea que ellos contribuyen a producir, no es del tipo urticariano, inmediata y efímera, sino *retardada, del tipo tuberculínico*, o de tipo eczematoide (algunos casos de hipersensibilidad cutánea local del grupo de las dermatitis de contacto).

c) **Reagina y anticuerpos anafilácticos.** — El estudio *inmunológico de las reagentas*, demostró diferencias importantes de comportamiento con los *anticuerpos anafilácticos*. COCA y su escuela han destacado las diferentes propiedades de esas dos modalidades de anticuerpos, como base de su interpretación dualista (21; 22; 23; 24; 25; 63; 64; 65). Las *características distintivas* de la reagina son:

- 1) El origen humano.
- 2) La propiedad de sensibilizar la piel humana normal.
- 3) La incapacidad de transmitir la sensibilización pasivamente al cobayo (apreciada por la contracción de útero o intestino aislados).
- 4) La incapacidad de inactivar al antígeno (alérgeno).
- 5) La propiedad de producir sucesivas reacciones ante repetidas dosis iguales de un mismo antígeno, en el sitio de piel humana pasivamente sensibilizado.
- 6) La carencia de propiedad de precipitar al alérgeno.
- 7) La propiedad de fijar el complemento, solamente en forma transitoria y en concentraciones muy bajas del

antígeno (“zona de reactividad” comprendida entre las concentraciones de 5×10^{-6} (1/200.000) y 1×10^{-7} (1/10.000.000), aproximadamente).

- 8) Su gran afinidad por los tejidos y en particular por la piel: las reagentas difunden sólo escasa y lentamente a partir del sitio de inyección.
- 9) Su sensibilidad térmica: es muy afectada por la exposición a 56° durante $\frac{1}{2}$ hora; y es destruída en todos los casos, totalmente, por una exposición a 56° durante 5 hs.

C) EL ÓRGANO DE CHOQUE

Es el *tejido* u *órgano* en el cual se desarrollan exclusiva o predominantemente, los procesos fundamentales que dan origen a las manifestaciones alérgicas (interacción de alérgeno y reagina; injuria celular y liberación de sustancias activas, etc.).

Como se comprende, los síntomas resultantes dependen estrechamente de los *tejidos interesados en la reacción* y son por el contrario relativamente independientes de la acción propia del agente sensibilizante, en los casos en que éste tiene alguna acción fisiológica o farmacológica sobre el organismo normal. Es este carácter, uno de los “cuatro puntos” establecidos por DOERR⁸⁵ en 1926, como criterio para definir la naturaleza alérgica de un trastorno (1). De esta manera, sustancias de la más diversa naturaleza pueden originar una misma o parecida sintomatología, e inversamente un mismo agente sensibilizante puede producir en distintos sujetos manifestaciones muy diferentes, según el órgano de choque interesado en cada caso. Así p. ej. el trigo puede ocasionar en un individuo una rinitis crónica; en otro, episodios de urticaria o de eczema; en un tercero, una crisis de jaqueca; en un cuarto paciente, trastornos digestivos diversos.

Cuando un paciente está sensibilizado para varios alérgenos, y además cuando son múltiples sus órganos de choque, puede ocurrir que estos últimos entren en juego independientemente (*independencia reaccional de los órganos de choque*). Así p. ej. un paciente reacciona a la ingestión de frutillas o de pescado con

(1) Los cuatro puntos de DOERR son: 1) desviación de la normalidad (carácter anómalo de las manifestaciones reaccionales); 2) la especificidad; 3) la sintomatología independiente de la acción química o farmacodinámica propia del alérgeno; 4) la presencia de anticuerpos (reagentas).

un episodio de urticaria aguda, a la ingestión de trigo con una crisis de jaqueca y a la inhalación de polvo de habitación, con un ataque de asma. En otros casos tal independencia reaccional es menos marcada.

Pesibles factores determinantes del órgano de choque. — ¿Por qué motivo es un tejido determinado el que reacciona? Se admite que los anticuerpos alérgicos o reaginas están especialmente concentrados en ese tejido. Influyen probablemente muchos factores en el determinismo de la localización de los anticuerpos y de los alérgenos en un sitio dado, entre otros los siguientes:

a) En primer lugar se ha supuesto una anomalía o *inferioridad constitucional del tejido de choque*, que lo predispondría a concentrar anticuerpos o a reaccionar ante estímulos débiles. Según COCA²² suele observarse que *se transmite hereditariamente* no sólo la predisposición general a contraer sensibilizaciones alérgicas, sino también a una localización determinada del órgano de choque: el asma p. ej. constituye la manifestación alérgica dominante o única en una familia dada, durante varias generaciones.

b) Otro factor de localización, es la relación con la *vía de entrada del agente sensibilizante*. Cuando éste es un alimento, los tejidos del tubo digestivo y órganos anexos tienen mayores probabilidades que otros más alejados, de encontrarse en un momento dado frente a concentraciones altas del alérgeno y es verosímil que esto influya en la sensibilización de tales tejidos especialmente expuestos, y en la concentración en ellos de los anticuerpos producidos. Son los casos de “alergia alimenticia” (por su etiología), que se manifiestan como casos de “alergia digestiva” (por su sintomatología) (1).

El “encendido local tardío” (“Flare up”; “Anflammung”)
Un ejemplo de esta influencia de la vía de entrada del alérgeno

(1) En algunos casos el ingreso del alérgeno alimenticio a la zona reactiva del aparato digestivo, no es tan directo como parecería a primera vista. Si se sensibiliza pasivamente la mucosa rectal a un alimento, mediante la inyección local del correspondiente suero reagínico, puede observarse posteriormente con el rectoscopio el desarrollo de la reacción positiva que sigue a la ingestión del alimento. Ahora bien, en algunos casos la reacción se inicia 10 a 20 minutos después de efectuada la ingestión, tiempo demasiado breve para la longitud de vía digestiva que el alimento habría de recorrer si llegase hasta allí por vía canalicular; se admite en estos casos, que el acceso de los alérgenos del alimento a la zona reaccional, se realiza por la vía circulatoria.

para determinar el órgano de choque, lo constituye el caso particular del tejido que ha sido asiento de una inoculación local de *sustancias heterólogas*. En este caso suele suceder que los fenómenos locales de hipersensibilidad se manifiesten recién algún tiempo después de una *inyección única*, en un organismo “nuevo”. Esta inyección única sirve a la vez para *promover* la alergización y posteriormente (debido a la persistencia de cierta cantidad de sustancia extraña, aun no movilizada en el lugar inicial), para *desencadenar allí una reacción hiperérgica*. Lo que se observa varios días después de la inyección o inoculación inicial y cuando ya toda irritación o modificación local han desaparecido, es una especie de *reactivación o encendido del foco*. Este tipo de reacción especial que se demuestra como un “*encendido local, tardío*”, es un fenómeno que se observa con frecuencia en circunstancias diversas y ante materiales variados (drogas, proteínas, hongos, bacterias), tanto en el hombre como en los animales de experimentación, como resultado del desarrollo progresivo de un proceso de sensibilización local, cuando todavía persiste cierta cantidad del alérgeno en el foco de introducción inicial.

En algunas circunstancias se observa que en el lugar en que se ha practicado una primera inyección intradérmica de un alérgeno determinado (p. ej. de productos de origen bacteriano), si se hace una segunda inyección del mismo antígeno (subcutánea o intradérmica, o mismo intravenosa), después que había desaparecido todo rastro de la reacción local provocada por la primera inyección, reaparece esta reacción positiva.

Tal reactivación de la reacción local en el lugar primitivamente inyectado, constituye otro ejemplo, algo diferente, de “encendido local, tardío” (1). En el primer caso, se trata de un “encendido local tardío espontáneo”; en el último, de un “encendido local tardío provocado” (por una segunda exposición deliberada).

Otro ejemplo particular de la influencia de la vía de entrada del alérgeno, lo constituye la observación de Voss¹²⁵. Cuando se inyecta por vía intravenosa, *suero de convaleciente de enfermedad sérica*, a una persona que ha recibido uno o dos días antes una inyección subcutánea de suero (antidiftérico, etc.), se observa un fenómeno de *reactivación inflamatoria (hiperérgica), del foco*

(1) Otras formas de reencendido local, no manifiestan carácter específico; algunos autores consideran incluidos esos casos entre los fenómenos de “metalergia” (pág. 73).

subcutáneo inicial, como resultado de la reunión del antígeno y anticuerpos en aquella zona. Este tipo de *reactivación precoz*, resulta evidentemente de la introducción artificial del anticuerpo desde el exterior; cuando en cambio es el resultado de la formación *endógena* de anticuerpos, la reactivación local se produce más tardíamente, alrededor de una semana después de la inyección inicial.

c) Otro factor de localización del órgano de choque, lo constituye la relación con *la vía de eliminación del agente sensibilizante*. Es el caso del riñón, por ej. frente a la eliminación de toxinas estreptocócicas u otras sustancias. En tales circunstancias el tejido renal, sometido así a una exposición densa e íntima frente al alérgeno, se convierte fácilmente en órgano de choque.

d) Otro elemento localizador es el *estado inflamatorio o de irritación de la zona reaccionante*. MENKIN⁷⁹ ha demostrado la tendencia propia de los focos inflamatorios, para fijar proteínas heterólogas circulantes.

En los casos de *alergia de fosas nasales* y de *cavidades paranasales*, existe a menudo una interacción compleja entre el proceso alérgico y el proceso infeccioso; el estado inflamatorio crónico de origen infeccioso, favorece la localización de la reacción alérgica en el mismo lugar; ésta a su vez altera los tejidos, (edema, etc.), favoreciendo en ciertas circunstancias la activación local de los gérmenes.

Una *irritación local, de naturaleza no infecciosa*, puede asimismo desempeñar el papel de elemento localizador. Una intervención de esta clase fué demostrada experimentalmente por AVER⁴ quien obtuvo en la oreja del conejo sensibilizado, tratada con xilol, una violenta reacción de *anafilaxis local*, pocas horas después de administrar al animal el antígeno.

Es probable que en algunos casos humanos, la inhalación frecuente de humos o de vapores irritantes, (por razones de profesión, industria, etc.) o simplemente la exposición repetida al aire frío, contribuyan por su influencia irritante sobre las vías respiratorias, a la localización bronquial del órgano de choque.

En los sujetos que presentan *dermatofitias* de los pies, suelen observarse en otras regiones del cuerpo reacciones secundarias (*dermatofitides*) de etiopatogenia alérgica, en las que a veces se reconoce un factor localizador no específico (exposición actínica, traumatismos, presiones, etc.), que favorece la producción de la reacción en un determinado sitio; cara y sobre todo manos, zonas escoriadas, comprimidas u otras^(123; 130). Una influencia localizadora, similar, de agentes no específicos, puede determinar el sitio de aparición de otros "ides" condicionados también por la existencia de un foco bacteriano o micósico en cualquier punto del organismo: amígdalas; ganglios; intestino; vagina; etc.

e) Algunos alérgenos demuestran cierta afinidad para transformar a determinados órganos en “órganos de choque” y por consiguiente para provocar la aparición de ciertas formas clínicas de la alergia.

Así entre los inhalantes se observa que los pólenes tienen mayor tendencia a producir *coriza alérgico*; mientras que los productos epiteliales animales, tienden a producir *asma*. El trigo produce *estreñimiento*, *eczema*, *aftas bucales*, con mayor frecuencia que otros alimentos (que el pescado y las frutas, p. ej.). En los casos de hipersensibilidad a *drogas*, la forma clínica puede sugerir la naturaleza del agente etiológico a un observador experimentado (la aspirina suscita síntomas asmáticos con cierta frecuencia; la fenoltaleína, lesiones erosivas periorificiales y diversas formas de erupciones fijadas; el bromo, erupciones acneiformes, etc.).

Otros factores poco o nada conocidos, influyen probablemente en la determinación del asiento de la reacción; ésta puede localizarse en cualquier tejido y aun pueden predominar síntomas que no corresponden a una localización definida.

3) LA ATOPIA

COCA y su escuela ²⁵ reúnen bajo la denominación de **atopía**, de: ἀτοπία, **extraño**, **insólito**), un conjunto de afecciones alérgicas **caracterizadas por**: 1) su cuadro mórbido, propio de la especie humana; 2) la intervención fundamental del factor hereditario; 3) su mecanismo habitualmente reagínico. El *grupo atópico* de enfermedades alérgicas, comprende el *asma*, el *coriza espasmódico estacional* (“hay fever”, o fiebre de heno) y algunas *afecciones cutáneas* del niño y del adulto.

La investigación de la *presencia de reaginas circulantes*, en los atópicos, da regularmente (aunque no siempre), resultado *positivo*. El título reagínico del suero puede oscilar en uno u otro sentido, pero las reaginas no tienden a desaparecer y es frecuente que persistan indefinidamente a lo largo de la vida del sujeto. COCA ²²: ²⁵ ha destacado estas características de regularidad, intensidad y persistencia del *contenido reagínico* de los humores circulantes en los atópicos. En su opinión, los fenómenos de hipersensibilidad a sueros heterólogos presentan características bien distintas: aun cuando se encuentren reaginas, no se las encuentra solas, sino asociadas a otros anticuerpos, (precipi-

tinias, etc.); su concentración suele ser baja y tienden a desaparecer con el correr del tiempo.

En la terminología de COCA, los fenómenos propios de la alergia digestiva y de la alergia a alimentos, son llamadas *alergia alimenticia familiar, no reagínica* ²²; los separa netamente de la atopía, por el distinto carácter de la influencia hereditaria; por la falta habitual de reaginas; por el diferente cuadro clínico y por la presencia de una aceleración del pulso como acompañante regular de la reacción alérgica ²².

Actualmente la nomenclatura de COCA y su escuela (y en particular el concepto de atopía), no es aceptada por muchos autores; esta cuestión está íntimamente relacionada con la "interpretación dualista".

4) ANTICUERPO INHIBITORIO (anticuerpo termoestable)

El suero de los polinósicos tratados, contiene un anticuerpo distinto de la reagina, que — a la inversa de lo que sucede con esta última — resiste la acción de una temperatura de 56° durante varias horas (⁵⁶; ⁷⁴).

Si se mezcla suero de un sujeto polinósico, tratado mediante un curso de desensibilización específica, con diluciones adecuadas del correspondiente polen, y si se inyecta luego esa mezcla en la piel de un sujeto normal, se encuentra que la reacción observada hacia los 30 minutos es nula o, por lo menos, de mucho menor intensidad que la reacción desarrollada cuando la mezcla está constituida por el suero "pretratamiento" del sujeto y el mismo extracto polínico en idéntica concentración. Fué esto observado por COOKE y colab. en 1935 (²⁸).

Podía pensarse que la falta de reacción dependiese de una falta o neta disminución de reagina en el suero del alérgico ya tratado. No sucede tal cosa, como puede comprobarse retestando el mismo sitio, 24 horas más tarde, con el mismo alérgeno; es habitual obtener entonces una reacción positiva que demuestra que la piel fué sensibilizada y que, por lo tanto, existía reagina en la mezcla inicialmente inyectada.

En cierta época se supuso que la acción favorable del tratamiento desensibilizante específico dependía de una progresiva neutralización de la reagina; la mejoría obtenida se atribuía a

la acentuada disminución o a la desaparición de este anticuerpo. Sin embargo, exceptuando el caso de sujetos tratados continuamente durante largos períodos (5 años y más), tales puntos de vista no son confirmados por los hechos; cuando se mide la capacidad sensibilizante del suero de los alérgicos tratados, se encuentra que el título reagínico se mantiene, o aún, que ha aumentado ligeramente con relación a los niveles previos al tratamiento (45; 65). Fué destacado por COOKE y colab. (28) que, en esos casos, los diversos métodos utilizados para medir la reagina, proporcionan resultados bien diferentes, siendo — aparentemente — mucho más alto el título reagínico cuando se utiliza la técnica de neutralización que cuando se usa la de dilución (1).

COOKE y colab. admitieron que en el suero de los polinósicos tratados existe un tipo particular de anticuerpo, que se opone de alguna manera a la unión de la reagina con el correspondiente antígeno; es decir, que “bloquea” o inhibe dicha unión (“anticuerpo bloqueante”; “anticuerpo inhibitorio”).

Pudo establecerse más tarde (74), que el llamado “anticuerpo bloqueante” se combina específicamente con el antígeno, inactivando a este último; es de destacar que el anticuerpo inhibitorio exhibe en su comportamiento frente al antígeno, una especificidad de más alto grado aún que la de la reagina.

El anticuerpo inhibitorio o termoestable, aparece con facilidad (y totalmente independiente de propiedades sensibilizantes de la piel humana) en el suero de los sujetos no alérgicos que han recibido una serie de inyecciones de un extracto polínico (20); este mismo tipo de estímulo es capaz de

(1) En la *técnica de neutralización*, a un volumen dado de suero se le mezcla, en una serie de tubos, con diluciones progresivas del antígeno; se completa en todos los tubos hasta un mismo volumen final. Se inyecta luego 0,1 c.c. de cada una de estas mezclas en la piel de un sujeto normal. Varias horas después (p. ej.: 24 h.) cada punto cutáneo así preparado recibe una inyección intradérmica (0,02 c.c.) del extracto polínico, que será de potencia adecuada (por ej.: 1.000 unidades por c.c.).

El sitio cutáneo que da la reacción “límite” (dudosa o positiva muy débil) corresponde al tubo en el cual el antígeno fué suficiente para neutralizar casi completamente la reagina. La cantidad de antígeno contenida en dicho tubo es conocida, y mide a su vez el contenido reagínico del suero investigado.

En la *técnica de dilución*, el suero a estudiar es diluido progresivamente con una solución fisiológica (por ej., la siguiente serie: puro, 1 en 3; 1 en 10; 1 en 30; 1 en 100; 1 en 300; etc.). Transcurridas varias horas (24 horas en general), se testa con el extracto correspondiente. La más alta dilución que permite obtener aún una reacción positiva débil o dudosa, mide la cantidad de reagina existente en un volumen dado del suero estudiado.

provocar en animales la aparición de un anticuerpo con características semejantes (27).

El anticuerpo inhibitorio o termoestable tiene tendencia a desaparecer rápidamente del sitio de piel humana en que ha sido inyectado: a las pocas horas es difícil evidenciar su presencia y en menos de 24 horas ha desaparecido prácticamente por completo. Esto constituye otra gruesa diferencia con la reagina, la cual se fija tan tenazmente que su presencia puede ser demostrada varias semanas después de haber sido inyectada. De esta manera, si se inyecta en la piel de un sujeto no alérgico un suero que contenga a la vez reagina y anticuerpo termoestable, al testar 12 ó 24 horas después con el extracto correspondiente, resulta una reacción positiva.

La placenta humana, que constituye para la reagina una barrera infranqueable, es fácilmente atravesada por el anticuerpo bloqueante; si la sangre materna contiene los dos anticuerpos mencionados, sólo el último de ellos será encontrado en la sangre del cordón umbilical.

Las opiniones divergen respecto de la intervención que ha de atribuirse al anticuerpo inhibitorio en la producción de la mejoría clínica del sujeto tratado; nuevas investigaciones sobre este punto podrían conducir, en breve plazo, a positivos avances en el tratamiento de la polinosis y de otras manifestaciones alérgicas.

5) PERMEABILIDAD DE LA PIEL, DE LAS MUCOSAS Y DE LOS EPITELIOS GLANDULARES

La piel y las mucosas constituyen en su conjunto una envoltura continua que impide el acceso de numerosos materiales del ambiente externo al interior de los tejidos. La barrera cutáneo-mucosa desempeña así una importante función de protección que contribuye a mantener la normal composición de los humores y tejidos. En aquellas zonas de la envoltura mucosa a través de las cuales se realiza en forma casi continua abundante absorción de sustancias de origen extrínseco (caso de la mucosa del aparato digestivo), las sustancias heterólogas ingresadas con la alimentación son primero atacadas por diversos agentes enzimáticos y sólo después, ya perdida su especificidad inmunológica y sus

propiedades antigénicas (es decir, su carácter heterólogo), ingresan al medio interno.

Tales eran las enseñanzas clásicas. Desde hace unos quince años se ha venido demostrando (43; 93; 114; 126; 127) que, por las mucosas digestivas sanas de individuos normales, se absorben cantidades de proteínas alimenticias que, aunque muy pequeñas, son suficientes para desarrollar una reacción positiva en la piel humana pasivamente sensibilizada (reacción de Prausnitz - Küstner).

Esta absorción se demuestra, para algunos alérgenos, en cerca del 90 % de las personas estudiadas; es por lo tanto verosímil que se trate de un fenómeno de alcance muy general. La capacidad de absorción es similar para diferentes zonas de la mucosa del tracto digestivo (gástrica, duodenal, colecística, rectal). La velocidad de absorción por distintas vías (oral, intra-duodenal, rectal, etc.) es influida moderadamente por la acidez gástrica; en caso de hiperacidez, la absorción se retarda; la hipo o anacidez favorecen una más rápida absorción. La carencia de vitaminas A y C también favorece la absorción (14).

Estos hechos constituyen una novedad dentro de las enseñanzas clásicas sobre digestión y absorción de alimentos.

Por la mucosa de las vías respiratorias se absorben también pequeñas cantidades de alérgenos inhalados, sin perder su especificidad inmunológica. Los epitelios glandulares también pueden ser atravesados por proteínas heterólogas, que han ingresado previamente al organismo de una manera u otra, y que aparecen después en las secreciones (15; 36; 93; 108). Interesa particularmente la eliminación por la leche; así, la ovoalbúmina procedente de la alimentación, puede encontrarse en la leche de mujer, en proporciones que corresponden a diluciones de clara de huevo de 1.10^{-6} a 1.10^{-12} (desde uno en un millón a uno en un billón) (36).

La proteína de semillas de algodón pasa también a la leche de mujer, si se la ha administrado previamente por ingestión (15).

El niño a pecho puede, pues, estar sometido a la ingestión de pequeñas cantidades de diversas proteínas alimenticias que son ingeridas por su madre o nodriza. Teniendo en cuenta la destacada permeabilidad de la mucosa intestinal del lactante, no es aventurado pensar que esas cantidades sean suficientes para desarrollar una respuesta inmunitaria; tal podría ser la explicación de la pre-

sencia de reagentes correspondientes a varias albúminas alimenticias, en la sangre del lactante de pocos meses, que no ha ingerido más que leche materna.

Del mismo modo, la *leche de vaca* puede contener trazas de alérgenos muy potentes, provenientes de la ración administrada al animal (proteínas de semilla de lino, o de semillas de algodón; proteínas de alfalfa⁽⁹⁸⁾, etc.). Puede darse el caso de que sea ofensiva la leche obtenida de determinada vaca y que no lo sean otras leches de vaca de diferente origen. Esta posibilidad es casi despreciable, en las ciudades en las cuales la industrialización de la leche, como sucede en Montevideo, comporta una mezcla de numerosas partidas provenientes de gran número de vacas diversamente alimentadas. La leche de un grupo de animales que reciben los mismos alimentos, se diluye en la masa total, perdiendo así las probabilidades de que las trazas infinitesimales de sustancias extrañas, retengan una actividad alergizante apreciable.

También la piel sana presenta cierta permeabilidad para materiales cuyo pasaje a través de dicha barrera no se sospecharía; se ha demostrado, por ejemplo, la penetración transepidérmica de sustancias de la seda del vestido.

No se podría concebir claramente el modo de producción de algunas formas de hipersensibilidad si no se tuviese en cuenta este fenómeno muy general de permeación de *sustancias extrañas a la normal constitución del medio interno* a través de la barrera cutáneo-mucosa; ellas pasan en cantidades sumamente pequeñas, completamente inaccesibles a los métodos físico-químicos directos de investigación y sólo se reconoce su presencia por los efectos biológicos (alergización; y luego: manifestaciones clínicas diversas; estudios inmunológicos en sujetos pasivamente sensibilizados, etc.).

En suma, resulta ser un fenómeno normal, el pasaje a través de la envoltura cutáneo mucosa íntegra y sana, de pequeñísimas cantidades de sustancias heterólogas, extrañas a la composición normal del medio interno, y potencialmente activas.

II) Los fenómenos de la reactividad local

1) EL FENÓMENO DE ARTHUS

El fenómeno de Arthus es una *reacción localizada*, que se obtiene con facilidad en el conejo normal cuando se le somete a inyecciones subcutáneas repetidas de proteínas diversas; en gene-

ral se utilizan sueros heterólogos o clara de huevo. Cuando el fenómeno se desarrolla, lo que ocurre habitualmente después de 3 ó 4 inyecciones, la zona última inyectada de la piel y tejido celular subcutáneo, es asiento de intenso edema; hay notable infiltración celular; su circulación se compromete progresivamente y evoluciona hacia la *necrosis*. Los conejos que dan el fenómeno de Arthus tienen elevado título de precipitina en el suero, y cuanto más alta sea la concentración de precipitina, más apropiado es el suero para la transmisión pasiva del F. de Arthus. Este fenómeno puede ser observado en los tejidos humanos inyectados con suero heterólogo; debemos agregar que en realidad el fenómeno de Arthus típico, es de observación muy rara en la especie humana, si se considera la gran cantidad de inyecciones repetidas de sueros terapéuticos, administradas a gran número de personas desde el advenimiento de la sueroterapia. Es probable que el conejo, por el elevado nivel de su histaminemia, sea un animal especialmente adecuado (37).

Un apreciable porcentaje de los casos humanos publicados como F. de Arthus (49; 55; 75; 78; 120), comprendiendo en su mayor parte los casos de gran intensidad que llegan a la necrosis, corresponden a sujetos que estaban afectados de una enfermedad infecciosa aguda en el momento de recibir la inyección que culminó en intensa reacción local; buena parte de ellos habían recibido previamente *mezclas de toxina-antitoxina* con fines de inmunización. La presencia concomitante del factor infeccioso (bacterias y sus productos) en una u otra forma, en esos casos, ha hecho sospechar a diversos autores que podría tratarse en realidad de casos de fenómeno de Shwartzman (49; 105).

2) EL FENÓMENO DE SHWARTZMAN

El "*fenómeno de reactividad local de los tejidos*" de SHWARTZMAN ^{104; 185}, fué descrito inicialmente por este autor en 1928: SANARELLI (^{99; 100}) anteriormente a SHWARTZMAN, había logrado interesantes resultados experimentales, que hoy son considerados de la misma naturaleza que los de SHWARTZMAN (1).

(1) SANARELLI en el curso de sus investigaciones sobre el mecanismo de la infección por el *vibrión colérico* en el hombre, inyectó por vía intravenosa en conejos, una dosis moderada, submortal, de vibrión colérico, se-

En sus primeras experiencias, SHWARTZMAN *inyectó filtrados de cultivos de B. typhosus, por vía intradérmica en conejos normales; una nueva inyección del mismo filtrado, realizada a las 24 hs. pero esta vez por la vía intravenosa, originaba después de 4 a 5 hs. una violenta reacción local hemorrágica en el sitio que fué asiento de la primera inyección. Es esencial para la obtención del fenómeno, que la segunda inyección alcance rápidamente la circulación; por lo tanto se administra preferentemente por vía intravenosa, aunque puede ser regularmente exitosa la vía intra-cerebral y algunas veces también la vía intraperitoneal, cuando se usan filtrados potentes y en cantidad abundante (1).*

El fenómeno no es específico, en el sentido de que el filtrado utilizado para provocar la reacción, puede ser de distinta naturaleza que el utilizado en la preparación de la piel. No todos los filtrados bacterianos son activos; algunos carecen de los principios capaces de desarrollar el fenómeno. Otros tejidos pueden ser asiento del F. de S. (pulmón, estómago, etc.). Llama la aten-

guida 24 hs. después por una segunda inyección de una dosis inofensiva (para los conejos normales no preparados), de filtrados de cultivos de colibacilo. Los animales así tratados mueren con un cuadro agudo parecido al del *cólera humano*. SANARELLI destacó como hallazgo dominante del examen necrópsico, el desprendimiento o caída del epitelio intestinal, fenómeno al que llamó después "*epitalaxia*"; se observan además intensas alteraciones vasculares acompañadas de hemorragias. La mucosa resulta destruída en grandes extensiones.

Esta violenta reacción fué considerada por SANARELLI como una completa y exacta reproducción experimental del cólera humano. Este investigador encaró exclusivamente el problema del mecanismo de la localización intestinal del vibrión cólerico en el hombre. Estableció que el microbio patógeno no llega al intestino atravesando el estómago, sino que lo hace por vía circulatoria, localizándose secundariamente en el intestino principalmente en las proximidades de la válvula ileocecal, gracias a una especial afinidad por esos tejidos: "*enterotropismo*".

En su trabajo original admite que los vibriones que han escapado a la acción bactericida de la sangre y que se encuentran probablemente ya acantonados en las paredes intestinales, desarrollan luego, al multiplicarse, su acción patógena y matan al conejo en algunas horas, produciendo los síntomas violentos y muy típicos del cólera experimental.

En su esencia, el citado experimento de SANARELLI ha podido ser identificado posteriormente con los de SHWARTZMAN, que a continuación describimos; pero como podrá apreciarse, tanto los objetivos experimentales como las líneas de investigación seguidas, difieren ampliamente en ambos casos.

(1) FABIANI⁴¹ ha encontrado exitosa la inyección en la médula ósea (vía intramedular). ALECHINSKY^{2, 2} en determinadas circunstancias experimentales, ha obtenido el fenómeno haciendo la segunda inyección por vía subcutánea o intramuscular.

ción el *muy breve período de incubación* (24 hs. y aun menos), y *lo efímero de la alteración reaccional obtenida* (transcurridas unas 50 a 100 horas, los conejos no son aptos para presentar el fenómeno). En las ratas y ratones normales no pudo ser obtenido; pero se le logró con animales portadores de tumores neoplásicos. Tanto los *principios preparantes* como los *reactivantes*, poseen *carácter antigénico*. Los correspondientes *inmunisueros*, son capaces de neutralizar la propiedad preparante o reactivante de los filtrados correspondientes y no de otros; por lo tanto en el aspecto de su *inhibición por inmunisueros*, el F. de S. presenta *carácter específico*. No se obtiene la *transferencia pasiva* de este tipo de reactividad.

Además de sus diferentes rasgos inmunológicos, el F. de S. difiere apreciablemente del F. de Arthus, por los caracteres objetivos, evolutivos y microscópicos (1) de la reacción local en la forma típica y completa de ambos; el primero es más súbito, con más aguda y extrema dilatación capilar inicial, *más intensa y extensa trombosis*, más hemorrágico, con menor infiltración leucocitaria.

Por muchas de las precedentes características, el F. de S. difiere radicalmente de los procesos anafilácticos y alérgicos conocidos; de ahí que por el momento sea difícil (y tal vez inconveniente), clasificarlo asignándole algún sitio definido dentro del cuadro general de los fenómenos de susceptibilidad aumentada de los tejidos, frente a diversas injurias.

En resumen: el fenómeno de Sh. consiste esencialmente en:

1) La producción de *una zona de reactividad local alterada (con vulnerabilidad local de los vasos)*, en una determinada región del organismo. Esta reactividad alterada del tejido aparece después de un período de incubación breve de 12 a 24 hs. y es efímera, ya que sólo dura 1 a 3 días.

(1) En el F. de Arthus; durante las primeras horas después de la inyección provocante, hay edema e infiltración leucocitaria neutrófila que progresa poco a poco. Hacia las 48 hs. hay exudado leucocitario entre las capas epidérmicas; el stratum corneum se separa de las capas subyacentes. Los tejidos subcutáneos y la dermis están distendidos; se observan fibras conjuntivas alteradas, vasos comprimidos por el exudado, zonas infiltradas por eritrocitos extravasados. Unos días después se ha constituido una úlcera cuyo fondo ocupa una zona necrosada (OPIE⁸²).

2) La ulterior *puesta en evidencia* de dicha vulnerabilidad vascular, con la provocación de una reacción hemorrágica local.

En los experimentos originales, la primera alteración era lograda por inyección intradérmica local de un filtrado bacteriano; y se evidenciaba la especial reactividad adquirida por la zona de piel así preparada, inyectando posteriormente el mismo u otro filtrado bacteriano, *por vía intravenosa*.

Pero el fenómeno puede ser logrado también en circunstancias experimentales diferentes de las precedentemente descritas:

a) La *provocación* de la reacción en la zona previamente preparada por el filtrado bacteriano, puede ser realizada por la reunión previa de un antígeno (no bacteriano) y su correspondiente anticuerpo, en la corriente sanguínea; la mezcla del antígeno y anticuerpo puede ser efectuada "in vitro", e inyectada posteriormente por vía intravenosa; o puede inyectarse solamente el antígeno en las venas de un animal que posee el anticuerpo correspondiente, por sensibilización previa activa o pasiva.

b) Puede modificarse también *la forma de preparación* de la región en que ha de desarrollarse la *reacción local hemorrágica*. En el experimento inicial de SANARELLI ya mencionado (pág. 62), el factor preparante es inyectado en la vena, y *la localización* del mismo en el lugar que ha de ser el asiento de la reacción ulterior, al nivel del intestino delgado y del colon, *se realiza espontáneamente* como resultado de una especial afinidad del vibrión colérico por la mucosa intestinal ("enterotropismo").

c) La preparación local puede obtenerse en algunos casos especiales ⁽¹⁰⁵⁾, inyectando en la piel una *proteína heteróloga*, en animales que poseen el *anticuerpo específico* correspondiente a dicha proteína (o que son capaces de producirlo activamente en breve plazo), y luego *un filtrado bacteriano activo* en la circulación.

Esta última manera de producir el fenómeno, comporta una modificación múltiple y compleja de las circunstancias experimentales con relación al modelo clásico original, y plantea diversos problemas sobre el mecanismo de su producción. Analizando esta cuestión, SHWARTZMAN ¹⁰⁵ ha podido establecer que la proteína inyectada localmente *no actúa como factor preparante*; la vulnerabilidad local de los vasos es en realidad un efecto del filtrado bacteriano (que no fué inyectado localmente, sino en la circulación). Las sucesivas etapas del proceso parecen ser: 1) La localización de los principios activos bacterianos en los sitios inyectados con la proteína extraña (en un animal sensibilizado a ella); 2) desarrollo de la reactividad local como consecuencia de la presencia allí de dichos principios bacterianos; 3) la provocación de la reacción local hemorrágica como consecuencia de la interacción del antígeno proteico antes inyectado (en la piel), con los anticuerpos específicos preexistentes o activamente producidos.

Esta particular disposición experimental constituye según SHWARTZMAN¹⁰⁵ y también según HARKAVY y ROMANOFF⁴⁹, el modelo que permite interpretar el proceso de producción de ciertas reacciones locales, hemorrágicas o hemorrágico-necróticas observadas en la especie humana, las cuales en algunos casos han sido publicadas como si se tratara de un F. de Arthus, cuando en realidad se trata muy probablemente de casos de F. de Sh. (ver pág. 62).

El F. de Sh. en Patología y Clínica humanas. — La intensa investigación inmunológica realizada acerca del F. de Sh. ha llevado a la adquisición de muchos hechos nuevos, cuyas circunstancias de producción, aspectos cuantitativos, y características diversas, han sido minuciosamente definidos. Más que el conocimiento preciso de esta masa de hechos muy especializados, interesan al médico los nuevos puntos de vista, posibilidades terapéuticas, y conceptos generales, surgidos de aquella labor experimental.

Son ya numerosas las publicaciones clínicas y los trabajos sobre cuestiones diversas de patología, en los cuales se han propuesto *interpretaciones basadas en el F. de Sh.* Se trata en general de situaciones en las que existe un *elemento infeccioso*, que puede ser localizado y de actividad reducida o poco ostensible.

Las situaciones clínicas homologables a algunos de los modelos o disposiciones experimentales descritos precedentemente, no son raras: es suficiente que existiendo en alguna región del organismo *principios bacterianos o virales activos* (puede tratarse de una inoculación artificial o de una lesión más o menos infectada, o de un foco infeccioso crónico diversamente localizado), se produzca en el medio circulante una reacción antígeno-anticuerpo cualquiera, o que nuevas cantidades de *productos bacterianos o virales*, iguales o diferentes al que actúa como factor preparador local, ingresen en la circulación *en momento oportuno y en cantidad adecuada* (exacerbación de un foco infeccioso localizado, en ocasión de enfermedad infecciosa aguda; exacerbaciones de un asma bacteriana cuando se desarrolla una *afección viral o bacteriana aguda*).

SHWARTZMAN¹⁰⁵ considera que el fenómeno de reactividad local está relacionado con diversos aspectos de la *alergia bacteriana* (pág. 69) (1)

P. BORDET y SHWARTZMAN¹⁰⁵ aplican una interpretación similar a diversos fenómenos heteroalérgicos (pág. 73).

URBACH y GOLDBURGH¹²⁰ han encarado como posible fenómeno de Sh., una intensa *reacción hemorrágico-necrótica* que siguió a la inyección intradérmica de una cantidad extraordinariamente pequeña (dos miligramas), de *tuberculina PPD*.

En el tratamiento de la fiebre tifoidea por inyecciones intravenosas de *vacuna tifoide* (2), suelen producirse reacciones muy severas, señalada ya por ICHIKAWA⁵⁴ con hemorragias de pulmón, intestino y otros órganos, acompañada de caída extrema de la temperatura; en casos excepcionales esas reacciones terminan con la muerte del enfermo. SHWARTZMAN las considera explicables según las líneas del fenómeno que estamos tratando.

Recientemente URBACH y colab.¹²¹ dieron la misma interpretación a un caso de manifestaciones hemorrágicas, generalizadas, que terminó con la muerte rápida, a consecuencia de la *inyección intravenosa repetida de vacuna tifoide*, realizada con finalidad terapéutica.

En caso de muchas otras afecciones de origen microbiano o parasitario, han sido referidos al F. de Sh., diversos hechos observados:

a) *Púrpuras sintomáticos o secundarios* en el curso de infecciones diversas⁽¹⁰⁵⁾; formas hemorrágicas de las enfermedades eruptivas^(122b); manifestaciones purpúricas relacionadas en una u otra forma con la presencia de bacterias o de sus productos en el organismo.

b) Algunas reacciones hiperérgicas de la *infección leprosa*, caracterizadas por hemorragia y necrosis⁽⁴⁰⁾.

c) Manifestaciones hemorrágicas de las *Leishmaniosis intestinales*⁽⁴⁴⁾.

d) Algunos síntomas de la *ascaridiosis humana*⁽¹²³⁾.

e) Algunas lesiones producidas por el *Schizotripanum cruzi* (MAZZA y JÖRG⁷⁶).

f) Posible mecanismo patogénico de los *abscesos pulmonares*²⁸.

g) *Reacciones de Schick "bullosas"*, observadas transitoriamente en niños afectados de enfermedades infecciosas agudas⁽⁴³⁾. La interpretación clínica de reacciones de este tipo es insegura, y deben ser repetidas una vez desaparecido el estado infeccioso.

h) *Afecciones conjuntivales* dependientes de procesos bacterianos. Según SANDERS¹⁰² ciertas conjuntivitis pueden estar re-

(1) Es de interés la interpretación propuesta por dicho autor⁽¹⁰⁵⁾ para las *reacciones cutáneas tardías de tipo tuberculínico* observadas en la *alergia infecciosa*, reacciones que dependen estrechamente de la presencia de un foco infeccioso en el organismo.

(2) El término *vacuna "tífica"* (o "antitífica"), corresponde en realidad a vacunas que contienen el agente productor del *tifus exantemático*, p. ej., *vacuna tífica de Cox*, obtenida de cultivos de *Rickettsia prowazeki*, en el saco vitelino del embrión de pollo.

lacionadas a la existencia de un foco infeccioso en un sitio distante del organismo, por el mecanismo del F. de Sh. Sugiere la misma interpretación para algunos aspectos de la reacción a proteínas heterólogas.

Experimentalmente corresponde a CASSUTO²⁰ la primera reproducción del F. de Sh. en el ojo y en los anexos oculares del conejo. El hecho ha sido comprobado repetidamente después; es de notar la *resistencia particular del tejido corneano* a la producción del fenómeno; esto se debe a su falta de vasos⁽⁴²⁾, pues el fenómeno pudo ser fácilmente obtenido cuando la córnea sufrió una vascularización previa.

Algunas manifestaciones oculares pueden ser producidas directamente por los “principios activos” de SHWARTZMAN. AYO⁵ estudiando la toxicidad primaria de los filtrados bacterianos activos, ha descrito una severa reacción ocular consecutiva a la inyección intravenosa en el conejo. Es la “*reacción ocular tóxica*”; comienza pocos minutos después de la inyección, alcanza su máximo hacia la segunda hora y desaparece a las 24 horas. Se caracteriza por hiperemia irido-conjuntival.

En otros terrenos de la patología, han sido vinculadas al F. de Sh. entre otras las siguientes afecciones:

- a) La *apendicitis aguda* (SANARELLI¹⁰¹; CARVALHO¹⁸).
- b) La *pancreatitis aguda hemorrágica* (¹⁹; ¹⁰¹).
- c) Ciertas exacerbaciones del sangrado de *úlceras gastroduodenales*, en relación con afecciones agudas de las vías respiratorias (³⁰).
- d) Ciertas formas de reumatismo articular, tal vez asimilables a los hallazgos experimentales de KAVETZKY⁶¹.

EN RESUMEN: Es bien posible que las condiciones necesarias para la producción del F. de S., se realicen con frecuencia y diversamente combinadas, en las enfermedades infecciosas espontáneas y también en aquellos casos en que pueden existir tejidos “preparados” por bacterias o sus productos de cualquier carácter, en el seno de un organismo sometido a reacciones de antígeno y anticuerpo, no relacionados inmunológicamente con los factores preparadores.

No es improbable que surjan de estas investigaciones, *importantes adquisiciones terapéuticas*; además ha de volverse más

racional el uso de algunos recursos terapéuticos (“desensibilizaciones” con extractos bacterianos; choques por vacuna tifoide intravenosa; cierta terapéutica vacunal), que son empleados sobre la base de apreciaciones fundamentalmente empíricas, lo que expone a efectos peligrosos imprevisibles. En la práctica de la *vacunoterapia*, conviene recordar que una inyección de vacuna puede ocasionar el F. de Sh., en un organismo espontáneamente preparado. Es posible que en determinados casos, la provocación del fenómeno constituya un elemento de la reacción curativa que se desea provocar, pero este resultado beneficioso no puede ser descontado de antemano.

III) Alergia de infección (Alergia bacteriana)

1) CONCEPTO GENERAL

Se observan con frecuencia en la clínica, cuadros mórbidos presuntivamente alérgicos, relacionados en forma indudable con la presencia de un *foco infeccioso* en cierto lugar del organismo.

Esta conexión surge de diversos hechos. En algunos casos dicha relación es ya *de orden cronológico*; el asma, p. ej., ha seguido al establecimiento del foco infeccioso en una persona que hasta entonces no había tenido manifestaciones alérgicas. Además, una vez reconocida la presencia del foco, suele observarse que distintas intervenciones realizadas sobre él, repercuten en diversos sentidos sobre la afección alérgica, y que p. ej. la eliminación quirúrgica del mismo es seguida de desaparición de los síntomas. También puede influir favorable o desfavorablemente sobre los síntomas, la administración de *vacunas o extractos bacterianos*, principalmente cuando están constituidas por gérmenes (o sustancias derivadas de ellos), procedentes del propio foco infeccioso (autovacunas).

La administración intradérmica de estos preparados, es seguida en algunos casos, por *reacciones positivas, principalmente tardías del tipo tuberculínico*, que no se observan en las personas normales. La administración repetida de pequeñas dosis cuidadosamente elegidas de ese preparado bacteriano, produce en algunos casos una neta mejoría sobre la afección alérgica y el estado general del sujeto; este hecho es homologable a la terapéutica “desen-

sibilizante” realizada habitualmente con alérgenos no bacterianos. También como en el caso de estos últimos, una dosis excesiva administrada inadvertidamente, puede ser seguida por una intensa y duradera exacerbación de la sintomatología alérgica, y por ataque más o menos profundo del estado general.

La activación del foco infeccioso por circunstancias diversas (acciones mecánicas locales; exposición directa a irritantes; enfriamientos; fatiga; etc.), conduce frecuentemente a la *exacerbación del cuadro clínico* presentado por el enfermo; por el contrario suele observarse una franca mejoría, como consecuencia de la atenuación de la actividad bacteriana focal, lo que puede lograrse por administración de un compuesto sulfamidado p. ej., u otro medio bacteriostático adecuado.

Los hechos de observación clínica que anteceden y otros similares que podrían ser citados, establecen la existencia de manifestaciones de *hipersensibilidad a bacterias* o sus productos; es la **alergia bacteriana** (otras denominaciones: “alergia microbiana”; “alergia infecciosa”, “alergia de infección”), cuyo mecanismo inmunológico presenta muchos puntos oscuros que la investigación no ha podido resolver. Algunos aspectos de las interpretaciones corrientes, están basadas más bien en analogías con otros fenómenos de hipersensibilidad mejor conocidos.

2) ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS

Se han estudiado las variaciones de reactividad consecutivas al desarrollo de infecciones (sea espontánea o artificialmente provocadas), o a la administración de microbios muertos, de extractos de bacterias, o de sustancias diversas aisladas de las mismas.

En lo que concierne al *alérgeno*, el problema de la hipersensibilidad de infección resulta de difícil abordaje, dada la complejidad de la célula bacteriana, cuya constitución es muy poco conocida. Por otra parte, se trata de materiales extraños al organismo del huésped, que tienen la propiedad de desarrollarse y multiplicarse, y de producir sustancias dotadas de propiedades tóxicas primarias; algunos gérmenes exhiben una afinidad o tropismo muy estrictos por determinados tejidos; su capacidad invasora es muy variable para los distintos gérmenes, y es afectada por múltiples circunstancias. Las diferencias son por lo tanto nume-

rosas e importantes, con relación a los alérgenos habitualmente estudiados.

VARIACIÓN DE REACTIVIDAD EN LAS INFECCIONES.

— Hace ya más de medio siglo, desde sus primeras comunicaciones sobre la *tuberculina*, KOCH destacó que la reacción de los cobayos tuberculosos frente a dicho producto, es completamente distinta de la que presentan los animales normales no tuberculizados.

KOCH estableció igualmente que el animal ya tuberculizado, reacciona ante una nueva infección con una respuesta que difiere netamente de la que presenta el animal normal que es inoculado por primera vez. Las reacciones de inoculación se caracterizan por: a) la desaparición del período de incubación; b) la evolución rápida de las lesiones cutáneas; c) la falta de participación ganglionar; d) la tendencia a la curación local: en un plazo de pocas semanas la lesión cutánea puede haber desaparecido totalmente. Este diferente comportamiento, constituye el "*fenómeno de KOCH*". (1)

Estos hechos muestran una marcada modificación de la *capacidad reactiva*, desarrollada después de un primer contacto con el agente infeccioso, la cual influye decisivamente sobre la forma, el curso y el desenlace final de las lesiones.

En las *enfermedades infecciosas humanas* de curso crónico y especialmente en la tuberculosis, *el estado modificado de reactividad varía a lo largo del tiempo*, en forma compleja, favoreciendo el polimorfismo de las manifestaciones y la accidentada evolución que caracterizan a aquella enfermedad (Cap. IV). Esta variación de reactividad del organismo infectado, no era debidamente valorada en la época de KOCH. Se comprende así que muchos de sus contemporáneos, objetando la gran variedad observada en las entidades anatómo-clínicas (tisis crónica, neumonía caseosa, tuberculosis miliar, etc.) que habrían de ser atribuidas a una causa única, se resistiesen a reconocer un papel etiológico tan amplio al bacilo por él descubierto.

En la actualidad se reconoce generalmente la importancia de las variaciones alérgicas de la respuesta orgánica en el curso de

(1) Resultados similares han sido obtenidos experimentando con *hifomicetos* en el cobayo; también en este caso la reinoculación sigue un curso abreviado, con tendencia a la curación local en corto plazo ("*fenómeno de BLOCH*").

las infecciones más diversas; se ha manifestado aún cierta tendencia abusiva a abarcar muy numerosos, variadísimos y complejos hechos clínicos, en construcciones teóricas, de carácter excesivamente especulativo.

LA REACCIÓN CUTÁNEA RETARDADA. — El hombre y los animales infectados espontánea o experimentalmente con agentes diversos, desarrollan algunas veces un tipo particular de reacción cutánea: la *reacción retardada de tipo tuberculínico* (o tricofitínico), cuando se aplica a la piel, sea los cuerpos microbianos (muertos) correspondientes a la infección; sean extractos diversos de los mismos o sustancias más o menos purificadas aisladas de ellos. Esta reacción consiste en una *pápula inflamatoria de desarrollo lento*, que culmina generalmente entre las 24 y 72 hs., pudiendo perdurar durante varios días o semanas, y que difiere claramente por su aspecto de la reacción urticariana de tipo inmediato.

Mucho se ha investigado con el fin de establecer el mecanismo de producción de la reacción retardada (31; 32; 33; 34; 77; 109; 112; 133); dada la especificidad de ésta, se admite la existencia de anticuerpos responsables de su producción, aunque los intentos de transmisión pasiva de este tipo de reacción hayan fracasado.

La mayor parte de la investigación tanto experimental como clínica, ha sido realizada con la *tuberculina* (antigua y tipos purificados). Como es sabido estos productos no tienen toxicidad primaria, pues son prácticamente inocuos, aun en grandes dosis, en los organismos que no han experimentado ningún contacto con el bacilo tuberculoso. Contrasta con esto la extraordinaria sensibilidad que pueden manifestar ante los mismos agentes, los organismos alergizados por la infección.

La tuberculina es capaz de evidenciar la sensibilización específica del organismo, *pero no es capaz de producirla*, regularmente, ni aun cuando es administrada en forma repetida y en grandes cantidades.

En un organismo ya sensibilizado, la administración repetida de pequeñas dosis de tuberculina puede en cambio originar variaciones en el grado de sensibilidad cutánea, y hasta provocar su desaparición total (Cap. IV).

Para explicar los hechos precedentes, fué admitida la presencia de un foco inflamatorio, conteniendo microbios vivos, como condición necesaria para que exista la sensibilidad cutánea del tipo tuberculínico. Posteriormente hubo de admitirse que no era necesaria la presencia de gérmenes vivos y que bastaba la existencia del foco inflamatorio.

En los últimos años se han logrado nuevos tipos de tuberculina, individualizándose cada vez con más precisión algunos de sus componentes. Se ha estudiado los efectos de la tubérculo-fosfátida y de la tubérculo-proteína, en los animales tuberculosos y normales, habiéndose podido obtener la alergia de tipo tuberculínico en ausencia de infección (96; 106).

Algunas drogas y aun alérgenos comunes (alimenticios u otros) suelen producir reacción cutánea retardada. Se han emitido muchas opiniones sobre el posible significado de estas reacciones y principalmente sobre su relación con las reacciones de tipo inmediato, pero el punto no ha sido aclarado aún (77; 109).

Una reacción de tipo retardado es la forma habitual de manifestarse la prueba positiva de transmisión pasiva de KÖNIGSTEIN - URBACH (pág. 51).

3) REACCIONES HETEROALÉRGICAS

Se ha observado con frecuencia que después de un primer contacto con un agente infeccioso dado, no sólo se adquiere una capacidad modificada de reacción ante dicho agente (modificación específica), sino que la forma de respuesta normal a muchos otros gérmenes resulta también decisivamente alterada.

Principalmente en el caso de la *infección tuberculosa*, se ha destacado esta extensión no específica de la alteración de la capacidad reactiva. El mismo fenómeno de KOCH según WEISSFEILER¹²⁹, es la expresión de un cambio muy amplio del organismo tuberculoso, cuya forma de reaccionar se ha alterado frente a gran número de microorganismos; este autor pudo obtener el fenómeno de Koch, inyectando al animal tuberculoso, por vía intradérmica, sea saprofitos ácido-resistentes, sea otros gérmenes no relacionados al bacilo de Koch: sarcinas, bacilos difteroides y actinomices. Propuso para estos hechos el término *heteroalergia*, empleado ya anteriormente en un sentido diferente por otros

investigadores (38). Se ha encontrado que el colibacilo, germen habitualmente inofensivo para el conejo, cuando es introducido por vía intratraqueal en conejos previamente alergizados al bacilo de Koch, provoca infiltraciones rápidas y extensas que pueden llegar hasta la cavitación (7; 8). También la infección neumocócica experimental, provocó en los conejos infectados previamente con B. de K., reacciones exudativas precoces y rápidas con tendencia a la curación a corto plazo.

El animal alergizado al B. de K. elimina de su sangre más rápidamente que los animales normales, los estafilococos introducidos por vía intravenosa.

MORO y KELLER⁸⁰ observaron la aparición de reacciones positivas transitorias a la tuberculina, consecutivamente a la inoculación del virus de la vacuna en niños que anteriormente presentaban reacción negativa a la turberculina. Agregaron posteriormente otras observaciones de alteración no específica de la reactividad orgánica y propusieron para denominar estos casos, el término "*paralergia*". URBACH¹¹⁷ describió hechos de naturaleza similar, con la denominación de "*metalergia*".

Ninguna de estas nuevas denominaciones pudo ser inicialmente definida, y delimitado su alcance en forma categórica y bien fundada; muchos clínicos e investigadores se resisten a aceptarlas, considerándolas una innecesaria complicación de terminología, que no agrega nada al conocimiento directo de los hechos⁶.

Otros autores comprenden algunos hechos de esta clase bajo la denominación "*patergia no alérgica*". Sea lo que fuere, este grupo de reacciones "*heteroalérgicas*" comprende hechos clínicos y experimentales del más alto interés, que merecen observación cuidadosa. Algunos casos pueden ser interpretados como fenómeno de Shwartzman (pág. 62).

Recientemente URBACH¹¹⁸; y URBACH y GOTTLIEB^{122a}, han intentado definir estrictamente y en forma concreta, el alcance de estos diferentes conceptos (heteroalergia; paralergia, metalergia); su exposición es breve y llena de interés.

En resumen: desde un punto de vista práctico la alergia bacteriana interesa al médico fundamentalmente por la existencia de cuadros de "*alergia clínica*", que pueden estar relacionados etiológicamente a una *sensibilización a bacterias* (u otros microorganismos), radicados generalmente en un *foco crónico de infección*.

Desde un punto de vista teórico y especulativo, comprende una multitud de problemas patogénicos y de interpretación del curso evolutivo de las enfermedades ocasionadas por microorganismos, que abarca toda la patología infecciosa (1).

Las reacciones heteroalérgicas constituyen un complicado conjunto de variadísimas relaciones entre los efectos de los más diversos gérmenes y las interferencias mutuas de estos últimos, en el desarrollo de sus acciones sobre el organismo del huésped.

Finalmente ha preocupado a todos los investigadores, la relación que cabe admitir entre los procesos de alergia bacteriana y los mecanismos protectores que llevan a la *inmunidad*; las opiniones más autorizadas divergen ampliamente en muchos aspectos (9; 10; 11; 13; 89; 90; 91; 132; 134). Sobre este punto deben ser especialmente consideradas las observaciones experimentales de SAENZ (97; 98).

IV) Liberación de histamina en el organismo humano

Corresponde principalmente a LEWIS y sus colaboradores (48; 50; 51; 66; 67; 68; 69; 70; 71; 72) la demostración de que la piel humana sometida a diversos estímulos, es capaz de liberar una sustancia con los caracteres de la *histamina* (“sustancia H”; sustancia o sustancias histaminosímiles). Estudiaron, con el mayor detalle, el efecto de la histamina sobre la piel y encontraron que era completamente similar al producido por los estímulos térmicos (calor excesivo), mecánicos (punciones, abrasiones, presión firme, frotaamiento; principalmente en los sujetos afectados de dermatografismo) y otros estímulos, tanto en su aspecto externo como en la naturaleza de los procesos elementales constitutivos y en las cir-

(1) LÓPEZ LACARRERE y VIALE (73), atribuyen a la infección una intervención capital en la génesis del estado de reactividad alérgica ante sustancias de cualquier naturaleza. Destacan que en las circunstancias naturales, sólo los microorganismos infectantes tienen la capacidad de invadir la intimidad del organismo, violando su composición característica. Serían sobre todo las *infecciones de curso prolongado y las infecciones focales crónicas*, las más capaces de producir un cierto grado de “desnaturalización” de las características propias de la especie. Esta *intima injuria orgánica* favorecería el desarrollo consecutivo de nuevas sensibilizaciones, y si es suficientemente intensa, podría *transmitirse por herencia*, bajo la forma de predisposición a adquirir el estado alérgico.

cunstancias cronológicas de su evolución. Además eran modificados de la misma manera y en el mismo sentido por diversas alteraciones del régimen circulatorio del miembro (suspensión transitoria de la circulación, etc.). Esto conducía a pensar que una sola y misma sustancia, o un grupo de sustancias de común acción fisiológica, fuesen responsables de los efectos cutáneos (roncha urticariana), producidos por los estímulos más diversos.

La reacción producida por la administración intracutánea (intradérmica superficial), de pequeñísimas cantidades de una solución de *histamina* fué analizada y descrita con el nombre de “reacción típica”; es una reacción compleja, constituída fundamentalmente por tres elementos independientes (“triple respuesta”). La acción cutánea de la histamina había sido estudiada ya, aunque no tan detenidamente por EPPINGER en 1913 (39) y por SÖLLMANN y PILCHER en 1917¹⁰⁷; estos últimos autores describieron la *roncha* y el *eritema circundante*, consignando asimismo el carácter pruriginoso de la reacción. Encontraron que bastaban concentraciones muy débiles para obtener la reacción, hasta 2.10^{-6} ; en cambio con la concentración 2.10^{-7} se fracasaba regularmente; (utilizaron la cutirreacción; la intradermo es aún más sensible).

TRIPLE RESPUESTA. — La “triple respuesta” descrita por LEWIS y colab. consiste en los siguientes elementos esenciales:

1) *Dilatación de los pequeños vasos* de la zona en que se ha aplicado la inyección, o el estímulo (vasodilatación central).

2) Una aréola de eritema, extendida hasta cierta distancia, sin límites precisos, abarcando una zona de extensión variable, más o menos redondeada. La extensión alcanzada y la forma, son algo distintas en los diferentes territorios de la piel.

3) Una *pápula* (roncha) central, que depende del *edema local* desarrollado en la vecindad de los pequeños vasos interesados directamente por el estímulo, que al principio del proceso han reaccionado por vaso-dilatación. A igualdad de las demás condiciones, la roncha es tanto más marcada cuanto más activa es la circulación (1). Cuando la extravasación de serosidad es

(1) Hemos observado personalmente que los *insuficientes tiroideos*, al ser sometidos a las pruebas cutáneas del diagnóstico alérgico, presentan reacciones cutáneas muy pobres, siendo excepcional observar en ellos intenso edema local.

algo intensa, el aumento de tensión en las mallas del tejido produce *anemia local*; así resulta el aspecto blanquecino central, rodeado por la zona de eritema con la cual contrasta, aspecto que observamos en las reacciones positivas obtenidas por aplicación intracutánea de extractos alérgicos.

En cuanto al mecanismo de producción de la triple respuesta, LEWIS y colab. han establecido que: 1) la vasodilatación inicial es el resultado de una acción directa, sobre los más pequeños vasos del dermis superficial, ejercida por una sustancia difusible proveniente de los tejidos, de propiedades similares a la histamina (o idéntica a esta última) y que ha sido liberada por el estímulo (mecánico, etc.). Cuando el estímulo está constituido por una inoculación de histamina, la vasodilatación local es probablemente el resultado de una acción directa de esta sustancia; 2) el eritema depende de un *reflejo local de tipo axónico*: se produce en las zonas de piel cuya innervación está separada del correspondiente metámero medular (destrucción localizada de la médula), siempre que el ganglio de la raíz posterior se encuentre intacto (⁶⁹); el eritema es aún obtenible si los troncos nerviosos correspondientes han sido seccionados recientemente, pero en este caso, a diferencia del anterior, la aréola del eritema deja de producirse pocos días después, al establecerse la degeneración de las terminaciones nerviosas (lo que en cambio no obstaculiza los otros dos elementos de la triple respuesta: vasodilatación y el edema, locales); 3) La extravasación local de serosidad, resulta del aumento de permeabilidad de los vasos capilares sometidos a la acción directa de la histamina o de la hipotética sustancia histaminosímil.

Ha sido muy discutida la cuestión del reflejo local (reflejo axónico). LEWIS y colab. admitieron que el proceso de excitación originado por el estímulo en una ramificación nerviosa, se extendía a otras ramificaciones, a destino arteriolar, de la misma fibra nerviosa, originando la dilatación de las arteriolas correspondientes a la zona abarcada por un sistema de ramificaciones nerviosas. Concluyeron que la *vasodilatación* responsable de la aréola era *fundamentalmente arteriolar*, en atención a la magnitud del aumento de la temperatura local y también por otros motivos (resultados obtenidos en brazos previamente congestionados, o con su circulación ocluída, etc.).

Como corolario de sus detalladas investigaciones LEWIS y GRANT (⁷⁰), formularon la siguiente ley general: "...toda forma de injuria de la piel sana, siempre que alcance un cierto grado de severidad, provoca una serie

de reacciones nerviosas y vasculares que dependen de un mismo y fundamental estímulo químico natural". Existe así un mecanismo básico de defensa que es puesto en acción ante injurias de la más diversa naturaleza.

Las sustancias histaminosímiles liberadas en la zona que es asiento de la triple respuesta, son absorbidas y desaparecen progresivamente del sitio de liberación. Si su producción es intensificada, mediante la estimulación repetida y múltiple de la piel (en distintos sitios), pueden obtenerse efectos generales (17), (enrojecimiento de la cara, aumento de la temperatura cutánea), que son idénticos a los efectos generales de la histamina.

HARRIS⁵¹ logró extraer de la piel humana una sustancia con las propiedades de la histamina.

Estos hechos inclinaban a pensar que la "sustancia histaminosímil" podría ser la histamina misma, ya que podía admitirse que ésta era un componente normal de la piel humana, capaz de ocasionar característicos efectos a distancia, cuando la liberación en los tejidos es intensa.

Posteriormente, con el advenimiento de métodos más accesibles, sensibles y seguros, para identificar y determinar cuantitativamente la histamina (v. Cap. XVI), se ha podido establecer en forma definitiva la realidad de la *presencia de la histamina en la piel humana* y medir la cantidad existente. La piel es precisamente, como lo son el pulmón, el hígado, la médula ósea roja y el intestino, uno de los importantes depósitos de histamina existentes en el organismo.

Las consideraciones de orden cuantitativo que hoy pueden realizarse, concuerdan en todo lo fundamental con las observaciones de la escuela de LEWIS; puede concluirse que está demostrada la intervención de la histamina en el mecanismo de producción de la triple respuesta, sin que esto implique excluir la posible intervención de otras sustancias, o de otros factores.

Algunas observaciones clínicas son casi de orden experimental y merecen ser mencionadas inmediatamente después de los trabajos de la escuela de LEWIS.

KALK⁵⁷ encontró *aumento del HCl libre* del jugo gástrico, consecutivamente a la provocación de múltiples ronchas en pacientes afectados de dermatofismo.

ROSENTHAL y MINARD⁽⁵⁶⁾ encontraron *liberación de histamina* en trozos aislados de piel humana, al someterlos a la excitación eléctrica.

KATZ⁽⁶³⁾ utilizando un ingenioso dispositivo, ha logrado demostrar que *se libera histamina* cuando la piel de pacientes alérgicos al polen de "rag-weed" (*Ambrosia spp*), es expuesta a un extracto del mismo polen. Dispuso su experimento en forma tal, que la piel desnuda del enfermo forma el fondo de una pequeña cámara llena con un líquido fisiológico; en ella se introduce el extracto alérgico y luego se toman muestras sucesivas del contenido para investigar en él la presencia de histamina. La histamina comenzó a aparecer en el líquido salino hacia los 10 minutos (a contar desde la introducción del alérgeno); la tasa de liberación fué máxima hacia la media hora; de allí en adelante decae hasta ser despreciable cuando ha transcurrido una hora o poco más. KATZ comprobó que conjuntamente con la histamina, aparece una "*sustancia de acción lenta*" (con las propiedades descritas en pág. 27). El aumento de permeabilidad de los vasos localmente interesados por la reacción, se evidenció por un incremento neto en la exudación de serosidad hacia la pequeña cámara (en cuyo fondo está la piel desnuda); y también por un aumento de proteína (aumento del precipitado obtenido por acción del ácido tricloracético).

ROSE⁽⁶⁴⁾ estudió varios casos de dermatografismo y "alergia física" (es dudoso que casos de esta clase dependan de un mecanismo antígeno-anticuerpo); provocaba en ellos la formación de ronchas y determinaba la histaminemia 5'-15'-30' y 60' después. La histamina aumentó apreciablemente, a los 5' en algo más de la mitad de los casos; en algunos de ellos la histaminemia disminuyó secundariamente (entre la media hora y la hora), por debajo de su valor inicial. Otros casos en que la histaminemia no subió en ningún momento, presentaron síntomas generales de origen histamínico (enrojecimiento de la cara, etc.). En otros casos los síntomas coinciden con una histaminemia subnormal, como suele suceder aun en la intoxicación por histamina, administrada por vía subcutánea. Se ve cuanta cautela debe emplearse en la interpretación de datos aislados de niveles histamínicos en la sangre.

V) Relaciones entre la Alergia y la Anafilaxis

La *alergia* humana, y la *anafilaxis* del animal de experiencia, difieren en muchos aspectos, que han sido detalladamente analizados por COCA y su escuela⁽²⁵⁾.

Después de numerosas investigaciones, COCA²¹ concluyó que ambos tipos de procesos eran básicamente diferentes y estableció una "línea de separación" entre ambos; (*interpretación dualista* anterior al descubrimiento por parte de PRAUSNITZ y KÜSTNER, del fenómeno de la transmisión pasiva de la sensibilidad humana en 1921, pág. 49). Posteriormente a esta fecha, la escuela de COCA aportó gran número de importantes contribu-

ciones sobre las propiedades de la reagina, que la distinguen de los anticuerpos anafilácticos; la interpretación dualista recibió así una base inmunológica (pág. 51). Hemos reunido esquemáticamente en el cuadro siguiente las *diferencias importantes entre anafilaxis y alergia* ("atopia") acumuladas por la escuela dualista.

ANAFILAXIS		ALERGIA
ESPECIE SENSIBLE	ANIMAL	HOMBRE
AGENTE SENSIBILIZANTE	ANTÍGENO DE NATURALEZA PROTEICA	ALÉRGENO PRÓTIDO, POLISACÁRIDO, ETC
EXPOSICIÓN (PREPARACIÓN)	EXPERIMENTAL. EFRACCIÓN FÍSICA DE PIEL O MUCOSAS (INY PARENTERAL)	ESPONTÁNEA A MENUDO INAPARENTE
INCUBACIÓN (PERÍODO DE)	PRECISO, DEFINIDO POR EJEMPLO TRES SEMANAS EN EL COBAYO	VARIABLE, A MENUDO IMPOSIBLE DE ESTABLECER
REEXPOSICIÓN Y SU RESULTADO	REINYECCIÓN INTRAVENOSA, INTRACARDÍACA, ETC. OCASIONA EL <u>CHOQUE ANAFILÁCTICO</u> DE SINTOMATOLOGÍA MAS O MENOS TÍPICA PARA CADA ESPECIE	ABSORCIÓN POR MUCOSAS RESPIRATORIA, DIGESTIVA ETC. O POR LA PIEL, PRODUCE <u>MANIFESTACIONES ALÉRGICAS DIVERSAS</u> (SEGUN ÓRGANO DE CHOQUE EN JUEGO)
FACTOR INDIVIDUAL	NO. TODOS LOS INDIVIDUOS REACCIONAN EN FORMA SIMILAR	SI DIFERENCIAS INDIVIDUALES INTERVIENE METAMENTE EN MUCHAS MANIFESTACIONES ALÉRGICAS
ANTI-CUERPOS	ANTICUERPO ANAFILÁCTICO	
	ESPECIE	ANIMAL
	CARÁCTER PRECIPITANTE	SI
	SI INYECTADO	DIFUNDE POR TODO EL ORGANISMO (HUMORES, TEJIDOS)
	SENSIBILIZACIÓN PASIVA (COBAYO)	SI (SENSIBILIZA EL MÚSCULO LISO DE COBAYO)
	SENSIBILIZACIÓN DE PIEL HUMANA	NO
	TERMOESTABILIDAD	APENAS AFECTADO POR ¼ HORA A 56°
	INACTIVACIÓN DEL ANTÍGENO	SI
	REPETICIÓN DE LA REACCIÓN	SOLAMENTE CON UN MÚLTIPLO DE LA DOSIS INICIAL DE ANTÍGENO
	FIJACIÓN DEL COMPLEMENTO	FIJA PERMANENTEMENTE DESDE DILUCIONES BAJAS HASTA ALTAS (p.ej. 1 10 ⁻² A 1 10 ⁻⁵)
NOTA (1)	UNA MEZCLA DE EXTRACTO DE PÓLEN (O DE PELO DE CONEJO) CON SU CORRESPONDIENTE SUERO REAGÍNICO, PRODUCE EN UNA PIEL SENSIBLE LA MISMA REACCIÓN POSITIVA QUE UNA MEZCLA DEL MISMO ALÉRGENO CON SUERO FISIOLÓGICO EN PROPORCIONES SIMILARES	
SUSTRATUM FÍSIO E HISTO-PATOLÓGICO	CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO Y AUMEN. TO DE PERMEABILIDAD CAPILAR	EDEMA AGUDO E INFILTRACIÓN EOSINOFILICA

En realidad cada una de las afirmaciones contenidas en dicho cuadro, admite excepciones de mayor o menor entidad. Así, p. ej., una afección humana con múltiples características típicamente alérgicas, como es la *dermatitis por contacto*, no presenta reagina ni otros anticuerpos conocidos en los humores (113), aun-

que en algunos casos la técnica de transmisión descrita por KÖNIGSTEIN y URBACH (pág. 51) suele ser exitosa (122^d).

El *coriza espasmódico estacional* de origen polínico ("hay fever") y el *asma*, que son para COCA afecciones propias de la especie humana (manifestaciones "atópicas" típicas), han sido observadas repetidamente en los animales; es concluyente el caso relatado por WITTICH ¹³¹.

También se han observado en animales, el *eczema* y el *edema angioneurótico*, con características similares a las correspondientes a afecciones humanas ¹⁶; ⁸³.

Experimentalmente se ha logrado obtener en el animal, la sensibilización de tipo alérgico por inhalación, es decir sin "efracción" de las mucosas o de la piel, con sustancias muy diversas, algunas de ellas muy distintas de las proteínas heterólogas solubles, comúnmente usadas en la anafilaxis (3; 17; 81; 87; 88; 103).

NEELY ⁸¹ ha encontrado que los cobayos sensibilizados a la clara de huevo (capaces de producir una reacción anafiláctica ante la reinyección intravenosa del antígeno), reaccionan a la inhalación del antígeno adecuadamente nebulizado, con ataques de disnea paroxística muy semejantes por su cuadro mórbido y desde el punto de vista de la patología, al *asma humano*. A diferencia de lo que sucede en la reacción anafiláctica típica del cobayo, los ataques de disnea paroxística pueden provocarse repetidamente (no se produce desensibilización). Se ha obtenido también sensibilización de los animales de experiencia, mediante la administración oral del antígeno.

Por otra parte STRAUSS ¹¹⁰ ha reproducido en la piel de *Macacus rhesus*, el fenómeno de Prausnitz-Küstner (transmisión de la sensibilidad cutánea del hombre al animal); inversamente WITTICH ¹³¹ logró sensibilizar la piel humana con suero de perro (transmisión de la sensibilidad cutánea del perro al hombre).

UNIDAD DE LOS PROCESOS ANAFILACTICOS Y ALERGICOS

Estos procesos están con toda probabilidad, íntimamente relacionados en su esencia y sólo difieren en su objetivación debido a la intervención secundaria de numerosas circunstancias:

a) Una de ellas, habitualmente presente, es la *cantidad del*

agente desencadenante o provocador del choque, que ingresa al medio interno. En los experimentos de anafilaxis se usan dosis enormes que llegan directamente a la sangre; los fenómenos resultantes son muy intensos y generalizados. En los casos de alergia humana, son raras tales invasiones masivas y directas del medio interno, y es comprensible que las reacciones tiendan a ser localizadas, reduciéndose a las manifestaciones que corresponden al órgano de choque; pero si en el curso de un tratamiento desensibilizante, p. ej., se produce un grueso error de dosis, o una inyección intravenosa accidental, suele ocasionarse un *choque alérgico general* ("reacción constitucional de tipo inmediato" Cap. XV), muy grave o mortal, muy semejante al cuadro agudo de la anafilaxis animal (aun en la autopsia se encuentran hallazgos similares a los descritos en el choque anafiláctico del perro y en el choque prolongado del cobayo). En casos muy graves que escaparon a la muerte, se ha llegado a observar la *desaparición de la sensibilización preexistente*, fenómeno éste que COCA consideraba absolutamente propio de la anafilaxis en el animal.

b) No debe ser pasado por alto que el hombre civilizado está sometido actualmente a un conjunto de condiciones de vida, alimentación y costumbres muy complicadas y elaboradas, en alto grado artificiales, que probablemente favorecen la frecuencia y la variedad de las manifestaciones alérgicas. A este respecto parece haber diferencias marcadas entre el hombre civilizado y los pueblos que aun conservan hábitos de vida primitivos. Merece también consideración la frecuencia con que son administradas a través de la piel, cantidades importantes de sueros heterólogos y vacunas, atendiendo a finalidades preventivas o curativas. Esta terapéutica "biológica", que es una de las características salientes de la medicina moderna, constituye para algunos autores un abuso que debe ser combatido (LÓPEZ LACARRERE y VIALE⁷³).

c) Las afecciones alérgicas están constituidas en buena parte por *fenómenos funcionales*, y como tales influidos poderosamente por el *psiquismo*, el cual puede intervenir decisivamente en su aparición y en la forma de manifestarse.

d) Por último, es muy probable que la sensibilización humana se exteriorice en muchos casos, solamente después de un prolongado proceso de exposiciones poco intensas, más o menos

irregularmente repetidas, extendiéndose a lo largo de muchos años; período durante el cual se entremezclan fenómenos de sensibilización en curso, con fenómenos de acostumbamiento, desensibilización o inmunidad, en forma tal que *una reproducción aproximada de tales circunstancias en los animales de experimentación se vuelve imposible*, tanto por la breve vida de éstos como por la complejidad intrínseca del proceso total.

Puede concluirse que, en el estado actual de los conocimientos, las diferencias de objetivación de los fenómenos de ambos grupos de procesos, no tiene entidad suficiente como para justificar el establecimiento de distinciones fundamentales entre unos y otros. Todos ellos, como lo sostiene SORDELLI, corresponden a un proceso fundamental de *memoria celular*, que está en la base de todos los fenómenos de inmunidad. La *modificación de la constitución normal del medio interno* producida por un primer contacto de intensidad y duración suficientes, con ciertas sustancias extrañas, constituye un *estímulo inmunológico*, al que sigue una respuesta más o menos estrictamente específica; se exterioriza ésta de diversa manera, y puede tener significado inmediato favorable (protector) o desfavorable, según las circunstancias.

SUMARIO

Se definen las características esenciales de las reacciones alérgicas, considerando sucesivamente, el alérgeno, la reagina y el órgano de choque. El concepto de atopía es objeto de breve exposición.

Se estudia el llamado anticuerpo inhibitorio, que aparece en el suero de algunos alérgicos tratados; no está definitivamente establecido en qué medida influye la presencia de este anticuerpo en la mejoría clínica obtenida.

La barrera cutáneo-mucosa, íntegra y sana, permite el pasaje de muy pequeñas cantidades de sustancias que pueden ejercer acciones biológicas importantes; se destaca el interés del hecho y algunas de sus posibles consecuencia.

Dentro del fenómeno de reactividad local, se plantea la relación entre el fenómeno de Arthus y el fenómeno de Shwartzman (F. de Sanarelli-Shwartzman); este último es expuesto con cierta extensión y se reseñan múltiples hechos clínicos que podrían serle relacionados.

Se consideran luego algunas cuestiones fundamentales sobre “alergia infecciosa o bacteriana” y sobre el problema conexo de las reacciones heteroalérgicas.

La liberación de histamina por parte de la piel humana y otros tejidos, es un hecho sólidamente establecido; exponemos las investigaciones fundamentales al respecto.

Finalmente, se consideran las relaciones posiblemente existentes entre los fenómenos anafilácticos y alérgicos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) ALECHINSKY (A.). — Le phenomene de Shwartzman déclenché par voie souscutané... et intramusculaire au moyen de cultures vivantes. C. R. Soc. Biol., 1938, **128**, 790-791.
- 2) ALECHINSKY (A.). — Phenomene de Shwartzan déclenché par voie souscutanée et intramusculaire au moyen de cultures tuées. C. R. Soc. Biol., 1938, **129**, 513-514.
- 3) ALEXANDER (H. L.); BECKE (W. G.); HOLMES (J. A.). — Reactions of sensitized guinea pigs to inhaled antigens. J. Immunol., 1926, **77**, 175-189.
- 4) AUER (J.). — The influence of systemic changes on local and tissue reactions. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1919, **17**, 93.
- 5) AYO (C.). — Toxic ocular reaction: new property of Shwartzman toxins. J. Immunol., 1943, **46**, 113-125.
- 6) BESSAU (G.); FERNBACH (H.). — Zum Begriff der Parallerergie. Jahrb. Kinderh., 1935, **145**, 61-65.
- 7) BIELING (R.). — Allergie et infection. Médecine et Chimie, 1934, **2**, 76-90.
- 8) BIELING (R.); OELRICHS (L.). — Die Kochbazillen Infektion in Wechselwirkung zu anderen Infektionen. Z. f. Tuberk., 1934, **69**, 242-259.
- 9) BIELING (R.); OELRICHS (L.). — Über die Beziehungen von Allergie und Immunität bei Tuberkulose Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 1937, **90**, 491-505.
- 10) BIRKHAUG (K. E.) — Allergy and immunity in experimental tuberculosis; dispersion of tubercle bacilli in normal, allergic and anergic (desensitized) guinea pig. Act. Tuberk. Scand., 1937, **11**, 25-53.
- 11) BIRHAUG (K. E.) — Allergy and immunity (athergy) in experimental tuberculosis; degree of tuberculosis in guinea pigs prevented from becoming tuberculin hypersensitive Act Tuberk. Scand., 1939, **13**, 221-250.
- 12) BORDET (P.). — Contribution a l'étude de l'allergie; l'allergie non spécifique. Ann. Inst. Past., 1936, **56**, 325-352.
- 13) BRONFENBRENNER (J.). — The allergic state and its relation to hypersensitiveness and resistance. Am. Rev. Tuberc., 1937, **36**, 293-302.
- 14) BRONFENBRENNER (J.); HETTLER (D. M.); LOVE (F. M.); BURNETT (J. M.). — Experimental alimentary allergy and its prevention. J. All., 1940, **11**, 466-470.
- 15) BRUNNER (M.); BARON (B.). — The presence of ingested cottonseed protein in woman's milk. J. All., 1942, **13**, 358-363.
- 16) BURNS (P. W.). — Allergic reactions in dogs. J. Am. Vet. A., 1933, **83**, 627-634.
- 17) BUSSON (B.); OGATA (N.). — Idiosynkrasie und Anaphylaxie. Wien. Klin. Woch., 1924, **37**, 820-823.
- 18) CARVALHO (O. de). — Apendicitis e estados alergicos. Rev. Assoc. Paul. de Med., 1934, **5**, 179-192.
- 19) CARVALHO (O. de). — Edema agudo do pulmao e pancreatite aguda hemorragica. Med. Chir. e Pharm., 1943, **87**, 313-314.
- 20) CASSUTO (N.). — Il fenomeno di Sanarelli-Shwartzman nell'occhio e negli annessi oculari Lo Sperimentale, 1933, **87**, 191-200.
- 21) COCA (A. F.). — Hypersensitiveness, anaphylaxis and allergy. J. Immunol., 1920, **5**, 363-372.
- 22) COCA (A. F.). — Familial non-reaginic food allergy. Ch. Thomas; Springfield (Illinois), 1943.
- 23) COCA (A. F.); GROVE (E. F.). — Studies in hypersensitiveness; study of atopic reagins. J. Immunol., 1925, **10**, 445-464.
- 24) COCA (A. F.); KOSAKAI (M.). — Studies in anaphylaxis. J. Immunol., 1920, **5**, 297-319.
- 25) COCA (A. F.); WALZER (M.); THOMMEN (A. A.). — Asthma and hay fever in theory and practice. Ch. Thomas; Springfield (Illinois), 1931.
- 26) COHEN (J.); MOOLTEN (S. E.). — Shwartzman phenomenon in genesis of pulmonary abscess: experimental production of abscesses in lungs of rabbits by means of a strain of Gram-negative anaerobic bacilli, resembling Bacillus necrophorus, employed as lung preparatory factor, with notes on some factors concerned in pathogenicity. Arch. of Path., 1943, **35**, 517-534.
- 27) COHEN (M.); NELSON (T.). — Sheen antibody which blocks Prausnitz-Küstner reaction. J. Immunol., 1938, **34**, 63-69.
- 28) COOKE (R. A.); BARNARD (J. H.); HEBALD (S.); STULL (A.). — Serological evidence of immunity with coexisting sensitization in a type of human allergy (Hay fever). J. Exp. Med., 1935, **62**, 733-750.

- 29) COOKE (R. A.) LOVELESS (M. H.); STULL (A.). — Studies on immunity in a type of human allergy (Hay fever); serological response of non sensitive individuals to pollen injections. *J. Exp. Med.* 1937, **66**, 689-696.
- 30) CROHN (B.); SHWARTZMAN (G.). — Ulcer recurrences attributed to upper respiratory tract infection; possible illustration of the Shwartzman phenomenon. *Am. J. Dig. Dis.*, 1938, **4**, 705-707.
- 31) DIENES (L.). — Comparative studies of anaphylactic and tuberculin types on hypersensitiveness; influence exerted by nature of antigen and development of different types of hypersensitiveness. *J. Immunol.* 1931, **20**, 333-345.
- 32) DIENES (L.). — Factors conditioning development of tuberculin type of hypersensitiveness. *J. Immunol.*, 1932, **23**, 11-27.
- 33) DIENES (L.); MALLORY (T. B.). — Histological studies of hypersensitive reactions; contrast between histological responses in tuberculin (allergic) type and anaphylactic type of skin reactions. *Am. J. Path.*, 1932, **8**, 689-700.
- 34) DIENES (L.); SCHÖNHEIT (E. W.). — Certain characteristics of infectious processes in connection with influence exerted in immunity response. *J. Immunol.*, 1930, **19**, 41-61.
- 35) DOERR (R.). — Allergie und allergische Hauterkrankungen. *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1926, **151**, 7-37.
- 36) DONNALLY (H. H.). — The question of the elimination of foreign protein (egg white) in woman's milk. *J. Immunol.*, 1930, **19**, 15-40.
- 37) DRAGSTEDT (C. A.). — Anaphylaxis. *Physiol. Rev.*, 1941, **21**, 563-587.
- 38) DUJARDIN (B.); DECAMPS (N.). — L'allergie, une constituante du terrain. Etude pathogénique et thérapeutique. *Arch. Intern. de Med. Exp.*, 1925, **1**, 539.
- 39) EPPINGE (H.). — Über eine Eigentümliche Hautreaktion; Hervorgerufen durch Ergamin. *Wien. Klin. Woch.* 1913, **113**, 1413.
- 40) ERMAKOWA (N. I.). — The histopathology of reactive phase of lepromatous leprosy. *J. Lepr.*, 1940, **8**, 159-166.
- 41) FABIANI (G.). — Production du phenomene de Shwartzman par injection intramédullaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, 1311-1312.
- 42) FABIANI (G.); GAUTHIER (A.). — Réalisation du phénomène de Shwartzman au niveau de la cornée. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 51-52.
- 43) FISCHER (A.); RUBIN (B.); GREENWALD (Ch. K.). — Bullous Schick reactions; their occurrence during acute infectious diseases. *Am. J. Dis. Child.*, 1940, **60**, 304-315.
- 44) GATTO (I.). — Ricerche e considerazione sul fenomeno dei Sanarelli-Shwartzman provocate con la *Leishmania donovani*. *Giorn. Batter. e Immunol.* 1939, **23**, 418-429.
- 45) GAY (L. N.); CHANT (E.). — The passive transfer of hypersensitivity (local and contralateral passive transfer experiments). *Bull. J. Hopk. Hosp.*, 1927, **40**, 270-286.
- 46) GRAY (I.); WALZER (M.). — Studies on absorption of undigested proteins in human beings. VI. The absorption of unaltered protein from the abnormal gastrointestinal tract. *Am. J. Dig. Dis. and N.*, 1936, **3**, 403-404.
- 47) HANKS (J. H.). — Mechanism of tuberculin hypersensitiveness; role of tubercle and of inflammatory reaction, etc. *J. Immunol.* 1935, **28**, 105-121.
- 48) HARE (R.). — An experimental investigation into the vascular reactions of the susceptible skin to protein. *Heart*, 1926, **13**, 227-238.
- 49) HARKAVY (J.); ROMANOFF (A.). — Local hemorrhagic-necrotic skin reactions in man. (Shwartzman phenomenon). *J. All.*, 1939, **10**, 566-578.
- 50) HARMER (I. M.); HARRIS (K. E.). — Observations on the vascular reactions in man in response to histamine. *Heart*, 1926, **13**, 381-394.
- 51) HARRIS (K. E.). — Observations upon a histamine-like substance in skin extracts. *Heart*, 1927, **14**, 161-176.
- 52) HARTEN (M.); GRAY (I.); LIVINGSTON (S.); WALZER (M.). — Absorption of undigested protein from stomach, esophagus and gall-bladder in the Rhesus monkey. *J. All. (abstr.)*, 1939, **10**, 478-478.
- 53) HARTEN (M.); WALZER (M.). — Serum allergy. *J. All.* 1939, **11**, 68-98.
- 54) ICHIKAWA (S.). — *Z. f. Immunitätsforsch.*, 1914-15, **23**, 32.
- 55) IRISH (H. E.); REYNOLDS (S. C.). — Massive anaphylactic gangrene; Arthus phenomenon. *J. A. M. A.*, 1933, **100**, 490-491.
- 56) JADASSOHN (W.). — Allergiestudien bei der Ascaridenidiosynkrasie. *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1928, **156**, 690-745.
- 57) KALK (H.). — Zur frage der Existenz einer histaminähnlichen Substanz beim Zustandekommen des Dermographismus. *Klin. Woch.*, 1929, **8**, 64-66.
- 58) KARADY (S.). — Role of autoantigens in the pathogenesis of physical allergy. *J. Immunol.*, 1939, **37**, 457.
- 59) KATZ (G.). — Histamine release in the allergic skin reaction. *Proc. S. Exp. Biol. and Med.*, 1942, **49**, 272-277.
- 60) KATZ (G.); COHEN (S.). — Experimental evidence for histamine release in allergy. *J. A. M. A.*, **117**, 1782-1783.

- 61) KAVETZKY (N.). — Citado en: SHWATZMAN (G.). — Phenomenon of local tissue reactivity. P. Höber, New York, 1931.
- 62) KERLEY (C. G.). — Eczema in infants and young children. *Canad. Med. Assoc.*, 1927, **17**, 1173-1176.
- 63) LEVINE (P.); COCA (A. F.). — Studies in hypersensitiveness. **XX. A** quantitative study of the interaction of the atopic reagin and atopen. *J. Immunol.*, 1926, **11**, 411-433.
- 64) LEVINE (P.); COCA (A. F.). — Studies in hypersensitiveness. **XXI. A** quantitative study of the atopic reagin in Hay fever. The relation of skin sensitivity to reagin content of serum. *J. Immunol.*, 1926, **11**, 435-448.
- 65) LEVINE (P.); COCA (A. F.). — Studies in hypersensitiveness. **XXII. On** the nature of the alleviating effect of the specific treatment of atopic conditions. *J. Immunol.*, 1926, **11**, 449-464.
- 66) LEWIS (Th.). — The blood vessels of the human skin and their responses. Shaw & Sons, London, 1927.
- 67) LEWIS (Th.); GRANT (R. T.). — Vascular reactions of the skin to injury. II. The liberation of a histamine-like substance in injured skin; the underlying cause of factitious urticaria and of wheals produced by burning; and observations upon the nervous control of certain skin reactions. *Heart*, 1924, **11**, 209-265.
- 68) LEWIS (Th.); GRANT (R. T.). — Vascular reactions of the skin to injury. VII. Notes on the anaphylactic skin reaction. *Heart*, 1926, **13**, 219-225.
- 69) LEWIS (Th.); GRANT (R. T.); MARVIN (H. M.). — Vascular reaction of the skin to injury. X. The intervention of a chemical stimulus illustrated specially by the flare. The response to faradism. *Heart*, 1927, **14**, 139-160.
- 70) LEWIS (Th.); HARRIS (K. E.); GRANT (R. T.). — Observation relating to the influence of the cutaneous nerves on various reactions of the cutaneous vessels. *Heart*, 1927, **14**, 1-15.
- 71) LEWIS (Th.); LOVE (W. S.). — Vascular reactions of the skin to injury. III. Some effects of freezing, of cooling, and of warming. *Heart*, 1926, **13**, 1-60.
- 72) LEWIS (Th.); ZOTTERMAN (Y.). — Vascular reactions of the skin to injury. V. Some effects of ultraviolet light. *Heart*, 1926, **13**, 203-217.
- 73) LOPEZ LACARRERE (E.); VIALE (A.). — Alergia bacteriana en Otorrinaringología. XIV reunión de la Sociedad Rioplatense de Otorrinaringología, Montevideo, enero de 1941.
- 74) LOVELESS (M. H.). — Immunological studies of pollinosis. I. The presence of two antibodies related to the same pollen antigen in the serum of treated hay fever patients. *J. Immunol.*, 1940, **38**, 25-50.
- 75) MARONEY (J. A.). — Arthus phenomenon. Report of a clinical case. *New Engl. J. Med.*, 1934, **211**, 106-107.
- 76) MAZZA (S.); JÖRG (M. E.). — Reproducción experimental de los nódulos de histiocitosis del granuloma tripanosómico por medio del fenómeno de Schwartzman; existencia de principio activo del Schizotrypanum cruzi, capaz de provocar hiperplasia histiocítica y su confluencia plasmodial. Univ. de Bs. As. Misión de Pat. Reg. Arg., 1940, **47**, 3-18.
- 77) McEWEN (C); SWIFT (H. F.). — Cutaneous reactivity of immune and hypersensitive rabbits to intradermal injections of homologous indifferent streptococcus and its fractions. *The J. of Exp. Med.*, 1935, **62**, 573-587.
- 78) MELENEY (F. L.). — Hemolyticus Streptococcus gangrene following the administration of scarlet fever antitoxin. *Ann. of Surg.*, 1930, **91**, 287.
- 79) MENKIN (V.). — Dynamics of inflammation. McMillan; New York, 1940.
- 80) MORO (E.); KELLER (W.). — Über die Parallergie. *Klin. Woch.*, 1935, **14**, 1-4.
- 81) NEELEY (F. L.). — Experimental asthma. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1941, **27**, 319-328.
- 82) OPIE (E. L.). — Inflammatory reaction of immune animal to antigen (Arthus phenomenon) and its relation to antibodies. *J. Immunol.*, 1924, **9**, 231-245.
- 83) PHILLIPS (J. McI.). — Angioneurotic edema. *J. A. M. A.*, 1922, **78**, 497-499.
- 84) Von PIRQUET (Cl.). — Allergie. *Munch. Med. Woch.*, 1906, **52**, 1457.
- 85) PRAUSNITZ (C.); KÜSTNER (H.). — Studien über die Überempfindlichkeit. *Centrabl. f. Bakt.*, 1921, **86**, 160-169.
- 86) RAPPAPORT (B. Z.); HECHT (R.). — The treatment of infantile eczema. *The Pharm. and the Phys.*, 1940, 163-178 (edit. por Am. Med. As.).
- 87) RATNER (B.). — Experimental asthma. *Am. J. Dis. Childr.*, 1939, **58**, 699-733.
- 88) RATNER (B); JACKSON (H. C.); GRUEHL (H. N.). — Respiratory anaphylaxis; sensitization, shock, bronchial asthma and death, induced in guinea pigs by nasal inhalation of dry horse dander. *Am. J. Dis. Childr.*, 1927, **24**, 23-52.
- 89) RICH (A. R.). — Mechanism responsible for the prevention of spread of bacteria in the immune body. *Bull. John Hopk. Hosp.*, 1933, **52**, 203-224.

- 90) RICH (A. R.). — Inflammation in resistance to infection. Arch. of Path., 1936, **22**, 228-254.
- 91) RICH (A. R.). — Significance of hypersensitiveness in infections. Physiol Rev., 1941, **21**, 70-111.
- 92) RICHARDSON (E. H.). — Physical allergy and "auto-antigens". Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1940, **45**, 787-788
- 93) ROCKWELL (G. E.). — Milk sensitization. J. of All., 1942, **13**, 404-406.
- 94) ROSE (B.). — Studies on blood histamine in cases of allergy. I. Blood histamine during wheal formation. J. of All., 1941, **12**, 327-334.
- 95) ROSENTHAL (S. R.); MINARD (D.). — Experiments on histamine as chemical mediator for cutaneous pain. The J. of Exp. Med., 1939, **70**, 415-425.
- 96) SABIN (F. R.); JOYNER (A. L.). — Tubercular allergy without infection. The J. of Exp. Med., 1938, **68**, 659-676. También en: Studies from the Rockefeller Inst., 1939, **110**, 193-210.
- 97) SAENZ (A.). — Quelques considérations expérimentales sur les notions de stérilisation des lésions tuberculeuses et d'extinction de la sensibilité tuberculínique, récemment étudiées chez l'homme. Press. Méd., 1940, **48**, 955-957.
- 98) SAENZ (A.). — Investigaciones experimentales sobre la tuberculosis Rosgal; Montevideo, 1943.
- 99) SANARELLI (G.). — Pathogénie du choléra. Reproduction expérimentale de la maladie. Press. Méd., 1916, **24**, 505-506.
- 100) SANARELLI (G.). — Le choléra expérimentale Ann de l'Inst. Past., 1924, **38**, 11-72.
- 101) SANARELLI (G.). — Hemorrhagic allergy. J. A. M. A. ("Foreign letters"), 1936, **107**, 1825-1825.
- 102) SANDERS (E. T.). — The ocular Shwartzman phenomenon. Am. J. of Ophthalm., 1939, **22**, 1071-1081.
- 103) SEWALL (H.); POWELL (C.). — The conditions and character of the immunity produced in the guinea pig by instillation of horse serum into the nose. The J. of Exp. Med., 1916, **24**, 69-86.
- 104) SHWARTZMAN (G.). — Studies on bacillus typhosus toxic substances I. Phenomenon of local skin reactivity to B. typhosus culture filtrates The J. of Exp. Med., 1928, **48**, 247-263.
- 105) SHWARTZMAN (G.). — Phenomenon of local tissue reactivity. P. Höber; New York, 1937
- 106) SMITHBURN (K. C.); SABIN (F. R.). — Reactions of normal and tuberculous animals to tuberculo-protein and tuberculo-phosphatide. The J. of Exp. Med., 1938, **68**, 641-658. También en: Studies from the Rockefeller Inst., 1939, **110**, 175-192.
- 107) SOLLMAN (T.); PILCHER (J. D.). — Endermic reactions. J. Pharm. and Exp. Med., 1917, **9**, 309.
- 108) STERLING (A.); FISHMAN (A. E.). — Transmission of ragweed pollen antigen through breast milk. Arch. of Ped., 1938, **55**, 172-177.
- 109) STEVENS (F. A.); JORDANI (L.). — Behavior of immediate and delayed cutaneous reactions to bacterial nucleoproteins in asthmatic patients. J. Immunol., 1936, **31**, 57-57.
- 110) STRAUS (H. W.). — Studies in the experimental hypersensitiveness in Rhesus monkey. II. Passive local cutaneous sensitization with human reaginic sera. J. Immunol., 1937, **32**, 251-269.
- 111) STRAUS (H. W.). — Studies in experimental hypersensitiveness in Rhesus monkey. V. The technique for demonstrating the absorption of undigested protein. J. of All., 1938, **9**, 121-124.
- 112) SULZBERGER (M. B.). — Allergy in dermatology: discussion of recent contributions and of their relationship to earlier dermatimmunologic studies. J. of All., 1936, **7**, 385-427.
- 113) SULZBERGER (M. B.). — Dermatologic allergy. Ch. Thomas; Springfield (Illinois), 1940.
- 114) SUSSMAN (H.); DAVIDSON (A.); WALZER (M.). — Absorption of undigested proteins in human beings. II. The absorption of unaltered egg protein in adults. Arch. of Intern Med., 1928, **42**, 409-414.
- 115) TÖRÖK (L.); RAJKA (E.). — Beiträge zur Pathogenese der Hyperämie und des Oedems bei Urticaria und akuten Entzündung der Haut. Arch. f. Derm. u. Syph., 1924, **147**, 559-580.
- 116) URBACH (E.). — Arch. f. Derm. u. Syph., 1924, **148**, 146-157.
- 117) URBACH (E.). — Parallergerie und Metallergie. Klin. Woch., 1934, **13**, 1417-1419.
- 118) URBACH (E.). — Heteroallergy; Parallergerie and Metallergie. Arch. of Ped., 1941, **58**, 780-793.
- 119) URBACH (E.); HERMAN (M. F.); GOTTLIEB (Ph. M.). — Cold allergy and cold pathergy. Arch. of Derm. and Syph., 1941, **43**, 366-374.
- 120) URBACH (E.); GOLDBURGH (H. L.). — Hemorrhagic-necrotic reaction to tuberculin P. P. D.; Shwartzman or Arthus phenomenon. Am. Rev. of Tuberc., 1942, **46**, 418-431.

- 121) URBACH (E.); GOLDBURGH (H. L.); GOTTLIEB (Ph. M.). — General Sanarelli-Schwartzman phenomenon with fatal outcome following typhoid vaccine therapy. *Ann. Intern. Med.*, 1944, **20**, 989-994.
- 122) URBACH (E.); GOTTLIEB (Ph. M.). — Allergy. Grune and Stratton; New York, 1943.
 a) pág. 29 y sig.
 b) pág. 42.
 c) pág. 142 y sig.
 d) pág. 180.
- 123) VANNI (V.). — Ascaridiose et phénomène de Sanarelli. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **129**, 1052-1055.
- 124) VOSS (E. A.). — Ein Einfache Methode des Antikörper Nachweiss beim Menschen. *Klin. Woch.*, 1938, **17**, 710-711.
- 125) VOSS (E. A.). — Inverse Anaphylaxie bei Menschen zugleich ein Beitrag zur Problematik der Überempfindlichkeitserscheinungen beim Menschen. *Zeitschr. f. Kinderh.*, 1938, **59**, 612-637.
- 126) WALZER (M.). — Studies in absorption of undigested proteins in human beings. I. A simple direct method of studying the absorption of undigested protein. *The J. Immunol.*, 1927, **14**, 144-174.
- 127) WALZER (M.). — Absorption of allergens. *The J. of All.*, 1942, **13**, 554-562.
- 128) WEINGÄRTNER (L.). — Untersuchungen über Calcium- und Phosphorgehalt der rohen und erhitzten Frauen- und Kuhmilch sowie ihrer Ultrafiltrate. *Monatschr. f. Kinderh.*, 1939, **80**, 157-165.
- 129) WEISSFEILER (J.). — Untersuchungen über Heteroallergie bei Tuberkulose. I. Der unspezifische Mechanismus der Kochschen Phänomen. *Zeitschr. f. Immunitätf.*, 1934, **83**, 203-212.
- 130) WILLIAMS (C. M.). — Enlarging conception of dermatophytosis. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1927, **15**, 451-462.
- 131) WITTICH (F. W.). — Spontaneous allergy (atopy) in the lower animal. *The J. of All.*, 1941, **12**, 247-251.
- 132) WOODRUFF (C. E.); WILLIS (H. S.). — Allergy and desensitization in experimental tuberculosis: effects of time and dosage. *The J. of Immunol.*, 1939, **37**, 549-561.
- 133) ZINSSER (H.); PETROFF (S. A.). — Tuberculin hypersensitiveness without infection in the guinea pig. *The J. of Immunol.*, 1924, **9**, 85-87.
- 134) ZINSSER (H.); WARD (H. K.); JENNINGS (F. B.). — Significance of bacterial allergy as sign of resistance. *The J. of Immunol.*, 1925, **10**, 719-723
-

Alergia sérica

A. Graña y D. Invernizzi

En el año 1905 VON PIRQUET y SCHICK publicaron sus observaciones acerca de los accidentes que sobrevienen en ciertas personas después de ser sometidas a inyecciones con suero inmune. Estos estudios no eran más que la aplicación a la clínica humana de los trabajos de anafilaxis, que ARTHUS había realizado en el cobayo y conejo, inyectándolos, en determinadas condiciones, con suero de caballo o con otras sustancias proteicas no tóxicas.

Dichos accidentes que HARTEN y WALZER¹⁴ agrupan bajo la denominación de *alergia sérica*, pueden ser divididos para su estudio *en enfermedad del suero y reacciones séricas*. La enfermedad sérica típica o primitiva de von Pirquet, es el conjunto de manifestaciones patológicas que aparecen en un sujeto inoculado por primera vez con el suero; dado que aparece del 8º al 12º día de la inyección, se le llama también enfermedad sérica retardada. Cuando un sujeto es reinoculado con el mismo suero, la enfermedad sérica aparece de los 4 a los 6 días y a veces a las 48 hs. Tal es la enfermedad sérica acelerada.

Pero además de estas manifestaciones generales, los pacientes, preferentemente los reinoculados, pueden hacer la llamada *enfermedad sérica local* que es un proceso de tipo inflamatorio aséptico, localizado en el sitio donde se ha inyectado el suero y que en general aparece a los 7 días de la inoculación.

Las *reacciones séricas*, son los accidentes que sobrevienen en forma inmediata a la inoculación del suero o a más tardar a las 48 hs. Estas reacciones cuando son ajenas a la acción antigénica

específica del suero y provocadas por causas variadas (impurezas, exceso de proteínas, etc.), se les denomina *reacciones séricas no específicas*.

Reacciones séricas específicas son las que aparecen ligadas a la acción antigénica del suero y que por lo tanto se explican por el mecanismo del choque antígeno-anticuerpo. El anticuerpo puede existir al nivel de las células porque el sujeto fué sensibilizado anteriormente por una inyección del mismo suero. En este caso el hombre tiene una sensibilidad específica adquirida y al reinyectarlo pueden surgir todos los accidentes que aparecen en el animal sensibilizado durante la provocación del choque anafiláctico.

En otros casos, las reacciones séricas específicas aparecen en sujetos inoculados por primera vez con ese suero; se trata de sujetos hipersensibles, en los cuales no puede definirse el momento y la naturaleza de la primera exposición sensibilizante. Son los casos que atribuía COCA⁵ a una sensibilidad natural y hereditaria (pág. 56). En estas condiciones los accidentes pueden ser graves y aún mortales y constituyen el llamado choque alérgico.

1) ENFERMEDAD DEL SUERO.

Puede ser definida como el conjunto de fenómenos clínicos que aparecen del 7º al 12º día en los sujetos inyectados por primera vez con sueros extraños, o del 2º al 6º en los reinoculados. Las reacciones consecutivas a la reinyección, son mucho más frecuentes que las consecutivas a la primoinyección estando en la proporción de 5 a 1 como lo destaca FINOCHIETO¹³.

La enfermedad sérica se manifiesta por una ruidosa sintomatología donde se presentan en la mayoría de los casos, manifestaciones generales traducidas por fiebre y malestar, reacciones cutáneas, mucosas, ganglionares y articulares. Los fenómenos cutáneos son: urticaria, prurito y edema y los fenómenos mucosos se traducen por edema; cuando éste se localiza en la laringe puede ocasionar graves trastornos. Pueden aparecer todos los tipos de exantemas, desde el simple eritema hasta la forma escarlatiniforme, morbiliforme y equimótica. En los ganglios hay congestión dolorosa sin llegar a la supuración. En las

articulaciones hay tumefacción con dolor, trastornos reumatoides y a veces verdaderos cuadros de reumatismo poliarticular agudo con complicaciones cardíacas. (HUBER, ver ¹). Dado que todos los tejidos son susceptibles de reaccionar a las inyecciones séricas, los síntomas pueden presentar cualquier localización y ser por lo tanto muy variados; en particular citaremos los síntomas *nerviosos*, traducidos por cefalalgia o raquialgia; los *digestivos* por náuseas, vómitos y diarreas; y los *urinarios* por oliguria y albuminuria. Como *formas atípicas* descritas por diversos autores y cuya sintomatología aparece resumida en el trabajo de AMMATUNA ¹ citaremos las formas con orquitis y orquiepididimitis, adenopatías generalizadas, ictericia y atrofia amarilla del hígado, síndromes abdominales agudos, simulando cuadros quirúrgicos, accidentes urémicos y seudotetánicos (²⁷; ²⁸).

Mencionaremos en especial, las formas clínicas con *parálisis* y *amiotrofias* que pueden presentarse antes, durante o después de la aparición de los comunes síntomas séricos, apareciendo preferentemente con el uso del suero antitetánico. Toman sobre todo el plexo braquial (tipo Duchenne Erb) y su pronóstico con respecto a la funcionalidad del miembro es muchas veces sombrío. Sobre ellas PAILLAS ²⁰ hace un trabajo de conjunto y en nuestro medio se han ocupado BENATTI y CASSINONI ²; en cuanto a su patogenia BENNET ³ piensa que se trata de una verdadera urticaria perineural y periradicular; BOURGUIGNON, en cambio ⁴ sostiene el origen tóxico de las parálisis, las que atribuye a una toxina con afinidad electiva por los músculos de pequeña cronaxia.

El caso publicado por CHIFFLET ⁶ es un ejemplo de la gravedad que pueden adquirir las formas con complicaciones meningiomielíticas.

La *enfermedad del suero, local*, es un proceso inflamatorio aséptico, localizado en el sitio de la inyección del suero, que aparece en los reinoculados; es muy rara en los primoinoculados y por su semejanza con el fenómeno de Arthus, se le ha denominado "Arthusoide". Tiene todos los caracteres de una reacción inflamatoria local con adenopatía regional y a veces puede adquirir tal intensidad que lleva hasta el pseudo-flemón y la necrosis, como los casos publicados por KHON, MC CABE y BREN ¹⁶. La enfermedad sérica local aparece en general al 7º día de la inyec-

ción del suero inmune y la inflamación dura por lo general 3 a 4 días (1).

2) REACCIÓN SERICA.

Es el conjunto de trastornos que aparecen en forma inmediata a la inyección de suero o que aparecen por lo menos antes de las 48 horas. Puede no ser específica y se atribuye entonces a exceso de proteínas inyectadas, o a impurezas contenidas en el suero; aparece en general cuando se usa el suero por vía intravenosa y su sintomatología se traduce por un síndrome de colapso cardiovascular, hipotensión, taquicardia, cianosis, disnea y una reacción febril con malestar, escalofríos y delirio. Puede llevar a la muerte. Pero la verdadera *reacción sérica alérgica*, es la que aparece en forma específica y que responde al mecanismo del choque antígeno-anticuerpo, al nivel de las células. Puede tratarse de una sensibilidad a epitelio de caballo, favorecida por la predisposición hereditaria, en donde la exposición sensibilizante no puede ser precisada; son los casos que han sido llamados atópicos o naturalmente sensibles; en ellos las reagentes existentes en un momento dado, tienden a persistir indefinidamente y es lo común que la presencia de estos anticuerpos pueda ser reconocida en un momento cualquiera por las pruebas adecuadas (dérmicas u oftálmicas).

Otras veces la exposición sensibilizante es precisable y ha consistido en una previa administración parenteral de *suero o de mezclas toxina-antitoxina*; aún la vía oral (preparados terapéuticos a base de suero o sangre de caballos; ingestión de carne de caballo) puede conducir a la alergización (URBACH²⁵).

La sintomatología aparece en forma inmediata, es casi siempre grave, tomando las características de un choque alérgico, Se traduce por hipotensión, taquicardia, cianosis, disnea, urticaria, edema de piel y mucosas, prurito y a veces accesos de asma, coriza espasmódico o dolores cólicos. En los sujetos atópicos con hipersensibilidad al suero o al epitelio de caballo (sobre todo en asmáticos), a veces ha bastado la pequeñísima cantidad de suero necesaria para realizar un test intradérmico (0.01 a 0.02 de c.c.)

(1) Sobre posibles interpretaciones de algunas reacciones séricas locales ver pág. 62.

para producir reacciones graves y a veces la muerte, como en los 6 casos de la estadística de LAMSON (citada por Vaughan, ²⁰) (1).

¿Cuáles son los factores que facilitan la aparición de esta grave complicación? A) *Antecedentes alérgicos personales o familiares*, principalmente asma y coriza espasmódico. En especial el peligro es máximo si existe un asma por epitelio de caballo. B) *La vía de introducción*: las inyecciones intravenosas son las que con más frecuencia provocan la aparición de estas reacciones alérgicas y por eso deben ser evitadas en lo posible. C) *La cantidad de suero inyectada*: las grandes dosis son las más temibles. Especialmente peligrosa es la inyección de suero de caballo en una persona que haya sido previamente tratada con la *mezcla toxina anti-toxina*; este sistema profiláctico fué muy practicado en los Estados Unidos y a él deben atribuirse numerosos accidentes graves, muchos de los cuales terminaron con la muerte. D) *La clase de suero inmune*: las reacciones inmediatas y tardías por la inyección de sueros antiestreptocócico y antineumocócico, son menos frecuentes y menos graves que las producidas por la inyección de suero antitetánico y antidiftérico.

Según AMMATUNA ¹ en la bibliografía médica se conocen 50 casos fatales hasta el año 1930. En 13 casos la muerte sobrevino por primo-inoculación y en 6 por test cutáneo con suero no diluído. Según PASK, en N. York, se produce aproximadamente una muerte por cada 50.000 inyecciones de suero y según TUFT una por cada 70.000. En cambio no se conoce ningún caso mortal de enfermedad sérica típica.

En una encuesta realizada entre numerosos médicos de Montevideo, encontramos 3 casos de muerte por la inyección de suero terapéutico de caballo (²²bis): a) 22 años, *asmático*, que había recibido unas inyecciones intradérmicas de suero de caballo que al parecer mejoraron mucho su asma; murió bruscamente al recibir 20 c.c. de suero antidiftérico por vía subcutánea. Destacamos aquí el antecedente alérgico (asma) y las inyecciones intradérmicas que previamente recibió. b) Difteria maligna, por lo cual recibe en la mañana 80 c.c. de suero antidiftérico por vía subcutánea. En la tarde,

(1) Conviene realizar el testado con el suero normal de caballo, pues el inmune suero, al ser usado para ese fin puede originar un tipo especial de reacción, descrito por Foshay que no significa sensibilidad al suero. Es por eso que Bozzola ha propuesto que junto a cada ampolla de suero terapéutico de caballo, se agregue una pequeña ampolla de suero normal para realizar el test intradérmico, con suero diluído, en aquellos sujetos en quienes se sospeche una sensibilidad natural o adquirida.

al reinyectarla con suero por vía intravenosa, sufre un accidente que determina su muerte en 5 minutos. Este caso puede corresponder a una reacción sérica no específica, por la falta de reacción a la primera inyección. c) Enfermo que a raíz de una pequeña herida en un pie, recibe 10 c.c. de suero antitetánico profiláctico; a las 6 horas estado grave y muerte.

Las sustancias antigénicas responsables de la enfermedad sérica.

Estudios recientes (19) con el aparato de TISELIUS han mostrado que en el suero humano normal y de animales, hay fundamentalmente una fracción albúmina y tres formas de globulina que han sido denominadas α , β , γ . La composición del suero inmune se altera, sea por el cambio en la proporción en que se encuentran estos componentes o sea por la aparición de fracciones no demostrables en el suero normal. Estos hechos han sido reconocidos por HOOKER quien encuentra que la piel de pacientes que han sido sensibilizados a suero de caballo por una pequeña dosis profiláctica de antitoxina diftérica, reacciona diferentemente a la inyección intradérmica de las 3 fracciones globulínicas del suero de caballo. En esta compleja constitución antigénica del suero de caballo, está la explicación del hecho a veces observado, de que una simple inyección de suero es seguida por 2, 3 ó 4 ataques de enfermedad sérica, entre los cuales hay a veces intervalos de varios días. Es que la formación de anticuerpos para estas varias fracciones proteicas no se realiza simultáneamente, sino más bien en etapas sucesivas (DOERR). Esta hipótesis está apoyada por el hecho de que tales enfermedades séricas escalonadas, no ocurren cuando una sola de las proteínas, p. ej. la pseudo-globulina es inyectada. Otro hecho a hacer notar es que las distintas proteínas contenidas en el suero, no siempre actúan al mismo tiempo.

3) PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD SÉRICA.

La reacción entre antígeno y anticuerpo al nivel de las células, es el mecanismo aceptado para explicar los fenómenos de alergia y anafilaxis. La enfermedad sérica es una manifestación alérgica particular, puesto que se necesita un largo tiempo de incubación (8 a 12 días en los primo-inoculados), para el estallido de la sintomatología clínica.

Para explicar este curioso tipo de manifestación alérgica, VON PIRQUET y SCHICK, supusieron que ella era debida al encuentro de los restos del antígeno aun no eliminado, con el anticuerpo que aparece precisamente del 8º al 12º día. Se explicaba así por qué en los reinyectados la enfermedad sérica aparece más pronto, a veces al 5º día; es según esta teoría, debido a que por un fenómeno de memoria celular los reinyectados fabrican más pronto anticuerpos anafilácticos, y el choque con el antígeno se produce antes.

La hipótesis de Von Pirquet y Schick ha recibido reciente apoyo con las experiencias de VOSS²⁹, quién ha demostrado la existencia real de un anticuerpo de la enfermedad sérica, por medio de lo que él llama la experiencia de la *anafilaxis inversa* en el hombre. Para ello toma pacientes inyectados por vía subcutánea con suero normal o inmune de caballo en cualquier dosis, o mismo inyectados por vía intradérmica con 0.1 de c.c. de suero puro o hasta en diluciones del 1:10.000. Después de un período variado de 2 a 24 hs., con un intervalo óptimo de tiempo de 8 hs., el sujeto es inyectado por vía intravenosa con 1 a 10 c.c. de suero de convalecientes de enfermedad sérica. Una erupción urticariana local de tamaño variable, aparece bajo estas circunstancias, de los 30 a 60 minutos en el sitio previamente inyectado con el suero normal de caballo. Cuando el suero de convalecientes es inyectado al 4º día de la inyección del suero normal, aparece un exantema generalizado que parte siempre del punto de la inyección del suero y es más fuerte a ese nivel. Y cuando el mismo suero es inyectado del 8º al 9º día de la inyección de suero normal de caballo, y por lo tanto cuando suele aparecer la enfermedad sérica, se produce a veces un estado de choque grave.

KARELITZ y colab. (17 y 18) han repetido y confirmado recientemente estas experiencias y fueron capaces de desencadenar ataques de enfermedad sérica típica después de 3 días de la administración del suero de caballo en 65 % de un total de 62 pacientes, por la simple inyección intravenosa de 2 a 10 c.c. de suero de convalecientes de enfermedad sérica. Una observación ulterior de gran interés fué hecha por VOSS³⁰ quién descubrió que la reacción local no depende específicamente de la inyección de suero de caballo, pues obtuvo el mismo resultado cuando el suero de buey o de oveja fué usado como antígeno y luego inyec-

tado el paciente con suero de convaleciente de enfermedad sérica, provocada por el suero de caballo. Por este nuevo método de demostración de la existencia de anticuerpos circulantes, VOSS ha reproducido artificialmente la enfermedad sérica, demostrando la existencia real de un anticuerpo de esta enfermedad, y robusteciendo así la hipótesis de Von Pirquet y Schick según la cual el choque de los restos del antígeno con los anticuerpos especiales, es la causa de la enfermedad sérica.

VOSS sostiene que la inyección de suero de convaleciente aumenta el título de anticuerpos a la concentración necesaria para la producción de enfermedad sérica en un individuo preparado con el suero de caballo. Como lo destaca URBACH²⁵, este procedimiento tiene también un cierto significado terapéutico, porque el antisuero, inyectado bastante pronto, es capaz de confinar la reacción antígeno-anticuerpo al sitio de la inyección del suero.

Siguiendo la técnica destacada por Voss²⁹ utilizamos 4 personas normales y les inyectamos 0.1 de c.c. de suero puro de caballo por vía intradérmica. Ocho horas más tarde les inyectamos 2 c.c. de suero de convaleciente de enfermedad sérica por vía intravenosa, que presentaban un alto título en anticuerpos heterófilos. Sólo 2 pacientes reaccionaron en el sitio de la inyección. La falta de reacción de las otras dos personas ante la inyección del mismo suero, está de acuerdo con las observaciones de SZIRMAI²³ quien señala que si bien los hechos descritos por Voss son exactos, las reacciones producidas son muy variables de una persona a otra y muchas veces faltan en algunos sujetos inyectados con el mismo suero de convalecientes que en otros dió reacción.

En cuanto a la naturaleza de estos anticuerpos, algunos investigadores pensaron que fueran las precipitinas para el suero inyectado. Sin embargo no siempre existe una relación proporcional entre el título de las precipitinas y la intensidad de la enfermedad sérica.

HANGANUTZIU¹⁵ descubrió que la inyección de suero de caballo produce en el hombre un notable aumento de hemolisinas y aglutininas para glóbulos rojos de carnero, y SCHIFF²² encontró lo mismo para el suero de conejo. Como DEICHER¹⁰ y más tarde DAVIDSOHN¹¹ encontraron que este aumento es máximo cuando el paciente hace una enfermedad sérica, se quiso establecer alguna relación de causa a efecto entre estos anticuerpos

heterófilos y la enfermedad del suero. Sin embargo ellos preceden muchas veces a la aparición de la enfermedad sérica y las experiencias realizadas en la alergia hidatídica nos llevan a suponer que los anticuerpos heterófilos y la enfermedad sérica son sólo manifestaciones concomitantes de la hiperergia tisular (pág. 106 y Cap. VI).

EN CONCLUSION: *Si bien no puede ofrecerse en el momento actual una interpretación detallada, relacionando la aparición y las características evolutivas de la enfermedad sérica, con las variaciones cuantitativas de una o más propiedades inmunológicas (precipitinas, reaginas, anticuerpos heterófilos, etc.), creemos que la orientación establecida por la hipótesis inicial de Pirquet y Schick, constituye una aproximación a la solución del problema, aún no superada y que es susceptible de completarse y perfeccionarse con las nuevas investigaciones.*

Es de observación común que drogas sin carácter antigénico provoquen síndromes en un todo idénticos a la enfermedad del suero. No pasa lo mismo para los accidentes inmediatos que siguen a la inyección del suero (reacciones séricas específicas atópicas y no atópicas), donde el mecanismo del choque antígeno-anticuerpo es aceptado sin discusión, aunque todavía no se está de acuerdo sobre cuál es la sustancia que en último término produce la reacción alérgica. En cuanto a la enfermedad sérica local, se pensó como patogenia en la inter-acción precipitina-antígeno por similitud con el fenómeno de Arthus, en donde este mecanismo ha sido bien demostrado por CULBERTSON⁷; pero los estudios paralelos del título de precipitinas y de la reacción clínica, no han demostrado la existencia del paralelismo que se revela en el animal de experimentación.

4) FACTORES QUE FACILITAN LA APARICIÓN DE REACCIONES SÉRICAS O DE LA ENFERMEDAD DEL SUERO.

Hay tres factores fundamentales a considerar: a) *Suero inyectado*; b) *vía de inyección*; c) *factor individual*.

a) *El suero antitetánico* es el que provoca más accidentes. BESREDKA ha observado que los sueros calentados a 100° pierden

su alergenidad pero al mismo tiempo pierden su poder inmunizante; en cambio el calentamiento a 58° les atenúa su alergenidad sin disminuir su poder inmunizante. Persiguiendo el mismo fin, se preparan sueros concentrados y purificados con bajo contenido en albúminas. COGHILL, FELL, CREIGHTON y BROWN⁸ han obtenido sueros purificados, sometiendo los sueros originales a la acción de la "Takadiastasa", enzima que altera la especificidad del suero sin disminuir sus propiedades antitóxicas. Es dudoso que se consiga de este modo una alteración tan completa de la especificidad del suero como se pretende; b) *la vía de introducción* del suero tiene gran importancia, puesto que se ha demostrado que la vía subcutánea es la que provoca menos accidentes y la intravenosa la que los provoca en máximo grado y frecuencia. De aquí que esta vía debe ser evitada en lo posible; c) *El factor individual* desempeña un papel de primer orden. La reacción alérgica es más factible en los sujetos constitucionalmente alérgicos, sobre todo asmáticos, en los adultos más que en los niños y en los reinoculados más que en los primo-inoculados. Es así que la máxima proporción de accidentes se encuentra al reinyectar entre una semana y 5 meses después de la primera inyección. Después del año el accidente es ya más raro.

5) PROFILAXIS DE LOS ACCIDENTES SÉRICOS.

La mejor profilaxis de estos accidentes está en tener en cuenta todos los factores que facilitan la eclosión de ellos. En primer lugar *debe combatirse la tendencia a administrar sueros sin causa justificada*. Inyectar un suero por vía parenteral, significa exponerse a la aparición de accidentes graves y a dejar a un sujeto sensibilizado para toda la vida. Se aplicarán en caso necesario los sueros más purificados, tratando de evitar la vía intravenosa. Se hará un interrogatorio cuidadoso buscando la existencia de antecedentes alérgicos personales o familiares y la existencia de una inyección anterior de suero.

A) En ausencia de antecedentes alérgicos o de inyección anterior, el accidente sérico puede producirse en los sujetos sensibles a epitelio de caballo, por lo cual es siempre conveniente realizar las investigaciones de la sensibilidad sérica. Los diversos

autores (9: 12bis), recomiendan diversos procedimientos que difieren entre sí en pequeños detalles. En general se recomienda realizar primero cuti u oftalmorreacción con suero normal diluído al 1/100 ó 1/1000 y si a la media hora los tests son negativos, realizar la misma investigación con suero 10 veces más concentrado. Si las reacciones siguen negativas con la dilución del suero al 1/10, realizar una reacción intradérmica (0.01 a 0.02 de c.c.) con la dilución al centésimo de suero normal.

B) *Conducta a seguir frente a un sujeto sensible.* — a) Si las pruebas de escarificación u oftálmica son positivas (las menos sensibles) debe considerarse que la administración ulterior del suero constituye una medida peligrosa y sólo se hará en caso de real necesidad bien fundamentada y más aún si el paciente es asmático sensible al epitelio de caballo. Si sólo las pruebas intradérmicas (más sensibles) han dado resultados positivos y las otras no, el peligro es menor, pero no exime de tomar todas las precauciones. Si las reacciones intradérmicas son negativas, el peligro es muy remoto. b) Emplear si es posible un suero terapéutico que no sea de caballo. c) Si a pesar de todo se resuelve darle suero de caballo, es necesario intentar una desensibilización previa e inyectarlo en los miembros, teniendo una ligadura a mano para aplicarla por encima del punto inyectado en caso de accidentes y una jeringa cargada con adrenalina. Para disminuir la violencia de las posibles reacciones, se aconseja fraccionar cuidadosamente las dosis. El método de Besredka del fraccionamiento de las dosis tal como fué propuesto originalmente, no nos parece actualmente recomendable. El procedimiento que recomiendan los autores norteamericanos es más prudente, aunque la protección que confiere es muy relativa: se empieza con suero diluído al 1/10 dando una inyección cada 20 minutos de 1/10 de c.c., 2/10, 4/10, 6/10, 8/10, es decir 5 inyecciones subcutáneas en 80 minutos.

Luego se sigue el mismo esquema con suero puro hasta dar 1 c.c.

En total la desensibilización dura 3 horas, y frente a cualquier accidente se aplica la ligadura por encima del punto inyectado y se da adrenalina; cuando los accidentes aparecen, la dosis siguiente no será el doble de la precedente, sino 1/3, 1/4 y las siguientes del 50 %.

Para la desensibilización intravenosa, se sigue el mismo esquema, pero empezando con suero diluído al 1/100 siguiendo luego con suero diluído al 1/10 y finalmente con el suero puro.

Para evitar el desarrollo de la enfermedad sérica se han usado diversos procedimientos. El uso de la histaminasa que FOSHAY y HAGEBUSCH¹² presentaron como de alta eficacia, está ahora abandonado, porque su utilidad es dudosa. Se ha propuesto el uso de la efedrina en forma sostenida, para evitar las reacciones inmediatas de la enfermedad sérica. El procedimiento consiste en emplear un comprimido de efedrina una hora antes de la inyección del suero y seguir dando hasta el 14º día un comprimido cada 6 a 8 hs. aun de noche. Los comprimidos serán de 1 centigramo para los niños de 4 a 9 años y de 3 centigramos para los mayores de 9 años y para los adultos. El suero de convalecientes de enfermedad sérica dado al paciente por vía intravenosa, dentro de los 3 días de la inyección del suero de caballo, es seguido, según VOSS y HUNDT⁽³⁰⁾ por una pequeña e inmediata reacción local y previene el desarrollo de enfermedad sérica.

Como decíamos, la enfermedad sérica típica es molesta pero no grave. No se conoce ningún caso de muerte. Para su tratamiento se emplean además de una dieta adecuada, la adrenalina y la efedrina, que son los medicamentos de acción más eficaz, las sales de calcio por vía endovenosa y las pequeñas dosis de insulina (5 a 10 unidades), repetidas 2 a 3 veces al día. Se ha empleado con éxito la auto - hemoterapia.

El intenso prurito puede ser aliviado con sulfato de efedrina (0.05 gr. tres veces al día), o si es necesario por las inyecciones de adrenalina (0.5 c.c. de una solución al 1:1000).

Sumario

La hipersensibilidad al suero puede presentar dos grupos de manifestaciones que interesa distinguir: a) la enfermedad sérica con sus formas típica y acelerada y b) los accidentes séricos o reacciones séricas específicas precoces, que pueden alcanzar caracteres graves y que en gran medida son previsibles.

Se estudian las manifestaciones clínicas de la enfermedad sérica y los problemas referentes a su mecanismo.

Es esencial reconocer por anticipado los casos que presentan mayores probabilidades de desarrollar accidentes séricos temibles. Con ese fin se detallan los procedimientos que conducen al reconocimiento de dichos accidentes para evitarlos en lo posible.

BIBLIOGRAFIA

- 1) AMMATUNA (E). — "Alergia sérica" Centro de Alergia del Hosp. Nacional de Clínicas. B. Aires. 1941.
- 2) BENATTI (D.); CASSINONI (M.). — "Dos casos de parálisis braquial consecutivas a inyecciones de suero antitetánico". Anales de la Fac. de Medicina de Montevideo. 1939, **24**, 673
- 3) BENNETT (A. E.). — "Horse-sérum neuritis". Journ. Am. Méd. Ass. 1939, **112**, 590.
- 4) BOURGUIGNON (G.). — "Paralysie grave généralisée avec signes bulbaires et médulaires, consecutive a une injection de sérum antitetanique purifié". Revue de Neurologique. 1931, **1**, 334.
- 5) COCA, WALZER and THOMMEN. — "Asthma and hay fever in theory and practice". Charles C. Thomas, Publisher. Springfield. Ill. 1931
- 6) CHIFFLET (A.). — "Accidente sérico". Arch. Urug. Med. Cirug. y Esp. 1938, **13**, N° 5.
- 7) CULBERTSON (J. T.). — J. Immunol., 1935, **29**, 29.
- 8) COGHIL (R. D.), FELL (N.), CREIGHTON (M.) and BROWN. — "The elimination of horse-serum specificity from antitoxins". J. Immunol. 1940, **39**, 207.
- 9) COUTURAT (J.). — "Sur la prophylaxie et le traitement des accidents sériques". Presse Médicale. 1939, **1**, 979.
- 10) DEICHER (H.). — Zeitschr. f. Hyg. u. Infektious Krank. 1926, **106**, 56
- 11) DAVIDSOHN (I.). — J. Immunol 1930, **18**, 31.
- 12) FOSHAY and HAGEBUSCH. — "Histaminase in the treatment of serum sickness". Journ. Amer. Med. Assoc. 1939, **112**, 2398.
- 12bis) FEINBERG (S. M.). — Allergy in Practice. The Yearbook Publishing Co. Chicago. 1944.
- 13) FINOCHIETO (E.). — "Enfermedad del suero" Día Médico. 1939, **11**, N° 46.
- 13bis) GRAÑA (A.). — "Tres casos fatales de alergia sérica". Boletín de la Soc. de Cirugia de Montev. Julio 1941.
- 14) HARTEN (M.) and WALZER (M.). — "Sérum Allergy". Journ. Allerg. 1939, **11**, 68.
- 15) HANGANUTZIU (M.). — Compt. Rend. Soc. de Biol. 1924, **91**, 1457.
- 16) KHON (K.), Mc CABE and BREN. — "Anaphylatic gangrena following administration of horse serum". Am. J. Diseases of Children 1935, **55**, 1018.
- 17) KARELITZ (S.) and GLORIG (A.). — "Studies on the specific mechanism of serum sickness". J. Immunol. 1943, **47**, 121.
- 18) KARELITZ (S.) and STEMPIEN (S. S.). — "Studies on the specific mechanism of serum sickness". J. Immunol. 1942, **44**, 271.
- 19) LONGCOPE (W. T.). — "Serum sickness and analogous reactions from certain drugs particularly the sulfonamides". Medicine. 1943, **22**, 251.
- 20) PAILLAS. — "Les complications nerveuses de la maladie sérique". Mars. Médical 1936, 1. pag. 7.
- 21) SORDELLI (A.). — "Los fenómenos de la hipersensibilidad". Día médico, 1939, XI, N° 18. Buenos Aires.
- 22) SCHIFF (F.). — J Immunol. 1937, **33**, 305
- 23) SZIRMAI (F.). — "Untersuchung der Serum überempfindlichkeit in inversen Anaphylaxieversuch". Arch. f. Kinderh. 1939, **117**, 56.
- 24) TUFT (L.) and SUSAN G. RAMSDELL. — Journ. Exp. Med. 1929, **50**, 431.
- 25) URBACH (E.). — "Allergy". Edit. Grune y Stratten. 1943. pág. 414. N. York.
- 26) VAUGHAN (W.). — "Practice of allergy". Edit. Mosby. 1939, Saint Louis
- 27) VACAREZZA (R.). — "Contribución al estudio de los accidentes consecutivos a la sueroterapia antitetánica". Sem. Med. 1931, **12**, 737. (cit. en 1).
- 28) VIDELA (C. A.), REY (J. C.) y PERONCINI (J.). — "Enfermedad sérica. Tres observaciones poco comunes". R. Pat' Inf. (B. Aires). 1935, **1**, 75 (cita. en 1).
- 29) VOSS (E. A.). — "Eine einfache Methode des antikörpernachweises beim Menschen". Klin. Wschr. 1938, 710.
- 30) VOSS (E. A.) y HUNDT. — "Das Prinzip der inversen Anaphylaxie als Methode des Antikörpernachweiss beim Menschen". Zschr. f. Immunitätsforsch. 1938, **94**, 281.

II

Anticuerpos heterófilos

SU SIGNIFICACIÓN EN LA ENFERMEDAD SÉRICA (1)

A. Graña

En 1911 FORSSMAN (6) hizo un descubrimiento que vino a conmover el concepto de las reacciones específicas que dominaba en el terreno de la inmunología. Inyectando un macerado de órganos de cobayo (cerebro, hígado, riñón, etc.) al conejo, observó que en el suero de este animal aparecían, al cabo de algunos días, hemolisinas para glóbulos rojos de oveja. Descubre así lo que más tarde se llamarían anticuerpos heterófilos o también anticuerpos de Forssman. Los anticuerpos heterófilos pueden ser definidos como anticuerpos que tienen la propiedad de reaccionar con antígenos diferentes a aquellos que estimularon su producción. Antígenos heterófilos son aquellos que estimulan la producción de anticuerpos heterófilos. Estudios realizados en diversos animales, para investigar la presencia de antígenos heterófilos en sus tejidos, permitieron clasificarlos en dos grupos: grupo cobayo y grupo conejo. Los animales del grupo cobayo poseen antígenos heterófilos en alguna parte de su organismo y entre los más importantes cita FORSSMAN 7: cobayo (FORSSMAN), glóbulos rojos de carnero (FORSSMAN y HINTZE, DOERR y PICK); cabra (ORUDSCHIEW); caballo y gato (FORSSMAN y WIDDERS); perro y ratón (DOERR y PICK); tortuga (AMAKO); glóbulos rojos del grupo A y A-B del hombre (SCHIFF y ADELSBERG). Además se han encontrado estos antígenos en algunas bacterias entre las cuales se encuentra el bacilo disentérico Shiga (JIJIMA), el neumococo 1 y el bacilo del carbunco.

(1) La tesis sustentada en este artículo, se encuentra discutida en nuestra obra "Anticuerpos heterófilos. Clínica e Inmunología". Edit. Espasa Calpe, 1944. Buenos Aires.

Entre los animales que no poseen antígeno de Forssman y que por lo tanto pertenecen al grupo conejo, se encuentran: conejo (DOERR y PICK); buey y rata (FORSSMAN); cerdo (FORSSMAN y HINTZE).

Cuando los tejidos de un animal tienen antígenos heterófilos, sus glóbulos rojos carecen de él (caso de la oveja), pero esta ley no es absoluta.

Poco tiempo después de descubrirse los antígenos heterófilos, DOERR y PICK señalan que ellos son termoestables, llegando a resistir temperaturas de 134°.

En el año 1919, SORDELLI y PICO¹⁴, descubren que los sueros anti-Forssman de conejos, floculan los lipoides extraídos por alcohol de los órganos que contienen antígenos heterófilos y no tienen acción sobre extractos alcohólicos de órganos que no lo contienen. Señalan además que estos lipoides inyectados al conejo son incapaces de generar hemolisinas como lo hace el tejido completo. LANDSTEINER llama a estos antígenos que sólo actúan "in vitro", antígenos incompletos o haptenos y más tarde observa con SIMMS que es posible provocar la formación de hemolisinas en el conejo cuando el extracto alcohólico se inyecta junto con una proteína inactiva por ella misma como el suero de cerdo.

Situación del hombre en estado normal y patológico frente a los antígenos y anticuerpos heterófilos

El hombre no tiene antígenos heterófilos en sus tejidos, pero ellos existen en los glóbulos rojos de los grupos sanguíneos A y A-B. Por otra parte en su suero normalmente hay hemolisinas y aglutininas para glóbulos rojos de carnero y TANIGUCHI⁽¹⁵⁾ ha determinado que ellas son del tipo Forssman pues son absorbidas por antígenos heterófilos.

En el año 1924 HANGANUTZIU⁽¹⁰⁾ encontró en el suero de pacientes inyectados con suero de caballo (animal que en su suero tiene antígenos de Forssman), un notable aumento de hemolisinas y aglutininas para glóbulos rojos de carnero y de otros animales. DEICHER⁽⁵⁾ y más tarde DAVIDSOHN⁽³⁾ sostienen que el aumento de este tipo de anticuerpos heterófilos es máximo cuando el hombre hace una enfermedad sérica. Durante varios años se discutió mucho sobre la naturaleza de los anti-

cuerpos heterófilos de la enfermedad sérica, hasta que SCHIFF¹⁰ pudo demostrar en el año 1937, que no se trata de anticuerpos del tipo Forssman, puesto que son igualmente producidos cuando el paciente es inyectado con suero de conejo que no posee antígeno de Forssman. Existe pues en una enfermedad alérgica bien caracterizada, la enfermedad sérica, un notable aumento de anticuerpos heterófilos que tienen una actividad múltiple, pues aglutinan los glóbulos rojos de oveja, caballo, cobayo, conejo, buey y cerdo. En el año 1932, PAUL y BUNNELL¹¹ descubren en el suero de pacientes afectados de *mononucleosis infecciosa*, un notable aumento de aglutininas y hemolisinas para glóbulos rojos de carnero, describiendo la reacción diagnóstica que lleva su nombre. Como lo determinaron DAVIDSON y WALKER⁴ estos anticuerpos no pertenecen al tipo Forssman y su origen queda tan oscuro como la etiología de la enfermedad. SINCLAIR, BLUEFIELD y THOMAS¹³ estudian el contenido en aglutininas del suero de 100 pacientes alérgicos (sobre todo asmáticos), encontrando que estos anticuerpos están en general aumentados con respecto a los sujetos normales. BERNSTEIN², ha encontrado en el suero de pacientes muy tratados con extractos de hígado por vía parenteral, aumentos muy significativos de hemolisinas y aglutininas para glóbulos rojos de carnero. En el año 1942 (8) observamos en el suero de pacientes portadores de *quistes hidatídicos*, un gran aumento de hemolisinas y aglutininas para glóbulos rojos de carnero, cuando dichos pacientes son inyectados con el líquido hidatídico. En investigaciones posteriores (9), pudimos establecer que el aumento de dichos anticuerpos heterófilos, sólo se producía si el sujeto inyectado era portador de un quiste hidatídico y que los aumentos eran tanto mayores cuanto mayor es la reacción alérgica al líquido inyectado por vía intradérmica. La misma observación hicimos en pacientes sensibles al *Ascaris suum* inyectados con el antígeno correspondiente.

Significado de los anticuerpos heterófilos en la alergia

Llama la atención que en tres de los cinco procesos en los cuales se han señalado aumentos de anticuerpos heterófilos en la patología humana, haya un estado alérgico bien caracterizado: alergia sérica, asma y alergia hidatídica.

El sujeto inyectado con suero terapéutico de caballo hace un aumento de anticuerpos heterófilos, pero ese aumento es máximo cuando el paciente hace un enfermedad sérica. Es decir que al lado de la manifestación clínica ruidosa, traducida por los síntomas de la alergia sérica, hay una manifestación serológica clara, traducida por ese gran aumento de los anticuerpos heterófilos. El mismo fenómeno se observa en la alergia hidatídica, puesto que el aumento franco de anticuerpos heterófilos se observa en aquellos sujetos con gran sensibilidad alérgica de la dermis al líquido hidatídico.

La observación que hemos hecho sobre la relación estrecha entre sensibilidad dérmica y formación de anticuerpos heterófilos en la alergia hidatídica, nos lleva a hacer una interpretación sobre la causa que provoca la aparición de anticuerpos heterófilos en los sujetos inyectados con suero de caballo y en algunos pacientes tratados con extracto de hígado por vía paraenteral. Se puede pensar que en la inyección de suero de caballo, como la proteína inyectada, tarda en eliminarse, tiene tiempo de encontrarse con células rápidamente sensibilizadas a ella. Se explica así que aparezcan en máxima cantidad cuando el paciente hace una enfermedad sérica puesto que en ese caso ambas manifestaciones — la clínica y la humoral — son expresiones de una reactividad alérgica aumentada.

El aumento de anticuerpos heterófilos en las enfermedades alérgicas se podría explicar por ese mismo mecanismo, sólo que aquí el fenómeno es menos marcado porque las cantidades de antígeno puestas en contacto con las células, son muchísimo menores que en el caso de la inyección de suero o de líquido hidatídico.

Sumario

Los anticuerpos heterófilos pueden ser definidos como anticuerpos que reaccionan con antígenos diferentes de aquellos que estimulan su formación. En este grupo entran como más importantes, el anticuerpo heterófilo de Forssman, de la mononucleosis infecciosa; el de la enfermedad sérica, y el que aparece en los pacientes con quiste hidatídico inyectados con líquido hidatídico.

En vista de haber establecido una relación estrecha entre el grado de hipersensibilidad tisural y el desarrollo de anticuerpos heterófilos, en los pacientes inyectados con líquido hidatídico, desarrollamos una nueva interpretación sobre los anticuerpos heterófilos, aparecidos en la enfermedad sérica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) BAILEY (G. H.) and SHORB (H. S.). — "Heterophile antigen in pneumococci". Am. Journ. of Hyg. 1931, **13**, 331.
 - 2) BERNSTEIN (A.). — "Infectious mononucleosis". Medicine, 1940, **19**, 85.
 - 3) DAVIDSOHN (I.). — "Further studies on heterophilic antibodies in serum sickness". J. Immunol. 1930, **18**, 31.
 - 4) DAVIDSOHN (I.) and WALKER (Ph.). — "The nature of the heterophile antibodies in infectious mononucleosis". Am. Journ. Clin. Pathol. 1935, **5**, 455.
 - 5) DEICHER (H.). — "Über die Erzeugung heterospezifischer Hämaggglutinins durch injektion artfremden serums". Zschr. f. Hyg. u. Infect. Krank. 1926, **106**, 561.
 - 6) FORSSMAN (J.). — "Die Herstellung hochwertiger spezifischer Schafhämolysine ohne Verwendung von Schafblut Ein Beitrag zur lehre von heterologer Antikörperbildung". Biochem. Zschr. 1911, **37**, 78.
 - 7) FORSSMAN (J.). — "Die heterogenetischen Antigene besonders die sog. Forssman antigene und ihre Antikörper". Handbuch der Pathogenen Mikroorganismen. Dritte Auflage, 1927, **3**, 469.
 - 8) GRAÑA (A.). — "Terapéutica biológica de la hidatidosis. Su acción sobre algunas manifestaciones de alergia hidatídica y las modificaciones serológicas que produce". Dta Médico. B. Aires, 1942, **14**, 1092.
 - 9) GRAÑA (A.). — "Antibodies against sheep erythrocytes produced by the injection of hydatid liquid in patients with hidatid cyst. I-Paper. J. Immunol. 1944, **48**, 203. II-Paper, En publicación.
 - 10) HAGANUTZIU (M.). — "Hémagglutinines hétéro-génétiques après injection de sérum de cheval". Comp. Rend. Soc. Biol. 1927, **91**, 1457.
 - 11) PAUL (J. R.) and BUNNELL (W. W.). — "Presence of heterophile antibodies in infections mononucleosis". Amer. J. Med. Scienc. 1932, **183**, 90.
 - 12) SCHIFF (F.). — "Flocculation of alcoholic red cells extracts by different types of humans heterogenetic hemagglutinins". J. Immunol. 1937, **33**, 316 y 305.
 - 13) SINCLAIR (M. W.): BLUEFIELD (W.) and THOMAS (J. W.). — "Heterophile antibody determinations in 148 allergic and 107 nonallergic persons". J. Allergy, 1938-1939, **10**, 228.
 - 14) SORDELLI (A.) y PICO (S. E.). — "Sobre anticuerpos heterogenéticos". Revista del Inst. Bact. del Dep. Nacion. de Hig. B. Aires, 1919, **2**, 261.
 - 15) TANIGUCHI (T.). — "Studies on heterophile antigen and antibody". J. of Path. and Bact. 1921, **24**, 217 y 1922, **25**, 77.
-

Alergia tuberculínica

M. Fierro Vignoli y R. Rimini

1) HISTORIA. — DEFINICIÓN

VON PIRQUET³³ introdujo el término “*Alergia*” para expresar la “*distinta reacción*” provocada en el organismo por la introducción parenteral de un estímulo determinado, que ya había actuado anteriormente.

Sus estudios fundamentales fueron efectuados en primer lugar en los sujetos sometidos a la vacunación Jenneriana; ellos le permitieron comprobar las características distintas (alergia) de la revacunación. Ulteriormente introdujo la *prueba diagnóstica* que lleva su nombre, la cual permite reconocer la *existencia de una infección tuberculosa*, por la reacción provocada en la piel al introducir en la misma, una fracción mínima de *tuberculina*.

En la historia de nuestros conocimientos sobre *alergia e inmunidad en tuberculosis*, ocupa un lugar destacado el llamado “*experimento de KOCH*”. He aquí la descripción de dicha experiencia:

“Si se inoculara un cobayo sano con un cultivo puro de bacilos tuberculosos, generalmente la herida de inoculación cierra y parece curarse en los primeros días. En el curso de los 10 a 14 días siguientes se origina un nódulo duro, que se abre pronto, dando lugar a una zona ulcerada que acompaña al animal hasta su muerte. De modo completamente distinto se comporta ante esta inoculación un cobayo ya tuberculoso; los más apropiados para la prueba son animales inoculados con resultado positivo cuatro a seis semanas antes. En ellos cicatriza la pequeña herida de reinoculación también.

al principio, pero no se forma ningun nodulito, sino que ya en el primer día o en el segundo se presenta una alteración característica en el sitio inoculado, la cual se endurece y toma una coloración oscura, que no se limita al sitio de inoculación, sino que se extiende alrededor en un diámetro de 0,5 a 1 cm. En los días inmediatos se observa con toda claridad que la piel así alterada se necrosa, termina por eliminarse, dejando una superficie ulcerada que suele curar rápida y definitivamente sin que se hayan infectado los ganglios linfáticos regionales. Los bacilos tuberculosos actúan, pues, de un modo totalmente distinto en la piel de un cobayo sano que en la de un cobayo tuberculoso". (20a).

Este experimento demuestra una *reacción distinta* (alergia) en el cobayo tuberculoso nuevamente infectado, evidenciada por complejos mecanismos de defensa, inmunitarios, representados por la localización de la infección, necrosis, eliminación de la escara y cicatrización rápida de la herida. En este caso se comprueba *una coincidencia entre alergia e inmunidad*, lo cual como veremos más adelante, no es constante en todas las experiencias similares, ni en la clínica.

2) TUBERCULINAS

A) HISTORIA

Hemos hablado ya del "*fenómeno de KOCH*" provocado por la inoculación y reinoculación de bacilos vivos. El mismo autor repitiendo sus experiencias y comparando los fenómenos provocados en cobayos sanos y tuberculosos por la inyección subcutánea de bacilos muertos, comprobó que dicha inyección en cantidades grandes, no provoca mayores trastornos en los cobayos sanos, pero es capaz de provocar la muerte en pocas horas en los cobayos tuberculosos.

En condiciones determinadas de experimentación (dosis mínima de bacilos muertos), pudo observar cambios favorables en el estado general de los cobayos tuberculosos y cierto período de detención en la marcha progresiva del proceso, con rápida cicatrización de las ulceraciones provocadas por reinfección y reducción de la tumefacción ganglionar de *primo-infección*.

Estas experiencias llevaron lógicamente a KOCH al estudio de un procedimiento de extracción de la sustancia tóxica contenida en los cuerpos bacilares muertos, con la esperanza de obte-

ner un producto susceptible de aplicación terapéutica; éste es el origen de la primera *tuberculina* que se introdujo en medicina, cuyo uso desmedido llevó a tantos desastres en el tratamiento de la tuberculosis. El filtrado obtenido por KOCH fué designado con el nombre de "*linfa*"; fué llamado después "*tuberculina*" por PINCUS en 1894.

B) LAS TUBERCULINAS UTILIZADAS EN LA CLÍNICA

a) **Tuberculina antigua de KOCH.** — Con ligeras variantes impuestas por distintos laboratorios, se utiliza aún el procedimiento primitivo de KOCH, para obtener la llamada *antigua tuberculina* o *tuberculina bruta* (Altes Tuberkulin: A. T. de los Alemanes; Old Tuberculin: O. T. de los AA. de habla inglesa) (1).

b) **Tuberculinas purificadas (de cultivo en caldo).** — Se ha atribuído a la tuberculina bruta la posibilidad de determinar reacciones no específicas, por la presencia de sustancias provenientes de los caldos de cultivo y ello ha sido motivo para que KOCH y otros experimentadores hayan introducido en la técnica de su obtención procedimientos destinados a liberar la tuberculina de dichas sustancias (2).

(1) La técnica de KOCH puede resumirse así:

Siembra de un fragmento de cultivo en un litro de caldo de buey ligeramente alcalinizado, conteniendo 10 gramos de peptona con 40 a 50 gramos de glicerina, previamente esterilizado en autoclave a 120° y enfriado a 38°. Se mantiene entonces en una estufa a esta última temperatura 6 a 8 semanas. Evaporación lenta al baño-maría hasta reducción de su volumen a $\frac{1}{10}$, seguida de filtrado a través de bujías Berkefeld o Chamberland.

En la mayor parte de los laboratorios se utilizan para la obtención de tuberculina, mezclas de cultivo de *bacilos bovinos* y *humanos* en partes iguales.

Se han introducido algunas modificaciones en la preparación de los caldos de cultivo para su enriquecimiento; detalles completos sobre el particular pueden encontrarse en el libro de CALMETTE^o.

(2) El procedimiento más recomendable según CALMETTE^o consiste en diluir la tuberculina bruta en cinco partes de agua destilada, mezclándola después con 20 volúmenes de alcohol a 95°. Se recoge el precipitado sobre papel de filtro Berzelius y se le redisuelve en un volumen de agua correspondiente a la cantidad de tuberculina empleada en la primera operación. Se procede entonces a una nueva precipitación con 20 volúmenes de alcohol y se filtra nuevamente. El precipitado obtenido, más puro que la tuberculina bruta, muy soluble en agua, tiene una toxicidad 50 veces superior al de la tuberculina original.

c) Tuberculinas obtenidas de cultivo en medios sintéticos. —

Los autores norteamericanos han obtenido tuberculinas de máxima pureza, partiendo de medios sintéticos. SEIBERT y LONG^{48; 49}; obtuvieron una tuberculina partiendo de cepas cultivadas en medio sintético de DORSET. Los detalles de su preparación pueden encontrarse en los artículos citados; señalamos solamente que después de repetidas ultrafiltraciones, se obtiene un precipitado por la acción del ácido tricloroacético; el polvo así obtenido se designa con las iniciales *S.O.T.T. Synthetic (Medium) Old Tuberculin - Tricloroacetic*.

Esta tuberculina, muy empleada al principio sobre todo en E.E.U.U., ha sido cada vez menos utilizada a medida que técnicas más perfeccionadas han permitido obtener productos de mayor pureza y potencia.

SEIBERT⁴⁹ ha analizado las distintas etapas de la técnica que han permitido llegar a obtener el *P. P. D.* (*Purified Proteine Derivate*), compuesto proteínico que contiene los grupos moleculares responsables de la actividad tuberculínica.

Se expende este producto en tabletas, acompañadas del disolvente correspondiente, que permiten obtener las soluciones en el momento adecuado, en dos tipos distintos: la primera concentración corresponde a gr. 0,000.02 (20 γ); cuando la intradermo-reacción de MANTOUX es negativa con esta dosis, es necesario, en la investigación de la alergia tuberculínica, utilizar la segunda concentración que corresponde a gr. 0,005 (5 mgr.).

3) TÉCNICA DE LA INVESTIGACIÓN DE LA ALERGIA TUBERCULÍNICA

A) PRUEBA TRANSCUTÁNEA

SPENGLER fué el primero que con fines terapéuticos, introdujo la tuberculina a través de la piel por fricción.

MORO y DOGANOFF²⁹ emplearon la misma vía con fines diagnósticos, friccionando la piel con una pequeña cantidad de pomada preparada con partes iguales de tuberculina bruta y lanolina anhidra.

Se aconseja practicar la fricción en una extensión de 5 cm.² de la piel (de preferencia la región preesternal), durante un minuto. Deben observarse las modificaciones provocadas a las 24 ó 48 horas. Puede haber reacciones tardías, a los tres, cinco o seis días.

La reacción positiva puede ser: miliar (pequeñísimos puntos apenas visibles), o confluyente (pápulas con hiperemia y exudación). Reacciones más violentas, vesiculares, testimonio de una intensa hiperergia, pueden observarse con este método de investigación.

Existen otros procedimientos similares de fácil realización: fricción de la piel previamente afeitada, con 5 gotas de tuberculina (LIGNIERES); fijación por medio de una banda, de un trozo de algodón embebido con tuberculina sobre la cara externa del brazo, durante 24 ó 48 horas (LIAUTIER).

Entre las pruebas transcutáneas, merece un comentario aparte la del *parche tuberculínico* ideada por VOLLMER; por la facilidad de su aplicación esta prueba se ha incorporado a la práctica diaria.

El parche fabricado por LEDERLE consiste en una tira de esparadrapo con tres pequeños cuadrados de papel de filtro; los dos de los extremos impregnados de tuberculina; el del centro, que sirve de testigo, impregnado en caldo glicerinado.

La aplicación debe ser precedida de un cuidadoso desengrasado de la piel con acetona o mezcla de éter-bencina. Esta precaución es fundamental para una prueba correcta, como lo es también aplicar el parche en un lugar en el cual los movimientos de la piel sean muy limitados, para asegurar un contacto perfecto: región interescapular, preesternal o el flanco. Es conveniente además ejercer presión moderada con los dedos para asegurar una adherencia eficaz.

El parche debe retirarse a las 48 horas y, si al cabo de este tiempo no se obtiene un resultado definido, la lectura de la reacción debe efectuarse al tercer o cuarto día de la aplicación. Las modificaciones observadas en la piel en los casos positivos, son similares a las descritas antes en la prueba de MORO: desde los pequeños folículos miliares, hasta las reacciones fuertemente positivas con pápulas confluentes o formaciones vesiculares.

En colaboración con SAYÉ y otros⁴⁶ hemos publicado los resultados obtenidos con el parche VOLLMER comparándolos con la prueba cutánea de PIRQUET. *La coincidencia* en la alergia por infección tuberculosa, *fué del 95,2 %*. En la alergia atenuada conferida por el B. C. G., las dos pruebas fueron coincidentes en el 72,5 %. En una proporción mínima de casos la cutirreacción fué negativa y el parche positivo (6.5 % en total) y a la inversa, se encontró cuti positiva y parche negativo en el 2,5 % de los casos.

B) PRUEBAS CUTÁNEAS

a) **Prueba del taladro de PIRQUET.** — PIRQUET utilizaba un taladro especial terminado en un borde recto, que le permitía practicar una pequeña erosión en la piel a través de dos gotas de tuberculina bruta, separadas por una distancia de diez centímetros (piel del antebrazo, previamente desengrasada con alcohol o éter). El autor aconsejaba realizar con el mismo taladro una pequeña erosión testigo, previa a las otras dos.

b) **Cutipuntura.** — Puede sustituirse el taladro con una aguja estéril, de punta roma (tipo aguja de coser) y realizar una puntura testigo y una o dos a través de tuberculina bruta; la aguja debe penetrar en la epidermis imprimiéndole un ligero movimiento de rotación, no muy profundamente, para evitar el aflujo de sangre.

c) **Escarificación.** — Con el mismo tipo de aguja indicado para la cutipuntura, se realiza en la piel del antebrazo previamente desinfectada y seca, una escarificación superficial de un centímetro de longitud (testigo) y otra más abajo a través de una gota de tuberculina bruta.

Estos últimos procedimientos son simples variantes del original de PIRQUET; por lo tanto es lógico englobarlos en la denominación común de “*cuti-reacción*” o “*prueba de PIRQUET*”.

d) **Interpretación de las reacciones.** — Las reacciones positivas se caracterizan por edema y enrojecimiento; las reacciones menores de 4 a 5 mm. deben considerarse como dudosas, y en estos casos la comparación con la escarificación o puntura testigo, es de suma utilidad.

ARONADE y FALK, en los casos de reacción dudosa recurren a la hipermia provocada, ligando el brazo unos minutos, de manera que el pulso sea apenas perceptible y la piel adquiera un tinte violáceo: en caso de positividad se producen pequeñas hemorragias en el lugar en que ha penetrado la tuberculina.

El máximo de reacción se produce generalmente a las 48 horas (plazo más conveniente para la lectura); después, la exudación y el enrojecimiento disminuyen dando lugar a una pigmentación, la cual en caso de positividad intensa, puede ser visible durante varias semanas.

Algunas veces la reacción aparece muy débilmente después de 6 a 12 horas y desaparece completamente a las 24 hs. ("*reacción pronta*" de PIRQUET).

Debe oponerse a este tipo la "*reacción tardía*" o "*tórpida*" que aparece después de las 24 horas, la cual según PIRQUET es rara en la tuberculosis confirmada.

Este mismo autor llamó "*reacción escrofulosa*" a la que se manifiesta especialmente en los niños escrofulosos, bajo la forma de pequeños nodulitos accesorios en la periferia de la pápula propiamente dicha.

En caso de negatividad de una primera cuti-reacción, no es raro observar su ulterior positividad, como consecuencia de una nueva cuti o intradermo-reacción, practicada varios días después ("*reacción secundaria*").

C) PRUEBA INTRADÉRMICA

En ningún caso la negatividad de las pruebas descritas anteriormente, es suficiente para asegurar la falta total de reacción tuberculínica (*anergia*). Es necesario, para confirmar esta última, utilizar reacciones más sensibles, recurriendo a la inyección intradérmica de tuberculina.

MENDEL (1908), observó que estas inyecciones de tuberculina provocaban reacciones locales en el punto de inyección, pero fueron MANTOUX, con MOUSSU y ROUX, quienes las aplicaron en vasta escala en la clínica, con fines diagnósticos.

La intradermo-reacción se practica en la piel del antebrazo: la aguja debe introducirse superficialmente en el dermis; al inyectar debe levantarse la extremidad de la aguja, permitiendo visualizarla a través de la piel. La cantidad a inyectar debe ser 0.1 c.c., para lo cual es menester disponer de jeringas perfectamente calibradas. Una inyección intradérmica correctamente practicada debe manifestarse por una pequeña pápula, recubierta por "*piel de naranja*". En caso de negatividad de las pruebas percutáneas o cutáneas, podemos efectuar la prueba de MANTOUX con tuberculina bruta diluida al 1 en 1000; para pasar a la concentración al 1 en 100 si la primera es negativa, y al 1 en 10 si esta última también lo fuera.

La reacción positiva se manifiesta generalmente en las primeras 24 horas; pero es conveniente proceder a la lectura a las 48 hs.: se observa entonces edema (pápula) y mácula de color rojo, de extensión e intensidad variable. Toda reacción de un diámetro inferior a 10 mm. debe considerarse como dudosa o negativa.

D) MEDIDA DE LA INTENSIDAD DE LA ALERGIA CUTÁNEA

La medida exacta de la sensibilidad alérgica de la piel, tiene importancia para el diagnóstico y pronóstico; insistiremos en el capítulo correspondiente sobre ello. Dos procedimientos pueden utilizarse para determinar el grado de alergia cutánea.

a) **Medida de la extensión de la reacción cutánea.** — Es el procedimiento más sencillo, pero menos exacto, y consiste en expresar en milímetros el diámetro máximo de la mácula-pápula. SAYÉ^{43; 45} practica la cuti-reacción realizando una escarificación lineal aproximadamente de 1 cm. de longitud a través de una gota de tuberculina. Aprecia los resultados de la siguiente manera:

Negativa	—:	no hay infiltración ni enrojecimiento a las 48 h.
Positiva	+	infiltración y enrojecimiento que se extiende de 1 a 2 mm. de cada lado de la escarificación.
Positiva	++:	infiltración y enrojecimiento que se extiende de 2 a 4 mm.
Positiva	+++:	" " " " de más de 5 mm.
Positiva	++++:	" " " " " " " 5 mm., con gran infiltración y linfangitis y con signos generales (fiebre, decaimiento, etc.).

Para la prueba de MANTOUX, el mismo autor adopta el siguiente criterio:

Negativa	:	cuando a las 48 horas no existe infiltración ni enrojecimiento, o cuando, existiendo, no alcanzan a 5 milímetros.
Dudosa	:	infiltración y enrojecimiento de 5 a 10 milímetros
Positiva	+	" " " " 10 a 15 "
"	++:	" " " " 15 a 20 "
"	+++:	" " " " más de 20 "
"	++++:	" " " " " " " " "

con gran reacción local (linfangitis) y signos generales.

b) **Determinación del umbral de sensibilidad tuberculínica.** Uno de nosotros¹¹ ha insistido sobre las ventajas de una determinación exacta de la sensibilidad tuberculínica, investigando su "umbral", entendiendo por tal la *dosis mínima de tuberculina capaz de provocar, en inyección intradérmica, una reacción posi-*

tiva; esto ha sido ya estudiado en trabajos anteriores de otros autores (LIEBERMEISTER, citado por ICKERT¹⁹; ROEMER y JOSEPH²⁰; AYMAN¹).

Una condición fundamental para una correcta aplicación del método, es la de emplear una técnica rigurosa:

Se debe disponer de una serie de diluciones cuidadosamente preparadas de tuberculina antigua, las cuales deben renovarse semanalmente, y para cada dilución utilizar la misma jeringa perfectamente calibrada. Preparamos diluciones en dosis decrecientes de 10 en 10, desde el 1 en 10, hasta el 1 en cien mil millones o más.

Inyectamos siempre 0,1 c.c. por vía intradérmica. Para determinar el umbral, practicamos dos inyecciones intradérmicas, una en cada antebrazo, con diluciones al 1 en 1.000.000 y al 1 en 10.000.000. En caso de positividad de la primera y negatividad de la segunda, queda ya determinado el límite de sensibilidad (1 en 1 millón). Si a las 48 horas, las dos reacciones son negativas, inyectamos las soluciones inmediatamente más concentradas (1 en 100.000 y 1 en 10.000), y así sucesivamente hasta llegar a la dosis mínima capaz de determinar una reacción positiva franca. Cuando las dos primeras pruebas son positivas, conviene esperar unos días hasta obtener la desaparición de las reacciones provocadas, para inyectar las dos diluciones mayores e inmediatas de la escala.

Una sola determinación del umbral de sensibilidad puede tener valor constituyendo un elemento útil para el diagnóstico, pero como se verá después (pág. 140), son las determinaciones periódicas del grado de sensibilidad, las que pueden proporcionarnos mayores datos para la interpretación de los cuadros clínicos (1).

(1) La cantidad en peso, de *tuberculina bruta* (pág. 113), contenida en 0,1 c.c. (cantidad inyectada por vía intradérmica) de cada una de las diluciones utilizadas, es la siguiente:

1 en	10	=	10	miligramos
1 "	100	=	1	miligramo
1 "	1.000	=	0,1	"
1 "	10.000	=	0,01	"
1 "	100.000	=	1	microgramo (=1 gama: 1γ)
1 "	1.000.000	=	0,1	"
1 "	10.000.000	=	0,01	"
1 "	100.000.000	=	0,001	" (= 1 mγ)

4) DOCTRINA GENERAL DE LA ALERGIA EN TUBERCULOSIS

Hasta aquí nos hemos ocupado de la técnica de la investigación de la alergia cutánea, dejando de lado el análisis de las pruebas que no tienen aplicación en la clínica humana (oftalmoreacción de CALMETTE o reacción conjuntival de WOLFF-EISNER; reacción por inyección subcutánea, etc.).

Trataremos a continuación de analizar los principales aspectos doctrinarios, muchos de ellos todavía no suficientemente aclarados, relacionados con la *alergia tuberculosa*.

A) REACCIONES PROVOCADAS POR LA TUBERCULINA EN EL ORGANISMO INFECTADO

ICKERT¹⁹ afirma que la tuberculina no es un antígeno, basándose en que si se inyecta tuberculina en grandes dosis a sujetos vírgenes de infección, no se logra hacerlos tuberculino-positivos. Cita los trabajos de HAEMEL quien pudo obtener reacciones positivas en sujetos tratados largo tiempo con dosis grandes de tuberculina antigua; pero sostiene que la positividad de las reacciones es una expresión de la sensibilidad a las proteínas introducidas y que la estructura histológica de la pápula no es idéntica a la obtenida en los sujetos infectados.

LANDSTEINER (citado por ICKERT¹⁹), ha logrado hacer sensibles a la tuberculina a organismos vírgenes, asociándola con “substancias conductoras” como linfa de viruela, parafina, etc. y, por otra parte, SAENZ⁴⁰ ha obtenido una elevada sensibilidad tuberculínica, con el empleo de bacilos muertos englobados en aceite de vaselina. Para el autor primeramente citado, la tuberculina debe incluirse entre los antígenos incompletos (*haptenos*).

La introducción paraentérica de tuberculina en el organismo infectado, provoca reacciones locales, focales (empujes inflamatorios, reblandecimiento, etc.), y generales (fiebre, quebrantamiento).

En la exploración diagnóstica el clínico debe evitar en lo posible la producción de fenómenos focales y generales, peligrosos sobre todo en la tuberculosis pulmonar.

El mecanismo íntimo de estos fenómenos no está suficientemente aclarado: para algunos autores ellos serían la expre-

sión del choque antígeno-anticuerpo; otros suponen la existencia de sustancias intermediarias formadas a partir de la tuberculina, que serían las responsables de las reacciones alérgicas.

Para KAHN ²², el antígeno se fija a las células en el animal ya infectado: existiría en el lugar inyectado un fenómeno coloidal de absorción; lo que daría origen a fenómenos inflamatorios que pueden llegar hasta la necrosis. Esta fijación "in situ" del antígeno, no se produce en el animal virgen. Las ideas de aquel autor en lo que se refiere al papel preponderante que desempeñan los elementos celulares, en los fenómenos inmunitarios y alérgicos en tuberculosis, son generalmente admitidas.

Para KAHN la injuria sería provocada por la fijación celular del antígeno en los organismos inmunes.

Un estudio histológico de los tejidos en los cuales asientan las reacciones de tipo anafiláctico y de tipo tuberculínico, ha sido realizado por DIENES y MALLORY (citados por CAEIRO ⁴). Amplios datos sobre el tema, pueden obtenerse en el trabajo de este último autor (1).

B) INMUNIDAD Y ALERGIA

La alergia tuberculínica representa un cambio de reacción, provocado por un estímulo que ha actuado anteriormente, originando alteraciones de diverso orden; este "cambio de reacción" puede coincidir o no con la inmunidad adquirida para la enfermedad. Actualmente resulta claro que una hipersensibilidad tuberculínica intensa, no significa que exista una capacidad defensiva eficaz frente al bacilo de Koch.

El siguiente resumen, que extraemos de CALMETTE ⁶, aclara suficientemente el problema.

La inoculación intradérmica o subcutánea al cobayo tuberculoso, de una cantidad muy pequeña de bacilos de KOCH, no provoca ninguna reacción inmediata de hipersensibilidad; estas dosis mínimas tampoco provocan lesiones de reinfección: *existe pues inmunidad sin alergia manifiesta.*

Cuando la dosis de reinfección es mayor, se produce el fenómeno de KOCH: inflamación y necrosis (fenómenos de hipersensibilidad alérgica).

(1) Reacciones cutáneas tardías de tipo tuberculínico, se observan también utilizando otros productos de origen bacteriano, y hasta con la inyección intradérmica de alérgenos que no tienen relación ninguna con las bacterias (pág. 73).

Pero la masa necrosada se elimina, la herida cicatriza rápidamente, los ganglios no participan del proceso, el cual no se generaliza (fenómeno inmunitario): en este caso *coincide la hipersensibilidad con la inmunidad*.

Cuando la dosis inoculada es muy grande y se utiliza la vía venosa, peritoneal o pulmonar, se obtienen violentos fenómenos de hipersensibilidad y el animal muere en pocas horas (*hipersensibilidad sin inmunidad*).

En las experiencias con el B. C. G., CALMETTE y sus colaboradores han demostrado que la sensibilidad tuberculínica aparece precozmente y que la inmunidad es posterior a la hipersensibilidad.

Son ampliamente conocidos los estudios de SAENZ⁴⁰ sobre la alergia conferida al cobayo por *bacilos de KOCH muertos, englobados en aceite de vaselina*, con los cuales se obtiene una intensa reactividad frente a la tuberculina sin aumento paralelo de la inmunidad; con estas experiencias, demuestra el autor con nitidez, *la disociación de los procesos alérgico e inmunitario*.

BIRKHAUG³ sostiene que el estado alérgico es innecesario para el proceso inmunitario en tuberculosis, y ha demostrado experimentalmente que la abolición del estado de hipersensibilidad, por desensibilización tuberculínica, deja la inmunidad intacta: más aún, la favorece. Emplea el término *Iatergia* para designar el fenómeno presentado por algunos organismos tuberculizados, los cuales se hacen negativos a la tuberculina, ya sea espontáneamente, ya sea por tratamiento con dosis pequeñas de dicho producto (*anergia positiva*). Con esto se logra que persista la inmunidad, sin que existan reacciones alérgicas; el proceso inflamatorio representado por estas reacciones tiene generalmente como consecuencia favorecer la destrucción tisural y la dispersión bacilar. Para el autor la inmunidad iatérgica representa el grado más favorable de resistencia a la infección. RICH³⁸ sostiene ideas similares estableciendo *una separación neta entre los fenómenos alérgicos e inmunitarios*.

SAYE⁴⁴ cree que *la hiperergia constituye un factor desfavorable*, y considera a los sujetos con hiperergia, aún sin alteraciones radiográficas, como "sospechosos", aconsejando en ellos el reexamen periódico. Cita la observación realizada en un hospital de alienados tuberculosos en Jamaica, la cual demuestra como se comportan de manera distinta frente al contagio reiterado,

grupos de sujetos anérgicos, hipoérgicos e hiperérgicos. El grupo que resistió menos la infección fué el primero (virgen de infección). Los hiperérgicos a su vez, resistieron menos que los hipoérgicos. Todo hace suponer que la *hipoergia* (y como tal puede considerarse la alergia cutánea conferida por el B. C. G.), *coexiste a menudo con cierto grado de inmunidad*, siempre relativo y sujeto a variaciones.

C) AGOTAMIENTO DE LA ALERGIA. — ANERGIA POSITIVA

Cuando se infecta con dosis mínimas de bacilos un animal de experiencia, la alergia tuberculínica, después de llegar a un punto máximo, *decrece lentamente*, y es posible observar en condiciones experimentales determinadas, aun con dosis altas de tuberculina, la desaparición total de la alergia cutánea, coincidente con la curación de las lesiones de primo-infección.

Un hecho similar puede observarse en clínica: la gráfica N° 1 (pág. 141), muestra la evolución de la alergia de primo-infección en un niño de 11 años, con eritema nudoso e imagen radiográfica típica de un complejo primario. Tratado con crisoterapia a altas dosis, *llegó a la anergia* (negatividad reiterada de la intradermo-reacción con tuberculina bruta al 1 en 10), coincidiendo con este fenómeno la desaparición de la imagen radiográfica.

HAYEK llama a este último estado "*anergia positiva*", testigo de una victoria de las fuerzas inmunitarias sobre el agente infectante, en oposición con la "*anergia negativa*", reveladora del agotamiento de las fuerzas defensivas del organismo, que se observa en el período terminal de la enfermedad tuberculosa y diferente además de la *anergia*, simple, de los sujetos vírgenes de infección.

La "*anergia positiva*" sería pues la expresión de la curación biológica y puede ser considerada como un "*test*" de positivo valor para juzgar el agotamiento de la infección.

Pero la curación lesional y biológica no significa en forma alguna una inmunidad estable y duradera; un "*segundo complejo primario*" puede originarse frente a la reinfección. LANGE y LYDTIN²⁴ han obtenido por experimentación en el animal, lesiones de reinfección con analogías marcadas con el complejo

de primo-infección. SCHUERMANN⁴⁷ ha presentado casos de tuberculosis pulmonar con todas las características de un complejo primario reciente, en hombres mayores de 50 años, que presentaban además focos anatómicamente curados, de un primer complejo primario.

D) ALERGIA LATENTE. — FENÓMENO DE WILLIS - SAYÉ

Prácticamente, y salvo raras excepciones que se mencionarán más adelante, la negatividad de la intradermo-reacción tuberculínica al 1 en 10, permite excluir casi con certeza la existencia de un proceso tuberculoso activo.

WILLIS⁵⁵ pudo demostrar experimentalmente, que en los animales infectados que han llegado al agotamiento de la alergia, persiste una reactividad alterada, cuando son reinfectados.

Este autor inyectó cobayos con una cepa avirulenta (cepa R.1 de TRUDEAU); tres semanas después los animales reaccionaban a la tuberculina. Como sucede a veces en la primo-infección humana, la alergia se atenuó progresivamente hasta desaparecer. Al reinfectar WILLIS con una cepa virulenta cuatro cobayos no reaccionantes, pudo observar una rápida reaparición de la alergia, mucho más precoz y con caracteres de mayor intensidad que en los primo-infectados, prueba evidente de que en el animal anérgico (después del agotamiento de la alergia de primo-infección), persiste una reactividad alterada, "*alergia latente*" revelable por la reinfección.

En 1940, SAENZ y CANETTI⁴¹ estudiaron el fenómeno de WILLIS, comprobando que los animales infectados con el B. C. G., recorren este ciclo: alergia que aparece lentamente y se extingue también lentamente, hasta llegar a la anergia; la reinfección provoca una aparición acelerada e intensa de la alergia.

Estos fenómenos han sido estudiados por SAYÉ⁴⁵ *en el hombre*; al revacunar con B. C. G. niños calmetizados anteriormente, que después de haber sido tuberculino-positivos llegaron a la anergia, comprobó *una reaparición acelerada de la alergia y una mayor intensidad de la misma*, notable sobre todo por las características inflamatorias del nódulo de revacunación.

URQUIJO⁵⁴ propuso designar al fenómeno de Willis, observado por primera vez en el hombre por SAYÉ, con el nombre de fenómeno de WILLIS-SAYÉ; nosotros adoptamos esta última denominación.

Por lo tanto cuando se calmetiza a un sujeto anérgico en edades más o menos avanzadas de la vida, y el nódulo de revacunación intradérmica adquiere rápidamente un aspecto inflamatorio, con supuración, distinta en su cronología e intensidad de la que se observa en el recién nacido, virgen de infección, debe pensarse que estamos en presencia de un infectado que ya ha logrado su curación biológica.

Faltan indudablemente experiencias que puedan ilustrarnos sobre la duración de la alergia latente en el hombre, y sobre las relaciones exactas de este tipo de alergia con la inmunidad.

E) LA ALERGIA EN LA DOCTRINA DE RANKE

Es ampliamente conocido el esquema de RANKE con su clásica división de la evolución de la enfermedad tuberculosa en tres períodos; a pesar de tratarse de un esquema rígido, en el cual no es posible dar cabida al polimorfismo característico de los procesos tuberculosos, la doctrina de RANKE ha contribuido a comprender y aclarar muchos problemas de la patogenia tuberculosa.

Para RANKE, el primer contacto del bacilo con el organismo anérgico, provoca reacciones defensivas, no específicas, del tipo exudativo (período primario). Posteriormente aparece la resistencia específica; la inflamación perifocal es substituída por formación de tejido productivo escleroso: es el período de "*alergia esclerosante*".

En el *período secundario* la difusión de las toxinas bacilares a todo el organismo, provoca una *hipersensibilidad* que alcanza a todos los tejidos, con aumento de la sensibilidad tuberculínica de la piel. Esta "*alergia secundaria*" es característica de la fase de generalización: período de las metástasis, de la diseminación por vía linfática, hemática, intracanalicular, etc.

Después de esta fase de hipersensibilidad tóxica, cuando el organismo no sucumbe, crecen las defensas inmunitarias; los bacilos son detenidos en focos que pueden ulteriormente reactivarse, progresando directamente o a través de conductos, bronquios; abertura de un foco en un vaso, etc. Es esta según RANKE, la modalidad típica de evolución del *período terciario* de la tuberculosis (progresión "in situ", sin generalización, con alergia moderada, "*alergia terciaria*").

F) BROTE Y ALERGIA

En la clínica esta sucesión regular de los tres períodos no se ajusta a la realidad de los hechos; siembras terminales, similares a las observadas en el período secundario de RANKE, pueden observarse en la tisis confirmada (período terciario).

SIMON y REDEKER⁵¹ y otros autores sustituyen el esquema de RANKE, por el concepto del "*brote tuberculoso*", entendiendo por tal, la exacerbación de focos residuales o la aparición de nuevos focos. El comienzo de estos brotes estaría *condicionado* por una alta sensibilidad alérgica: inversamente la regresión estaría relacionada con la "*alergia de inmunidad*".

Las oscilaciones del estado alérgico subordinadas a múltiples factores, regirían en gran parte la evolución del proceso tuberculoso.

G) REACCIONES ALÉRGICAS FOCALES

La inyección de una dosis de tuberculina, variable según la sensibilidad del sujeto, puede determinar reacciones alérgicas focales, capaces de regresar, otras veces seguidas de evolución desfavorable (reblandecimiento, formación de cavernas, etc.).

En forma análoga a la inyección de tuberculina, actuarían las superinfecciones exógenas; los bacilos desintegrados por los mecanismos inmunitarios del organismo alérgico, actuarían como la tuberculina inyectada, provocando en la periferia del foco un proceso inflamatorio, con exudación serosa linfocitaria: tal sería la patogenia de la epituberculosis de ELIASBERG y NEULAND.

Aun cuando es muy probable que en muchos casos, el mecanismo invocado represente un papel fundamental en la génesis de estas infiltraciones, no se discute hoy que las imágenes radiográficas interpretadas como inflamaciones epituberculosas, son muy a menudo imágenes atelectásicas que pueden regresar.

ICKERT²⁰ ha señalado *un aumento de la imagen hiliar*, en las enfermeras durante los primeros meses de práctica hospitalaria en servicios de bacilares; este proceso hiliar capaz de retroceder, coincide con un aumento de la sensibilidad tuberculínica.

Recientemente hemos observado una reacción alérgica focal, cuyo mecanismo no ofrece lugar a dudas; en una enferma con una ulceración crónica de la pierna, de probable origen bacilar, que presentaba una alta sensi-

bilidad tuberculínica, iniciamos un tratamiento de desensibilización; a las 24 horas de una dosis relativamente alta (Mantoux positivo al 1 en 10.000), se produjo en el antebrazo una vesícula de unos 2 cm. de diámetro; simultáneamente apareció una vesícula similar en el borde de la lesión cutánea (cara anterior de la pierna).

H) ALERGIA Y FACTORES NO ESPECÍFICOS

Es evidente que existen factores no específicos de distinto orden, capaces de influir sobre la alergia tuberculosa y particularmente sobre la intensidad de las reacciones observables en la piel.

a) *Agentes físicos*: la piel alterada por irradiaciones solares o por luz ultravioleta, da una reacción más débil; en las zonas irradiadas por rayos Roentgen, la reacción es más intensa (ICKERT¹⁹).

b) *Factores meteorológicos*: GOMEZ y EPIFANIO²⁸ han comprobado variaciones cíclicas de la sensibilidad tuberculínica, en relación con cambios meteorológicos (cambio de estaciones). El mayor porcentaje de cutirreacciones positivas ha sido obtenido por estos autores en los meses de Junio y Diciembre (comienzo del Verano y del Invierno), y el menor en Marzo y Agosto.

SIMÓN y REDEKER⁵¹ colocan a los factores meteorológicos inherentes a la Primavera, entre las causas externas capaces de influir sobre el aumento de la labilidad reaccional del sistema nervioso vegetativo, el cual a su vez comportaría una exaltación de la alergia.

c) *Factores endocrinos*: parece demostrado que las alteraciones endócrinas influyen sobre la alergia, aumentando o disminuyendo la intensidad de las reacciones tuberculínicas.

COULAUD⁸ señala eclipses de la alergia coincidiendo con las distintas etapas de la vida genital de la mujer: pubertad, menstruación, menopausa, etcétera; las atribuye al hipertiroidismo fisiológico. Según el autor la opoterapia tiroidea debilitaría las reacciones tuberculínicas; la opoterapia ovárica, por el contrario, las intensificaría.

SYLLA (citado por ICKERT) afirma que la administración de hormonas, ováricas o testiculares, aumentan la sensibilidad tuberculínica, y PLATONOV²⁵, contrariamente a lo afirmado por COULAUD, sostiene que la tiroidina exalta la sensibilidad y que la hipofunción de la tiroides la disminuye.

d) **Constitución.** — La evolución de los procesos tuberculosos está sometida a la influencia de múltiples factores: la constitución hereditaria y adquirida imprime su sello en las modalidades proteiformes de la enfermedad y en la intensidad de las reacciones alérgicas.

CHRISTENSON y SAYÈ ⁴⁴ hacen notar la distinta intensidad de la alergia conferida por el B. C. G. en los pícnicos, atléticos y asténicos. En los atléticos la intensidad de las reacciones es menor que en los pícnicos y menor aun en los de hábito asténico. SAYÈ insiste especialmente en la intensidad de la alergia tuberculínica, en la piel de los niños de tipo exudativo.

Se discute todavía sobre la naturaleza exacta de la *escrofulosis*; del examen de la bibliografía respectiva, se deduce que existe un estado constitucional especial ligado a la diátesis linfático-exudativa; sobre esta base constitucional, estímulos pequeños tales como una infección bacilar mínima, provocarían las violentas reacciones alérgicas de tipo exudativo que caracterizan a la escrofulosis. En estos casos se observa además una intradermo-reacción positiva, con dosis infinitesimales de tuberculina. En nuestra práctica en niños escrofulosos, hemos obtenido positividad franca con diluciones de tuberculina al 1 en mil millones. En estos casos hemos observado empujes exudativos conjuntivales y ganglionares, coincidiendo con aumento de la sensibilidad tuberculínica.

I) TAQUIALERGIA

COURMONT y GARDÈRE ^{9, 10} definen la *taquialergia*, como el rápido cambio de estado obtenido experimentalmente en el animal o producido en el hombre en relación a la infección tuberculosa por causas diversas, cuya importancia parecería a priori, insignificante.

En experiencias realizadas en cobayos, estos autores han demostrado que cuando se inyectan dosis mínimas, no tóxicas, de suero de caballo, simultáneamente con dosis también mínimas de B. de Koch, se obtienen lesiones tuberculosas que no aparecen en los cobayos a los cuales se inoculan bacilos sin suero. Empleando bacilos de virulencia media, se necesitan de 3.000 a 8.000 unidades para tuberculizar los cobayos. Cuando se inyecta simultáneamente 0,5 c.c. de suero de caballo, se favorece singularmente la infección, siendo suficiente para provocarla, 2000, 1000 y aun 500 bacilos.

La alergia es positiva en los animales que han recibido al mismo tiempo bacilos y suero, pero es negativa en los que han recibido la misma dosis de bacilos no tuberculizantes, sin suero. Citan además a JOUSSET, quien demostró anteriormente la agravación de las lesiones tuberculosas en los

cobayos, cuando se le inyecta suero posteriormente a la aparición de lesiones bacilares. (1)

La aparición de la alergia bajo la acción del suero, es más rápida, inmediata, sin período antealérgico; de allí el término (taquialergia) empleado para designar este fenómeno.

Efectos similares a los del suero de caballo, cuya acción sería perjudicial sobre todo en los casos de infección tuberculosa latente, por su posible reactivación, son atribuidos a los *baños de sol*, *cura marina* intempestiva, enfermedades comunes de la infancia, fiebres eruptivas, etc. La taquialergia debe relacionarse a nuestro juicio, con los fenómenos paralérgicos.

J) PARALERGIA

KELLER llama "*paralergia*" (pág. 74) a las reacciones del organismo alérgico frente a antígenos no específicos.

Experimentalmente ha podido lograrse la reactivación de focos tuberculosos por la acción de gérmenes distintos al bacilo de Koch. La reactivación de lesiones pulmonares, la aparición de infiltrados nuevos en sujetos tuberculosos, por la influencia de infecciones intercurrentes, pueden considerarse como fenómenos paralérgicos: ICKERT²⁰ ha publicado casos de infiltraciones pulmonares alrededor de focos residuales, a consecuencia de una angina estreptocócica o de una angina de PLAUT - VINCENT.

El autor concluye que está justificado insistir actualmente en que las infiltraciones pulmonares perilesionales, dependen de la acción de agentes no relacionados al bacilo de Koch. Cita, además, en apoyo de su tesis el fenómeno de SHWARTZMAN en tuberculosis: la intradermo reacción a la tuberculina, positiva en el cobayo tuberculoso, se hace más intensa, con reacción hemorrágica, cuando se practica 24 horas después de la inyección tuberculínica, una inyección intravenosa de filtrado de bacilos coli.

Para STAEMMLER y OTTO, (citados por ICKERT¹⁹) los focos tuberculosos, más o menos latentes, serían capaces a su vez de actuar "*paralérgicamente*" sobre el organismo, no por acción di-

(1) LUZZATTO - FEGIZ y RIMINI²⁷, han demostrado que en los cobayos, el aumento del metabolismo basal (por tratamiento con alfa-dinitrofenol), favorece el desarrollo de la infección tuberculosa y acelera su difusión.

recta de los bacilos, sino por la acción sensibilizante de las toxinas y productos del recambio.

La hiperergia coexiste a menudo con una excitabilidad aumentada del sistema nervioso vegetativo, la cual probablemente favorece la producción de reacciones anormales frente a estímulos de distinta naturaleza.

En ese sentido, la escrofulosis podría explicarse como una consecuencia de reacciones paralérgicas y patérgicas, por acción de una infección tuberculosa mínima, sensibilizante, en sujetos diatésicos exudativos.

K) VARIACIONES DE LA ALERGIA Y ALTERACIONES DE LA REABSORCIÓN CUTÁNEA

Es suficientemente conocido el hecho de la atenuación o desaparición de las reacciones tuberculínicas en algunas enfermedades llamadas por ello "*anergizantes*". Se ha interpretado generalmente este fenómeno como un debilitamiento de la inmunidad, de pronóstico desfavorable para la evolución ulterior del proceso tuberculoso. FROMMEL y colab.¹⁶ han demostrado que, en muchos casos de pretendida anergia en sujetos tuberculosos, la falta de reacción tuberculínica, se debe a un aumento del poder de reabsorción de la piel provocada por la enfermedad intercurrente.

Basan su interpretación en los resultados que han obtenido con la prueba de ALDRICH y Mc CLURE. Esta prueba consiste en inyectar por vía intradérmica 0,2 c.c. de solución de cloruro de sodio al 8,5‰; normalmente la bola del edema desaparece en sesenta minutos. Los autores piensan que el tiempo de reabsorción disminuye, precisamente en los procesos acompañados de atenuación o desaparición de la alergia tuberculínica, tales como el sarampión, tifoidea, escarlatina, diabetes, insuficiencia hepática, incubación de pirexias, estado caquético avanzado, etc.

Parece indudable, según los autores, que la noción de factores mecánicos y circulatorios debe sustituir a la de anergia humoral; la pretendida anergia dependería de un aumento del poder de absorción de la piel.

Estudios similares han sido realizados por PILCHER^{31; 32} utilizando como test, la inyección de 0,1 c.c. de una solución de codeína; el autor llega a conclusiones comparables con las de FROMMEL.

5) LA ALERGIA TUBERCULÍNICA EN LA CLÍNICA

A) DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El empleo de las reacciones tuberculínicas con fines diagnósticos ha sido relegado durante largo tiempo a una posición secundaria, pues los clínicos se han basado en el concepto, que hoy reputamos erróneo, de la casi universalidad de la infección tuberculosa en edades tempranas de la vida.

Los estudios anatómo-patológicos de NAEGELI en 1900 revelaron que el 97 % de los adultos muertos en Zurich presentaban lesiones de tuberculosis activas o inactivas. Por otra parte, las investigaciones efectuadas también a principios de este siglo, por medio de las reacciones tuberculínicas, arrojaban cifras altas: MANTOUX y LEMAIRE encontraron hasta el 84 % de niños tuberculino-positivos entre 1 y 15 años.

Debe observarse que tanto los estudios anatómicos como las investigaciones sobre alergia tuberculínica a los cuales hemos hecho referencia, se han efectuado sobre núcleos de población hospitalaria, particularmente expuesta al contagio por sus condiciones económico-sociales.

Las investigaciones epidemiológicas de los últimos años, efectuadas sobre grandes masas de población aparentemente sana, han permitido rectificar el concepto clásico al cual hacemos referencia, al demostrar que es posible, aun en medio de ciudades populosas, encontrar después de la infancia, sujetos anérgicos. Por lo tanto, no es raro observar en la clínica, formas de primo-infección en la pubertad, adolescencia y aun en la edad adulta.

Los estudios epidemiológicos en el Uruguay (5; 7; 36; 45; 46) permiten asegurar que, en Montevideo, la totalidad de la infección revelable por la alergia tuberculínica se alcanza recién a los 30 años. Es evidente que entre los habitantes de la campaña el índice de infección es mucho más bajo.

El índice de tuberculización varía, evidentemente, de acuerdo con múltiples factores, figurando en primer plano las condiciones económico-sociales (1).

(1) Las características regionales en América del Sur pueden estudiarse detalladamente en las publicaciones del Vº Congreso Panamericano de la Tuberculosis.

B) SIGNIFICADO DE LA ANERGIA EN EL DIAGNÓSTICO

Entendemos por anergia la falta total de reacción cutánea a la intradermo-reacción con tuberculina antigua de Koch, a la dilución 1 en 10.

Evidentemente, muchos sujetos adultos “*anérgicos*” a la tuberculina en dicha concentración, presentan una “*alergia latente*” o “*infratuberculínica*” revelable por las características del nódulo de vacunación intradérmica con B. C. G. y por la aparición acelerada de la alergia consecutiva a la vacunación (fenómeno de WILLIS - SAYÉ, (pág. 124).

En realidad, para las exigencias del diagnóstico, en la práctica, es suficiente la investigación de la alergia con la intradermo al 1 en 10, (en caso de negatividad de la cuti y de las intradermo-reacciones al 1 en 1000 y en 1 en 100).

Analizaremos a continuación el significado de la anergia en relación con las modalidades de la tuberculosis - infección y de la tuberculosis-enfermedad.

a) **Anergia e infección.** — Prácticamente, y salvo las excepciones que estudiaremos a continuación, el sujeto anérgico debe considerarse como virgen de infección tuberculosa; los anérgicos deben ser vigilados periódicamente, siendo útil el estudio reiterado de la alergia. En efecto, el “*viraje*” de las reacciones tuberculínicas, hacia la positividad, debe considerarse como una señal de alarma, indicación “*segura*” de infección y “*probable*” de enfermedad; aun en ausencia de toda sintomatología, el “*viraje*” exige el examen radiológico.

Particular significado adquiere la anergia en los sujetos jóvenes que deben actuar en medios contaminados (estudiantes de medicina, enfermeros, etc.) por la posibilidad de adquirir la primo-infección. En estos casos consideramos indicada la Calmetización, como único medio de estimular las resistencias específicas. Uno de nosotros¹² ha propuesto, como medida profiláctica, la prohibición de prestar servicios en hospitales, sanatorios, etc., a todos los sujetos vírgenes de infección tuberculosa.

b) **Lesiones tuberculosas activas con anergia.** — 1º Pueden existir lesiones activas iniciales, con caracteres clínico-radiológi-

cos definidos, y aun con baciloscopia positiva, en sujetos **anérgicos**. La lesión precede al establecimiento de la **alergia**.

El período que transcurre entre la infección de un organismo virgen y el establecimiento de la **alergia cutánea** (*período ante-alérgico* de DEBRÉ) varía desde algunos días a varias **semanas** estando condicionado, entre otras causas, por la intensidad de la infección y la modalidad reactiva dependiente de las **características** constitucionales. En la práctica, cuando se sospeche una **primo-infección** y la **alergia** es negativa deben repetirse las **reacciones** a las cuatro o seis semanas; la **persistencia** de la **anergia** permitirá en dicho plazo excluir, casi con seguridad, la **tuberculosis**.

2º Sin embargo se han señalado, en la literatura, algunos casos de lesiones tuberculosas en actividad con **anergia persistente**; SERVINI⁵⁰ en la Argentina, se ha ocupado extensamente del tema.

Como hemos dicho anteriormente, son numerosos los **factores** no específicos capaces de influir sobre la **alergia cutánea**; ellos deben analizarse con el mayor rigor crítico frente a los **casos** excepcionales de lesiones tuberculosas con **anergia**. Esa misma **excepcionalidad** nos autoriza a afirmar que, prácticamente, la **negatividad** persistente de la prueba de MANTOUX al 1 en 10 permite negar la existencia de infección tuberculosa y sobre todo de **lesión** en actividad.

3º) Cabe otra excepción: la **anergia** en las formas **graves**, terminales de la **tuberculosis** (**granulía**, **meningitis**, etc.), pero en ella el diagnóstico tuberculínico no tiene objeto (ver **anergia** negativa de HAYEK, (pág. 123).

c) **Anergia por desensibilización**. — La **anergia** puede obtenerse artificialmente por el tratamiento tuberculínico (dosis **repetidas** y **crecientes** administradas regularmente por vía **subcutánea** o **intradérmica**).

El tratamiento tuberculínico tuvo su auge en el período inmediato a los descubrimientos de KOCH. En algunos casos de **tuberculosis** que evolucionaron favorablemente se llegó, incluso, a **inyectar** **tuberculina** pura, sin mayores reacciones locales².

El tratamiento de la **tuberculosis pulmonar** por la **tuberculina** ha sido abandonado casi totalmente, pero es indiscutible que

la desensibilización en algunas lesiones oculares y de piel, acompañadas de hiperergia intensa, pueden transformar al sujeto hiperérgico en hipoérgico o anérgico, con mejoría o curación lesional.

La anergia obtenida por este procedimiento es generalmente transitoria y la reaparición de la positividad de las reacciones tuberculínicas puede observarse a las pocas semanas de interrumpir el tratamiento.

d) **Anergia y curación biológica.** — Ver c).

e) **Anergia en el diagnóstico diferencial.** — La comprobación de la anergia puede constituir un elemento fundamental en el diagnóstico; sobre este particular hemos insistido reiteradamente (¹¹, ⁴⁶), llamando la atención sobre el abandono frecuente e injustificado de las pruebas alérgicas en la clínica.

Resumiremos a continuación las circunstancias más frecuentes en las cuales es posible aclarar el diagnóstico por la comprobación de la anergia.

1º) *Procesos febriles.* — La febrícula persistente, sin causa conocida, sobre todo en la pubertad y adolescencia, sugiere siempre la idea de tuberculosis inicial. En esas edades el porcentaje de sujetos vírgenes de infección es relativamente alto; por lo tanto la investigación de la alergia se justifica y el resultado negativo es un argumento terminante para eliminar la idea de la existencia de un proceso tuberculoso. Cuando existe fiebre alta, estado toxiinfeccioso marcado, puede plantearse el diagnóstico entre fiebre tifoidea y tifobacilosis: la primera, lo mismo que las septicemias de cualquier origen, va acompañada de hipoergia o anergia; la tifobacilosis, según nuestra experiencia, coincide con hiperergia. (Al contrario, como ya hemos dicho, las formas terminales (granulía, meningitis) son acompañadas por anergia).

2º) *Procesos del aparato respiratorio:* La tuberculosis puede tener un comienzo clínico agudo, similar al de los procesos pulmonares o pleuropulmonares no tuberculosos. La verificación reiterada del estado anérgico, constituye un argumento serio en favor del proceso no bacilar.

Las bronquiectasias, las secuelas de quistes hidáticos vomí-

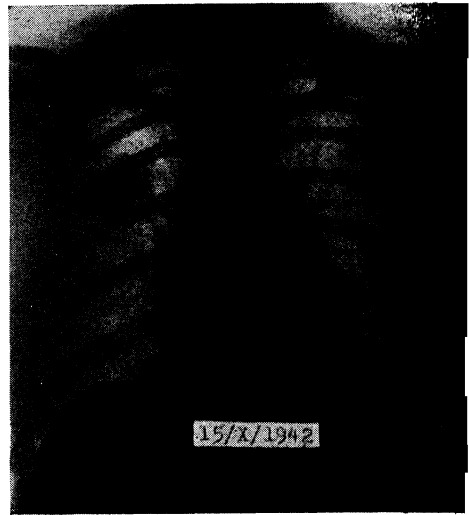
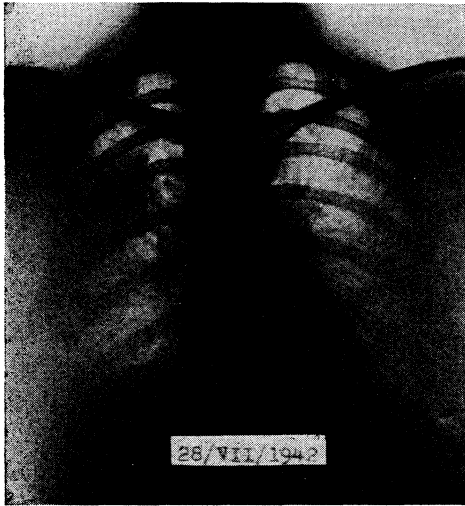
cados y otros procesos pulmonares pueden manifestarse con cuadros clínicos que simulan la tuberculosis (tos frecuente, expectoración hemoptoica); en estos casos, y sobre todo en sujetos que viven en campaña, se impone el estudio alérgico que puede arrojar resultados definitivos al permitir excluir la enfermedad tuberculosa en caso de anergia o hipoergia.

El caso clínico que resumimos es demostrativo de lo anteriormente expuesto:

O. D., 24 años, sexo femenino. En Junio de 1942 en perfecto bienestar apareció una abundante hemoptisis que duró varios días. La radiografía

RAD. 1.

RAD. 2.



(Nº 1) practicada en fecha 28/7/42 muestra un velo de ambas bases pulmonares y una imagen más densa de contornos borrosos en el tercio medio del pulmón derecho. El estudio de la alergia tuberculínica practicado con la prueba de MANTOUX acusó negatividad hasta la dilución al 1 en 100; la prueba con la dilución al 1 en 10' fué dudosa. Este hecho nos hizo rechazar la posibilidad de una lesión tuberculosa.

Se mantuvo la enferma en reposo y la radiografía (Nº 2) practicada en fecha 15/10/42 demostró la desaparición de las imágenes basales y una mayor evidencia de la sombra que existía en el tercio medio del pulmón derecho, sombra que se atribuyó a un quiste hidático. Este diagnóstico ha sido confirmado por la intervención quirúrgica.

3º) *Imágenes radiológicas anormales.* — El auge del procedimiento de ABREU, aplicado a grandes masas de población su-

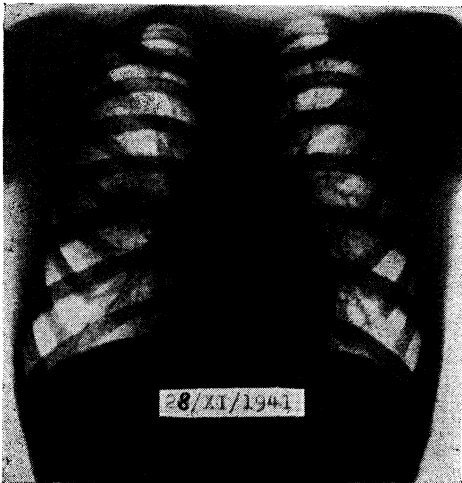
puesta sana, permite comprobar con frecuencia insospechada, imágenes radiológicas anormales: aumento de la imagen hilio-mediastínica, induraciones difusas o localizadas, pseudo-infiltrados con localización predominantemente basal, etc.

En todos estos casos las pruebas tuberculínicas negativas aclaran suficientemente el diagnóstico.

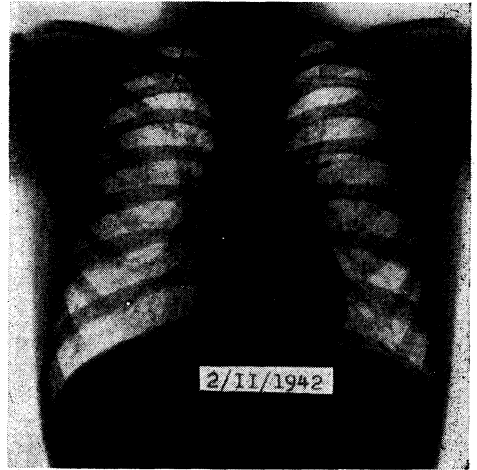
Exponemos otro caso clínico que confirma lo antedicho:

K. J., 11 años, sexo masculino. La primera radiografía (N° 3) ha sido obtenida en fecha 28/11/41 durante el examen sistemático de escolares en

RAD. 3.



RAD. 4.



Montevideo; en ella se observa una imagen hilar derecha amplia y una imagen redondeada a bordes bastante netos en el tercio medio del pulmón derecho. Podría ser éste el cuadro radiológico típico de una primo-infección tuberculosa en su fase bipolar.

En el momento de la radiografía el niño presentaba coriza y tos sin signos de auscultación.

El estudio de la alergia tuberculínica acusa negatividad de la intradermo-reacción al 1 en 10.

La segunda radiografía (N° 4), obtenida en fecha 2/2/42, muestra una imagen pulmonar normal; el niño continúa anérgico.

4°) *Adenopatías.* — Cuando son tuberculosas, la hiperer-gia es la regla.

En la enfermedad de HOGDKIN, lo mismo que en la de BOECK-SCHUERMANN y en la fiebre ganglionar de PFEIFFER, la anergia

es frecuente; la comprobamos recientemente en una joven con voluminosa adenopatía hiliar bilateral presentando además un complejo primario calcificado.

5º) *Procesos oculares*: Sobre todo en los niños, la conjuntivitis flictenular debe estudiarse detenidamente en su relación posible con la tuberculosis de primo-infección. La anergia permite rechazar el diagnóstico de tuberculosis, pues en los casos de etiología bacilar la hiperergia es la regla.

6º) *Procesos cutáneos*. — En casos de lupus, eritema nudoso, ulceraciones a evolución tórpida, etc., la anergia tiene el mismo significado que en los ejemplos anteriormente citados: cuando la infección tuberculosa es responsable del proceso, en la casi totalidad de los casos se encuentra hiperergia intensa.

C) SIGNIFICADO DE LAS REACCIONES POSITIVAS EN EL DIAGNÓSTICO

a) *En el niño*. — En el 1º y 2º año de la vida, la comprobación de una alergia positiva debe interpretarse lógicamente como un signo de infección reciente, siendo ineludible la indicación del examen clínico y radiológico y la investigación de la fuente infectante en el medio familiar.

No debe omitirse en la pesquisa del foco el estudio del género de alimentación, dada la frecuencia de la infección por bacilos bovinos en los niños que beben leche cruda.

Es menester tener en cuenta, además, la posibilidad de la existencia de alergia tuberculínica conferida por el B. C. G. Este tipo de alergia tiene como características propias la de ser atenuada y transitoria; a menudo exige la intradermo al 1 en 100 o al 1 en 10 para ponerse de manifiesto. Cuando en un niño calmetizado la cutirreacción es intensamente positiva, debe sospecharse siempre la presencia del bacilo de KOCH y, por lo tanto, se impone el examen radiográfico y el estudio detenido del medio familiar.

b) *En el adulto*. — Para la mayor parte de los autores la alergia positiva en el adulto constituye únicamente un signo de infección, sin mayor importancia en el diagnóstico y pronóstico salvo los casos de viraje: en esta emergencia, son aplicables las

indicaciones relativas al niño (examen radiográfico, etc.). Sin embargo, cuando se determina cuantitativamente el grado de sensibilidad tuberculínica y, sobre todo, cuando dicha determinación se realiza periódicamente permitiendo así obtener la evolución de la sensibilidad (representable en forma gráfica) pueden obtenerse datos de indudable valor para aclarar el diagnóstico. Recientemente GARBINO con uno de nosotros ¹⁴ ha insistido sobre el valor de la determinación del umbral de la sensibilidad tuberculínica en oftalmología.

La hipersensibilidad comprobada en los procesos oculares de etiología dudosa habla en favor de la etiología bacilar y esta etiología se hace mucho más verosímil, casi con caracteres de certeza, cuando las exacerbaciones del proceso en estudio coinciden con aumento de la sensibilidad y, a la inversa, cuando la regresión coincide con un descenso de la misma. Esto no prueba evidentemente que la oftalmopatía represente un proceso anatomo-patológico tuberculoso, pero sí, que la hipersensibilidad alérgica tuberculosa desempeña un papel fundamental en su mecanismo patogénico; lo que hace aconsejable el tratamiento de desensibilización (ver gráficas 2 y 3, pág. 142).

Nuestra experiencia nos permite pensar análogamente en lo que se refiere a procesos patológicos de la piel en los cuales la etiología bacilar, sospechada por la clínica, encuentra a menudo su confirmación por la determinación del umbral de la sensibilidad (positividad con la intradermo en diluciones de 1 en cien mil millones y aun superiores).

D) SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LA ALERGIA

No existe acuerdo total entre los numerosos autores que han dedicado preferente atención al estudio de la alergia, sobre el valor pronóstico de las reacciones tuberculínicas. No compartimos la opinión de quienes niegan valor a dichas reacciones, creyendo, por el contrario, que el conocimiento exacto del umbral de sensibilidad tuberculínica constituye un elemento importante capaz de contribuir en forma eficiente a fundamentar un pronóstico correcto, complementando los otros elementos de juicio, clínico-radiológicos, de laboratorio, etc., sobre cuya importancia es obvio insistir.

Un alto grado de sensibilidad tuberculínica (reacciones intradérmicas positivas con diluciones superiores al 1 en 100.000) debe interpretarse como un estado desfavorable para la evolución del proceso tuberculoso. La misma extrema hipersensibilidad a los productos del metabolismo del bacilo, que se exterioriza en las pruebas tuberculínicas, puede favorecer — al nivel de los órganos profundos — la producción de exacerbaciones lesionales en ocasión de una reinfección (endógena) o de una superinfección (exógena).

En apoyo de estas consideraciones, pueden aducirse pruebas de orden experimental y de orden clínico.

a) **Pruebas experimentales.** — WILSON y colaboradores⁵⁶ han comparado la gravedad y modalidad evolutiva de las lesiones tuberculosas en cobayos hiperérgicos (hiperergia obtenida por inoculación previa de bacilos de Koch muertos), con las de un lote similar de cobayos desensibilizados por inyecciones repetidas de tuberculina. Concluyen que la sobrevida de los animales es inversamente proporcional al grado de sensibilidad alérgica: la extensión y caseificación de las lesiones es mayor en los cobayos hiperérgicos.

Hemos referido antes (pág. 122) los experimentos de BIRKHAUG, demostrativos de que la abolición de la hipersensibilidad favorece evidentemente los fenómenos inmunitarios.

b) **Comprobaciones clínicas.** — SAENZ⁴⁰, que ha realizado importantes estudios referentes a la alergia tuberculínica, dice: “la comprobación de una sensibilidad tuberculínica indefinidamente persistente en una persona clínicamente sana y no expuesta a reinfecciones es de mal pronóstico, porque traduce la ineptitud de esta persona para esterilizar las lesiones latentes”. A continuación expresa que la negativación de las reacciones tuberculínicas en personas expuestas al contagio es de buen pronóstico, pues revela la aptitud del organismo para desembarazarse de los bacilos que penetran en el mismo.

KRAUSE²³ observa cierto grado de paralelismo entre la curva de sensibilidad tuberculínica y la progresión o regresión de la infección. PARETZKY³⁰ ha estudiado detenidamente la evolución de la alergia en 80 sujetos en los cuales ha analizado el signifi-

cado de la declinación o extinción de las reacciones tuberculínicas y de la reaparición de las mismas. Cita casos de desaparición de la hipersensibilidad cutánea coincidiendo con retroceso de la infección, presumiblemente por la acción de las fuerzas inmunitarias sobre la infección.

El hecho de que la sensibilidad tuberculínica evoluciona a veces en forma similar en los miembros de una misma familia constituye para el autor una demostración de la intervención de los factores hereditarios en la inmunidad; tales factores, a nuestro entender, deben ser tenidos en cuenta en el pronóstico.

JOHNSTON y colaboradores ²¹ han estudiado en la tuberculosis infantil las variaciones de la sensibilidad tuberculínica en relación con la evolución de la primo-infección. La curva de la sensibilidad alcanza su punto más elevado siguiendo la reabsorción de las lesiones parenquimatosas, correspondiendo con el máximo de inflamación de los ganglios y declinando después con la disminución de esta última y la calcificación consecutiva.

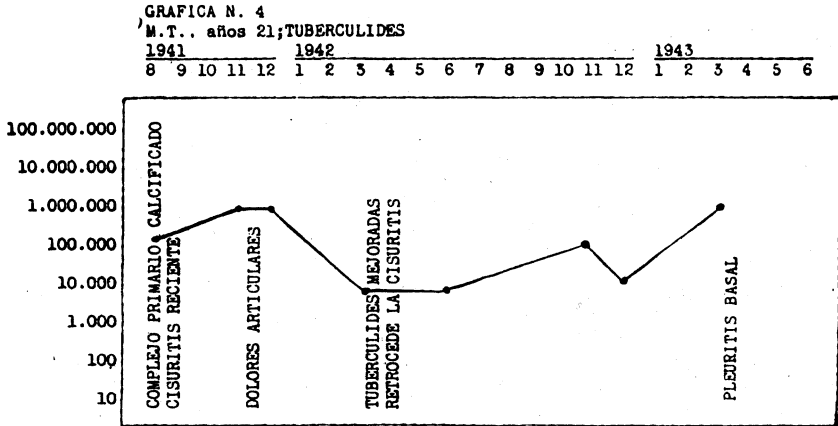
Hemos citado hasta ahora opiniones coincidentes, pero debemos aclarar que ellas no son aceptadas unánimemente: STEWART ⁵² estudiando en niños de 9 a 17 años la intensidad de las reacciones, no encuentra relación exacta entre dicha intensidad y el tipo clínico del proceso.

SIMON y REDEKER ⁵¹ señalan reiteradamente los múltiples factores que influyen sobre la sensibilidad cutánea a la tuberculina (pubertad, menstruación, estado constitucional, etc.) y no creen que la determinación cuantitativa de la sensibilidad signifique un aporte útil para el pronóstico.

Nosotros creemos que una sola determinación del umbral de sensibilidad tiene un valor pronóstico muy relativo; sin embargo todo induce a suponer que la *hipoergia* (cutireacción positiva débil, o alergia solo revelable por la tuberculina intradérmica al 1 en 100 o al 1 en 10) coincide a menudo con un cierto grado de inmunidad (pronóstico favorable). La *hiperergia* (reacciones positivas con diluciones superiores al 1 en 100.000) debe considerarse como un testigo de la exagerada reactividad tisular a los productos bacilares, perjudicial para la evolución de los procesos, en particular los pulmonares.

El máximo valor pronóstico sólo puede obtenerse del estudio

En estas últimas gráficas existe coincidencia evidente entre los empujes lesionales y el aumento de la sensibilidad.

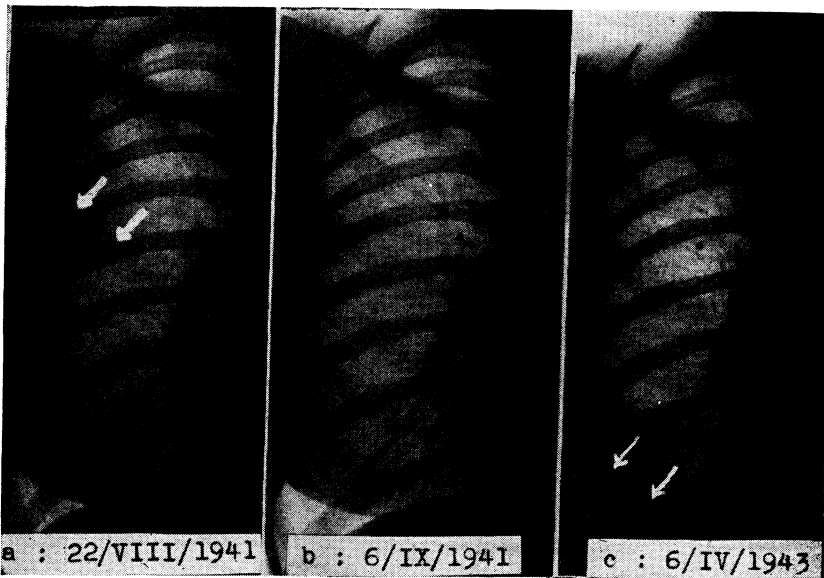


GRÁFICA N° 4. — Mujer de 21 años. Vive en medio contaminado. En agosto de 1941 el Dr. HALTY comprueba tuberculides en ambas piernas.

RAD. 6a.

RAD. 6b.

RAD. 6c.



La radiografía mostró un complejo primario residual con cisuritis (Rad. 6a). Umbral: 1 en 100.000.

En Noviembre y Diciembre del 41, dolores articulares de tipo reuma-

toido, de probable origen bacilar, que coinciden con una elevación de la gráfica. El descenso posterior de la gráfica coincide con la mejoría clínico-radiológica (Rad. 6b).

En Marzo 43, nuevo empuje (pleuritis basal, Rad. 6c) coincidiendo con una elevación neta del umbral de sensibilidad.

En resumen: La hipoergia debe generalmente considerarse como un estado favorable por su coincidencia con cierto grado de inmunidad relativa; la hiperergia como un estado desfavorable para el pronóstico.

En cuanto a la evolución de la sensibilidad, debemos considerar, también en líneas generales, como favorable para el pronóstico el descenso sostenido de la misma; en cambio, el ascenso más o menos brusco, acompañado o no de signos clínico-radiológicos, debe interpretarse como la expresión de una hiperreactividad del organismo, de pronóstico desfavorable para la evolución del proceso.

Sumario

El clásico experimento fundamental de Koch exhibe un cambio de reacción del cobayo tuberculoso. El animal tuberculizado reacciona también de manera muy particular a la tuberculina, agente éste que es inocuo, prácticamente, para un organismo normal.

Enumeramos las tuberculinas más empleadas en nuestro medio (tuberculina antigua y tipos purificados) y describimos las técnicas habituales de la investigación de la alergia cutánea a la tuberculina en el hombre.

En múltiples circunstancias clínicas, es importante definir el “umbral de sensibilidad tuberculínica” y estudiar su evolución a lo largo del tiempo.

El problema de la posible relación entre alergia e inmunidad en la tuberculosis es complejo y ha sido encarado de diversa manera por los distintos autores; en la práctica puede admitirse que la hipergia coexiste a menudo con cierto grado de inmunidad o resistencia.

Tanto la experimentación como la observación clínica, muestran que, consecutivamente a la primoinfección, la alergia tuberculínica, después de haber alcanzado un cierto máximo de intensidad decrece habitualmente en forma progresiva, hasta anularse, coincidiendo esto con la curación o recuperación del estado normal (“anergia positiva” de HAYEK).

Una vez extinguida la sensibilidad tuberculínica, la reinfección del cobayo con bacilo de Koch (o la reinoculación del B.C.G. en el hombre) puede exteriorizar un estado particular de reactividad o “alergia latente”, que se caracteriza por reaparición rápida de la alergia, la que en corto período alcanza grados intensos (fenómeno de WILLIS-SAYÉ).

La conocida doctrina de RANKE y la noción de “brote tuberculoso” (SIMON y REDEKER) son consideradas brevemente; se examina, asimismo, la influencia de diversos factores no específicos sobre la alergia tuberculínica.

En las páginas finales exponemos más detenidamente la importancia que presenta para la práctica clínica, la correcta investigación e interpretación de la alergia tuberculínica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) AYMAN (D.). — The intracutaneous quantitative tuberculin test in the diagnosis of active tuberculosis. — Journ. Am. Med. Ass., 1934, **103**, 154.
- 2) BANDELIER (B.) et ROEPKE (O.). — Diagnostic et traitement spécifique de la tuberculose. — Trad. francesa, París, 1911.
- 3) BIRKHAUG (G.). — Allergy and immunity in experimental tuberculosis. Act. Tub. Scandiv., 1937, **11**, 25; 1939, **13**, 163 y 221.
- 4) CAEIRO (A.). — Investigación de la alergia por las reacciones tuberculínicas. — VII Curso de Perfeccionamiento de Fisiología, Córdoba, R. A., 1939.
- 5) CAIMI (R.), BRUGNINI (H.), SAYAGUES (C.), PIAGGIO BLANCO (R.). Citados por SAYE⁴⁵.
- 6) CALMETTE (A.). — L'infection bacillaire et la tuberculose. — Ed. Masson, París, 1922.
- 7) CANTONNET (P.), H. SCHNEEBERGER (E.) y NEGRO (R.). — Estudio alérgico tuberculínico realizado en 14.000 niños. — Rev. de la Tub. del Uruguay, 1940, **9**, 12.
- 8) COULAUD (E.). — La valeur des reactions tuberculínicas negatives. — Revue de la Tub., 1936, **2**, 1185.
- 9) COURMONT (P.) y GARDERE (H.). — La phénomène de tachyallergie et la tuberculose. — Revue de la Tub., 1938, **8**, 956.
- 10) COURMONT (P.), GARDERE (H.) et LE VAN (N.). — Les evolutions tuberculeuses consécutives aux injections de sérum. — Journ. de Med. de Lyon, oct. 1934, 679-688.
- 11) FIERRO VIGNOLI (M.). — Investigación clínica sobre alergia tuberculínica. — Rev. de la Tub. del Uruguay, 1943, **11**, 188.
- 12) FIERRO VIGNOLI (M.). — La tuberculosis en el personal hospitalario. Com. a la Soc. de Fisiología del Uruguay. Nov. 1943. (En prensa).
- 13) FIERRO VIGNOLI (M.), ECHEVARRIA (J.), PEREZ FONTANA (M.) y ALAGGIA (J. B.). — Catastro radiofotográfico y tuberculínico en Carmelo y Nueva Palmira. — Rev. de la Tub. del Uruguay, 1943, **10**, 463.
- 14) FIERRO VIGNOLI (M.) y GARBINO (C.). — Informe previo sobre la alergia tuberculínica en oftalmología. — Archivos Argentinos de Oftalmología, 1944. (En prensa).
- 15) FROMMEL (E.), HERCHBERG (A.) et TROTTEY (A.). — Tuberculine et tyroide. — Revue de la Tub., 1935, **1**, 399.
- 16) FROMMEL (E.), SIERRO (A.) et BACHMANN (W.). — Anergie no spécifique a la tuberculine. — Presse Medical, 1933, N° 61, pág. 1218.
- 17) FURCOLOW (M.), HEWEL (B.), NELSON (W.). — Quantitative studies of tuberculin reaction. — Am. Rev. of Tuberculosis, 1942, **45**, 504.
- 18) GOMEZ (F.) y EPIFANIO (C.). — Debilitamiento cíclico de la sensibilidad tuberculínica. — Hoja Fisiológica, 1942, **2**, 269.
- 19) ICKERT (F.). — Alergia y Tuberculosis. — Ed. Pegaso, Madrid, 1942; p. 31.
- 20) ICKERT (F.). — El reinfecto exógeno y la superinfección en tuberculosis. — Ed. Morata, Madrid, 1942.
- 21) JOHNSTON (S. A.), HOWARD (P. J.) and MARONEY (A.). — Quantitative study of the tuberculin reaction in childhood tuberculosis. — Am. Rev. of Tub., 1934, **29**, 652.
- 22) KAHN (R.). — Tissues Immunity — Ed. Thomas, 1936.
- 23) KRAUSE (A. K.). — The significance of allergy in tuberculosis. — 17 th. Annual Meeting Nat. Tub. Ass., 1921, pág. 348.
- 24) LANGE (B.) y LYDTIN . — Experimentelle Untersuchungen usw. — Zbl. Hyg., 1929, **209**, 110-112.
- 25) LEWIS (T.). — The blood vessels of the human skin and their responses. Ed. Shaw and Sons, London 1927.
- 26) LICHTENSTEIN (M. R.). — Quantitative test on 944 tuberculous adults with T. P. T. — Am. Rev. of Tub., 1934, **30**, 215.
- 27) LUZZATTO-FEGIZ (G.) y RIMINI (R.). — Ricerche sul decorso della tubercolosi sperimentale melle cavie trattate con alfa-dinitrofenolo. Lotta contro la Tuberculosis. 1936. Anno VII, N° 11.
- 28) MOLINA (R.). — Alergia, Anat. Patol., Importancia Clínica. — VI Cong. Nac. de Medic. Córdoba, 1938. Tomo VI, 222.
- 29) MORO y DOGANOFF. — Citados por BANDELIER y ROEPKE².
- 30) PARETZKY (M.). — Disappearance of specific skin hypersensitiveness in tuberculosis. — Am. Rev. of Tub., 1936, **33**, 371.
- 31) PILCHER (J. D.). — Local skin reactions in measles and scarlet fever in relation to the intrac. tuberc. react. — Am. Rev. of Tub., 1935, **31**, 568.

- 32) PILCHER (J. D.). — Disminution in the circulation of the skin a factor in decreasing the cutaneous tuberculin reaction. — *Am. Rev. of Tub.*, 1930, **21**, 669.
 - 33) PIRQUET (C.). — Allergie. — *Muench. Med. Wschr.*, 1906.
 - 34) PIRQUET (C.). — Die Allergieprobe zur Diagnose der Tuberk. im Kindersalter. — *Dtsch. Med. Wschr.*, Nº 28, 1907.
 - 35) PLATONOV (G.). — Le role des hormones dans l'allergie — *Revue de la Tub.*, 1935, **1**, 797.
 - 36) PURRIEL (P.), PIAGGIO (A.) y CALDEIRO (J.) — Índice de tuberculización del Uruguay. — Vº Congreso Panamericano de la tuberculosis. Buenos Aires, 1940.
 - 37) RAIMONDI (A.) y PALACIO (J.). — Vº Congreso Panamericano de la Tuberculosis. — Buenos Aires, 1940.
 - 38) RICH (A. R.), JENNINGS (F. B.) Jr. and DOWNING (L. M.). — Persistence of immunity after the abolition of allergy by desensitization. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1933, **53**, 172.
 - 39) ROEMER y JOSEPH (citados por ICKERT). — *Beitz. Klin. Tuberc.*, 1909, **14**, N. 1.
 - 40) SAENZ (A.). — Investigaciones experimentales sobre la tuberculosis. — Ed. Rosgal, Montevideo 1943.
 - 41) SAENZ (A.) y CANETTI (C.). — Il y a-t-il acceleration de la reaparition de l'allergie chez le cobaye reinfecté après desensibilization spontanée? — *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **133**, 352.
 - 42) SARNO (A.), ARTAGAVEITIA (A.), SCIUTO (J. A.) y CANTONNET (P.) Comentaríos sugeridos del estudio de grupos de personas con reacciones negativas a la tuberculina. — *Rev. de la Tub. del Urug.*, 1940, **9**, 421.
 - 43) SAYE (L.). — La tuberculose pulmonaire chez les sujets apparemment sains et la vaccination antituberculeuse. — Ed. Masson. París, 1938.
 - 44) SAYE (L.). — Curso de perfeccionamiento de Tisiología. Buenos Aires, 1940.
 - 45) SAYE (L.). — Doctrina y práctica de la profilaxis de la tuberculosis. — *Anales del Ministerio de Salud Pública*, Montevideo, 1939.
 - 46) SAYE (L.), FIERRO VIGNOLI (M.), BRUGNINI (H.), CAIMI (A. R.), MOURIGAN (H.) y REBOSIO (H.). — Resultados obtenidos con el parche tuberculínico. — *Rev. de la Tub. del Uruguay*, 1940, **9**, 393.
 - 47) SCHUERMANN (Z.). — Frage der Gesetzmaessigkeit im Abauf der Tbk. unter bés. Beruecksichtigung d. Lehre Rankes. — *Beitr. Path. Anat.*, 1928, **81**, 568; und 1930, **83**, 551.
 - 48) SEIBERT (F.). — The isolation and properties of the purified protein derivate of tuberculin. — *Amer. Rev. of Tub.*, 1934, **30**, 727.
 - 49) SEIBERT (F.). — The history of development of purified protein derivate. — *Am. Rev. of Tub.*, 1941, **44**, 1.
 - 50) SERVINI (P.). — Anomalías cutáneas de la alergia tuberculosa — Ed. Ateneo, Buenos Aires, 1940.
 - 51) SIMON (G.) y REDEKER (F.). — *Manual Práctico de Tub. Infantil.* — Ed. Morata, Madrid, 1942.
 - 52) STEWART (C.). — *Journal Med. Am. Ped. Asscc.*, July, 1934.
 - 53) URBACH (E.) and GOTTLIEB (P.). — Allergy and Immunity. — *Am. Rev. of Tub.*, 1941, **44**, 298.
 - 54) URQUIJO (C.). — Un gran progreso en el conocimiento de la alergia tuberculosa: El fenómeno de WILLIS-SAYE. — *Semana Médica Argentina*, Nº 21, 1941.
 - 55) WILLIS (H. S.). — Studies on immunity to tuberculosis. — *Am. Rev. of Tub.*, 1928, **17**, 240.
 - 56) WILSON (G. S.), SCHWABACHER and MAIER (I.). — The effect of the desensitization of tuberculous Guinea pigs. — *J. Path. Bach.* I, 1940, **50**, 89.
-

Alergia física

P. Rivero Arrarte

1) Definición

Frente a la acción de los más diversos agentes físicos, se ha comprobado desde hace mucho tiempo, que en determinados organismos aquellos agentes provocan reacciones distintas de las que aparecen en los organismos normales (manifestaciones de *hipersensibilidad*; pág. 45).

Estas reacciones exageradas presentan notables analogías con las manifestaciones de hipersensibilidad frente a los agentes materiales, que constituyen la *alergia*; en especial el tipo y el aspecto de las *reacciones cutáneas*, pueden ser idénticas a las que se observan en los casos de alergia (ver liberación de histamina y la triple respuesta de Lewis en pág. 75).

Fué en virtud de estas analogías llamativas, que DUKE^{23*} consideró justificado reunir a este conjunto de hechos de observación clínica, bajo la denominación genérica de "*alergia física*", aunque en ese momento no fuera todavía posible sustanciar la identidad de su mecanismo patogénico, con el de la alergia a los agentes materiales. Y aun hoy quedan por aclarar ciertos aspectos referentes a esta supuesta identidad.

A pesar de estas dudas respecto de la *patogenia íntima* de los fenómenos de hipersensibilidad física, permanece en pie el valor asignado por DUKE a este conjunto de hechos clínicos, frente a los cuales el médico dispone de métodos de diagnóstico y terapéuticos perfectamente definidos, que han sido motivo de ulterior estudio y perfeccionamiento.

II) Historia

Desde fines del siglo pasado se han relatado casos de hipersensibilidad frente a los agentes físicos. Los primeros casos citados corresponden a la acción del frío (sea bajo la forma de acción externa del aire, agua u objetos fríos o por la ingestión de bebidas frías). Esta “*alergia al frío*” fué considerada como la más frecuente de las alergias físicas y aun hoy sigue ocupando ese lugar.

Posteriormente se sucedieron diversas observaciones de hipersensibilidad a otros agentes físicos; el mayor contingente corresponde a DUKE y a URBACH. Fué DUKE quien reunió todas estas observaciones conexas, sentando las bases del concepto clínico de la alergia física, quien indicó además las primeras técnicas para el diagnóstico y el tratamiento de aquellos casos.

Se incluyeron después como agentes físicos responsables, además del frío, la luz y a las irritaciones mecánicas; últimamente se han agregado otros agentes físicos, algunos naturales y otros creados por el hombre, y también se inició el estudio de la posible intervención de los agentes meteorológicos.

En el momento actual se considera cada vez con más frecuencia en la clínica, la intervención de los agentes físicos, como provocadores de manifestaciones de hipersensibilidad.

III) Etiología

Aunque quizá no con una magnitud tan amplia como en el caso de otras manifestaciones alérgicas y especialmente las que integran el grupo *atópico* (pág. 56), también parece evidente en la alergia física, la intervención de la herencia y sobre todo de los factores constitucionales.

El *sexo* no tiene influencia definida, y en cuanto a la *edad*, es más frecuente en los adultos que en los jóvenes, siendo rara en las edades extremas: niñez y ancianidad.

Las costumbres y circunstancias propias de la vida civilizada moderna, hacen que las personas que viven en las grandes ciudades estén más expuestas a padecer la alergia física, que las que viven en el campo sometidas a una vida ruda y natural.

Así p. ej. los métodos modernos de calefacción y refrigera-

ción, crean un clima artificial que embota el sistema regulador térmico del organismo. Algo semejante pasa con la luz solar; la vida diurna bajo techo sustrae la piel a la acción del sol, para favorecer después la aparición de fenómenos de hipersensibilidad reaccional. Por otra parte, las ropas y el calzado, las camas y los asientos suaves y blandos, embotan las sensaciones y reflejos de presión y roce. Cuando en tales condiciones estos agentes físicos impresionan desusadamente a un organismo inestable, éste reacciona con *fenómenos de hipersensibilidad*.

La *piel* constituye un órgano de características especiales. Con las mucosas integra la barrera natural (envoltura cutáneo-mucosa), que separa y protege al organismo del mundo exterior, y es la porción de dicha envoltura que está más directamente expuesta a la acción de los agentes físicos de diversa naturaleza. Estos a su vez, constituyen estímulos normales de las funciones propias de la piel. Como órgano, debe recordarse que en su conjunto, *la piel duplica aproximadamente el peso del hígado*; además desempeña importantes funciones inmunitarias.

Los agentes físicos que actuando sobre la piel (y accesoriamente también sobre las mucosas), son capaces de provocar las reacciones de hipersensibilidad que constituyen la alergia física, son los llamados *alérgenos físicos*.

Alérgenos físicos. — Se consideran *alérgenos físicos* (véase el concepto de alérgeno en pág. 47), a los agentes físicos naturales en primer término, pero además también a los agentes físicos cada vez más numerosos, que han sido creados o aislados por el hombre.

Estos agentes físicos actúan sobre el organismo humano por emisión y transmisión de energía. Las características de tal energía y su acción y penetración en el organismo, están supeditadas a dos condiciones fundamentales: su *calidad* y su *intensidad*. Para el caso habitual de los agentes físicos vibratorios u oscilantes, aquéllas están subordinadas a su vez respectivamente, sobre todo a la frecuencia y a la amplitud de la onda que corresponde a dichos agentes físicos.

En una tentativa de generalización, puede aceptarse que la casi totalidad de los agentes físicos tienen una acción biológica particular, relacionada con su longitud de onda y por lo tanto

con la frecuencia que les es propia. Por este motivo creemos justificado dividir a los agentes físicos de acuerdo con estas características que le dan su sello fisio-patológico, separándolos primeramente en dos grandes grupos: los *agentes mecánicos* que corresponden a los que generan presión o movimiento, y los *radiantes* o *termo-foto-eléctricos* (electromagnéticos). Conviene por el momento separar en un tercer grupo a los *agentes meteorológicos*. Los dos grupos primeros pueden a su vez ser sistematizados, con fines prácticos y objetivos, en dos escalas o espectros que van cada uno de ellos, desde la frecuencia cero hasta las más altas: el espectro kinésico y el clásico espectro electromagnético (Tabla I).

Iniciamos el *espectro kinésico* con la *presión*, que no posee frecuencia determinada y a la cual, dentro del concepto ya expresado, conviene asignarle la frecuencia 0. Su acción está subordinada a su intensidad, extensión y tiempo de aplicación. Vienen luego los *roces lentos*, y a continuación los roces de frecuencia progresivamente mayor. Cuando éstos alcanzan una frecuencia de 8 por segundo, ya se perciben como *vibración*, ocupando este tipo de vibraciones una gama de dos octavas (1).

A la frecuencia de 32 por segundo, ya se percibe la vibración como sonido muy grave y de aquí en adelante los *sonidos* ocupan prácticamente 8 octavas del espectro kinésico, es decir hasta la octava comprendida entre 9192 y 18,384, que representan los sonidos audibles más agudos.

En las octavas siguientes comienzan ya los *ultrasonidos* de frecuencias bajas, que se continúan hasta el infinito. Los *ultrasonidos* obtenidos y registrados hasta ahora, alcanzan frecuencias de millones por segundo. Con esto queda completada la enumeración de los agentes físicos actualmente conocidos de nuestro espectro kinésico.

El *espectro electromagnético* comienza por la *electricidad galvánica*, que por ser unidireccional no presenta frecuencias, excepto la fluctuación propia de su tiempo de aplicación. Esto establece un paralelo con el espectro kinésico, y se desarrolla en forma similar a éste, como lo podemos apreciar comparando ambas escalas de la tabla 1.

(1) Dado que una octava representa el intervalo existente entre dos frecuencias, de las que una es el doble de la otra, las vibraciones ocupan las octavas comprendidas entre las frecuencias 8 y 32 (infrasonidos).

TABLA 1

AGENTES FÍSICOS

		Frecuencias	Longitud de onda (1)
Agentes kinésicos	presión	0	
		1	
	roces	2	
		4	
	vibraciones	8	m.
		16	
	sonidos	32	
		64	
		128	
		256	
		512	dm.
		1024	
		2048	
		4096	
		8192	cm.
		16384	
	32768		
	65536		
	131072	mm.	
	262144		
	524288		
	1048576		
Agentes Electro - Magnéticos	galvánica	0	--
	alterna	50	Kms.
	farádica	10^3	Kms.
	alta frecuencia	3.10^3 a 3.10^7	100 Kms. a 10 m.
	ondas cortas	3.10^8	10 m. a 1 m.
	ondas ultracortas	3.10^8 a 3.10^{10}	1 m. a 10 mm.
	radiación infrarroja	3.10^{11} a 3.10^{14}	1 mm. a 1μ
	luz	4.10^{14} a 9.10^{14}	$770 m\mu$ a $350 m\mu$
	ultravioleta	9.10^{14} a 3.10^{15}	$350 m\mu$ a $5 m\mu$
	rayos Roentgen	10^{16} a 10^{19}	$10 m\mu$ a $10 \mu\mu$
	rayos gama	10^{20}	$1 \mu\mu$
	rayos ultragama	10^{20} a 10^{22}	$1 \mu\mu$ a $0.01 \mu\mu$
rayos cósmicos	$> 10^{22}$	$< 0.01 \mu\mu$	
Agentes Meteoro- lógicos	presión atmosférica		
	humedad		
	viento		
	potencial eléctrico		
	temperatura		
	luminosidad		
	radiación ultravioleta		
	polaridad (iónica)		
	ionización		
	factor biotrópico (eléctrico)?		

(1) 1 mm. = 10^{-3} m.
 1 μ = 10^{-6} m.
 1 m μ = 10^{-9} m. = 10 Å .
 1 Å = 10^{-10} m.
 1 $\mu\mu$ = 10^{-12} m.

Sigue en el espectro electromagnético, la *corriente alterna*, de la cual constituye un ejemplo la corriente eléctrica de la red urbana, que en nuestro medio tiene una frecuencia de 50 por segundo.

A continuación vienen *corrientes eléctricas con frecuencias progresivamente mayores* y que son: farádica, alta frecuencia, ondas largas, ondas cortas, ultracortas y microondas. En éstas últimas la frecuencia llega a cientos de millones de oscilaciones por segundo.

Después de una pequeña gama aun desconocida, se sitúan los *rayos infrarrojos* con su acción térmica, y luego el *espectro visible* que ocupa una octava solamente y que se continúa con los *rayos ultravioletas o actínicos*.

Vienen luego con frecuencias crecientes, los *rayos límite* (Grenz - Rays); los *rayos Roentgen*, los *rayos gama* del radio, y finaliza la parte hasta ahora conocida del espectro electromagnético con los *rayos ultragama* y los *rayos cósmicos*. La frecuencia de estos últimos llega a cifras muy grandes.

IV) Patogenia

A) MECANISMO ALÉRGICO PROPIAMENTE DICHO

En la consideración de la *patogenia* de la hipersensibilidad a los agentes físicos, se plantea desde el primer momento un problema fundamental: ¿puede admitirse la existencia de una *reacción específica entre un antígeno y un anticuerpo* como fenómeno inicial y básico de tales manifestaciones? La primera dificultad radica en definir con cierta aproximación la naturaleza del posible *antígeno*, dado el carácter inmaterial de los agentes reconocidos en la clínica como elementos directamente provocadores de las diversas reacciones (1).

Se ha supuesto que sustancias del propio organismo alteradas por los agentes físicos, podrían adquirir *poder antigénico* (ver autoantígenos pág. 47) (2).

(1) Últimamente se ha propuesto una interpretación según la cual los fenómenos de hipersensibilidad física son considerados de mecanismo "alérgico"; sin necesidad de suponer la existencia de un antígeno material (60b).

(2) Esta suposición que consideraciones basadas en observaciones clínicas hacen plausible, ha pretendido ser fundamentada experimentalmente por KARADY ⁴⁴, pero la realidad misma de los hechos comunicados por este autor, no ha sido aceptada por otros investigadores (13).

En rigor una demostración satisfactoria y completa de la producción de una reacción entre antígeno y anticuerpo, como base de los hechos observados, debería consistir por una parte en la *comprobación de la existencia del antígeno* y por otra en la del *anticuerpo*. En el caso particular de la hipersensibilidad física, el presunto antígeno escapa a la observación directa; es comprensible por ello que se haya exigido la comprobación rigurosa de la existencia del anticuerpo. Se recurre para esto, fundamentalmente, a las diversas pruebas de transmisión pasiva (pág. 49 y Cap. XV).

En algunos casos clínicos de hipersensibilidad física que han sido meticulosamente estudiados, ha podido cumplirse con todos los criterios actualmente exigidos y considerados satisfactorios como demostración de la naturaleza alérgica de un trastorno (v. Cap. XV); en particular la obtención de las mencionadas pruebas positivas de transmisión pasiva. En un reducido número de dichos casos clínicos, la propiedad de transmitir la sensibilidad existente en los sueros o humores utilizados, era neutralizable específicamente "in vitro" por la acción del agente físico causal: p. ej. en un caso de *hipersensibilidad al calor*, en el cual se obtuvo un Prausnitz-Küstner (pág. 49) positivo (presencia de reagina en el suero), *la reagina fué inactivada in vitro* sometiendo el suero a la acción del calor⁽⁶⁹⁾. Debe reconocerse sin embargo que la mayor parte de las veces que ha sido intentada la transmisión pasiva de la hipersensibilidad física, el resultado observado ha sido negativo. Esto ha llevado a numerosos clínicos e investigadores a considerar que tales casos, con mucho los más frecuentes, no responden a un mecanismo patogénico alérgico. URBACH y GOTTLIEB recientemente consideran que la mayor parte de los cuadros clínicos de hipersensibilidad a agentes físicos, principalmente los ocasionados por la luz, son de *naturaleza patérgica, no alérgica* (Cap. XV).

Hay que entenderse sobre el *valor de las pruebas de transmisión pasiva*: 1º) cuando ellas han resultado positivas presentan pocas dificultades de interpretación y su valor es indudable. Sin embargo en algunos casos de síndromes de la hipersensibilidad a la luz, la interpretación puede ser delicada, pues el substrato de la reacción transmitida podría estar constituido no por la reagina, sino por *sustancias fotosensibilizadoras*, presentes en el suero o humores del paciente⁽¹⁵⁾. Serían así interpretadas como reacciones positivas de PRAUSNITZ-KÜSTNER p. ej., reacciones que en rea-

lidad consisten en fotosensibilización artificial. Hay sin embargo ciertas diferencias entre estos dos tipos de reacciones que permiten distinguir una de otra.

2º) Cuando el resultado de la prueba de transmisión pasiva ha sido negativo, aun realizada con todas las precauciones, no excluye en forma absoluta la posibilidad de que se trate de un proceso de carácter alérgico. Por una parte las diversas técnicas usadas tienen un cierto límite de sensibilidad (aparecen como ausentes los anticuerpos que están en concentración débil, y no se corresponden exactamente en sus resultados, pudiendo éstos ser negativos para una de las pruebas y positivos para las demás. Es aconsejable por este motivo, realizar simultáneamente diversos tipos de pruebas: (Prausnitz-Küstner y Königstein-Urbach directas e invertidas, etc. (1). Por otra parte, el contenido reagínico en el suero y humores en general, puede variar en forma marcada, y como consecuencia una misma técnica de transmisión pasiva, repetida en distintos momentos o circunstancias, puede proporcionar resultados diversos. De ahí la conveniencia de repetir varias veces las pruebas (y cada vez en varios sujetos normales), cuando el resultado ha sido negativo, antes de negar la existencia de anticuerpos (reaginas).

Es probable aún que en ciertos casos, el suero del sujeto alérgico contenga anticuerpos, y que sin embargo no se obtengan reacciones positivas transmitidas; existe la posibilidad de que esto se deba a que no estén presentes las condiciones necesarias para que el agente físico origine la producción del *auto-antígeno específico* en el sitio sobre el cual actúa. Esto sería homologable a ciertos casos de hipersensibilidad alérgica a drogas, en los cuales, por funcionar la sustancia química causal como una hapteno incompleto, no se logra la transmisión pasiva de la sensibilidad.

B) OTROS POSIBLES MECANISMOS

a) **Fotosensibilización.** — Ya ha sido mencionada al respecto de la hipersensibilidad a la luz. Se ha atribuído importancia a este mecanismo que algunos investigadores creen muy frecuente.

Es posible que en algunos casos, las sustancias fotosensibilizadoras, aparezcan como resultado de las reacciones, en lugar de originarlas.

b) **Alteración del equilibrio alérgico** (v. capítulo XV). — Un sujeto alérgico a determinadas sustancias extrañas, que se encuentra en fase asintomática, a pesar de estar en contacto con

(1) URBACH y GOTTLIEB^{8th} recomiendan realizar la técnica invertida de Königstein Urbach, siempre que el método directo falle (pág. 51). En contraposición a este consejo se ha hecho notar que las técnicas inversas de transmisión pasiva, dan resultados regularmente negativos en las alergias físicas (96b).

el alérgeno específico puede desarrollar síntomas, cuando su estado de *equilibrio alérgico* es alterado por influencia de los más diversos factores. Es así que influencias meteorológicas y físicas, pueden exteriorizar un estado alérgico latente. En estos casos cuando es individualizado el alérgeno causal, su eliminación (si ello es posible), conduce a la normalización de la respuesta frente a los agentes físicos.

c) **Trastornos de los mecanismos fisiológicos normales.** — Primeramente en el caso de los estímulos térmicos, puede existir un desarreglo funcional del complicado mecanismo, que en el estado normal capacita al organismo y en particular a los vasos y nervios cutáneos y mucosos, para responder en forma y con intensidad adecuadas, a las variaciones físicas que estimulan los dispositivos receptores periféricos. Este disturbio funcional puede depender de diversos factores (endocrinos, neurológicos, etc.); corresponde a lo que URBACH y FASÁL⁸¹ han denominado “neuropatía vasomotora”.

d) **Liberación directa de histamina.** — La *histamina* fijada en forma inactiva al protoplasma celular, puede ser liberada por agentes muy variados (pág. 75); es probable que en algunos casos los agentes físicos, actuando con intensidades moderadas (inoperantes en los sujetos normales), sean capaces de producir en determinadas condiciones una verdadera *injuria o traumatismo celular*, que se acompaña de *liberación de histamina*. Esta liberación puede ser completamente independiente de la existencia de anticuerpos, y estar subordinada a anomalías de configuración estructural y de funciones protoplásmicas, cuyo origen y naturaleza íntima escapan todavía a nuestro análisis en el momento actual.

Algunas formas de liberación de histamina originadas a distancia del punto de aplicación del agente físico que las provoca, parecen depender de la liberación pasiva de *acetilcolina* en los terminales de las vías parasimpáticas.

V) Sintomatología

Si tenemos en cuenta las *manifestaciones clínicas* que originan los alérgenos físicos, observamos reacciones alérgicas direc-

tas y reacciones alérgicas a distancia, pudiendo estas últimas ser localizadas o generalizadas.

Las *reacciones directas* son las que se producen en el lugar donde el agente físico actúa; mientras que las *reacciones a distancia* pueden ser provocadas por acción refleja o por tratarse de un lugar de menor resistencia natural y pueden estar localizadas a una zona u órgano, o generalizarse a la piel o mucosa. Muchos autores admiten que su mecanismo es reflejo. Todas pueden ser además inmediatas o tardías.

DUKE^{20a-b} las divide en *reacciones de contacto y reacciones de tipo reflejo*. Entre las de contacto cita las siguientes:

1. *Reacción orbital* originada por luz o aire frío en la cara.
2. *Reacción nasal* causada por respirar aire frío.
3. *Eczema*, por luz o frío.
4. *Dolor abdominal*, por ingestión de bebidas o comidas frías.
5. *Eosinofilia* (?), por luz, frío e irritantes mecánicos.
6. *Choque* (?), causado por luz y frío.

Respecto a las *reacciones de tipo reflejo*, DUKE cita las mismas 6 localizaciones, pero causadas por acción a distancia, y menciona que los pacientes reaccionan con la misma localización, sea por contacto o de tipo reflejo.

No nos detendremos a examinar en particular estas manifestaciones de la alergia física, pues ellas son similares o idénticas a las que provocan los alérgenos materiales ya estudiados en los capítulos precedentes. Al tratar de cada alérgeno físico en particular, aclararemos someramente las manifestaciones clínicas propias de cada uno.

1) LA ALERGIA A LOS AGENTES KINÉSICOS

Los agentes físicos *kinésicos*, actúan como alérgenos exógenos específicos.

Se han citado hasta ahora como agentes kinésicos capaces de provocar reacciones alérgicas: la presión, el roce, las vibraciones y los ultrasonidos. Como se deduce de sus características propias, estos agentes físicos *obran por presión y movimiento*,

mezclándose en cada uno de ellos ambos elementos en **proporciones variables**. Cuanto mayor es la frecuencia de oscilaciones por segundo, mayor será la proporción de movimiento y menor la de presión, e inversamente.

Así el agente físico *presión*, carece de frecuencia y por lo tanto de movimiento, mientras que las *vibraciones mecánicas* y más aún los *ultrasonidos* que tienen gran frecuencia, actúan principalmente por movimiento.

La zona de acción de los agentes kinésicos es superficial y local, aunque existe cierto grado de penetración y de difusión que son directamente proporcionales a su intensidad, e inversamente proporcionales a su frecuencia.

DUKE en 1927^{20a}, fué quien primero investigó la **alergia física** por los agentes kinésicos, explicando la aparición de síntomas alérgicos locales y generales consecutivos a la acción de agentes físicos, tales como excitaciones mecánicas, luz, calor o frío, como una *hipersensibilidad específica, adquirida* frente a sustancias originadas en los tejidos por los agentes físicos mismos. DUKE admitió que la acción física podía originar antígenos en el organismo.

Pero fué URBACH quien observó e hizo las experiencias confirmatorias del primer caso de *alergia al roce*. (Véase el caso citado en la pág. siguiente). Desde entonces se han observado muchos casos que atestiguan la alergia kinésica.

a) **Alergia a la presión y al roce**. — La presión normal, por la simple acción gravitacional del cuerpo al sentarse o caminar, ejercida sobre la piel de la región glútea o de la planta de los pies; el peso de los objetos o herramientas utilizadas en la vida diaria, o la tensión de mayor o menor grado que ejerce la ropa sobre la superficie del cuerpo, no originan reacción patológica alguna en condiciones orgánicas normales.

Normalmente estas presiones dan lugar a una *isquemia mecánica* mientras actúa el agente físico, apareciendo una *hiperemia reaccional* o compensadora apenas desaparecido éste.

La isquemia se caracteriza por palidez y enfriamiento, mientras que la hiperemia presenta los caracteres opuestos, no produciéndose en cualquiera de las dos, cuando las fuerzas actuantes no sobrepasan los umbrales individuales de tolerancia, ninguna alteración tisular ni humoral.

Cuando la fuerza compresiva sobrepasa los límites naturales de resistencia de los tejidos, o cuando además de intensa es prolongada, aparecen lesiones del tipo mecánico (dilaceración tisular, rotura de vasos con la extravasación consiguiente, friabilidad de los tejidos por la destrucción de sus condiciones normales de elasticidad y resistencia), pero también aparecen lesiones íntimas de las células por *anoxia*, por disminución o interrupción del aporte anabólico mínimo compatible con la fisiología celular.

Estas reacciones normales a las presiones traumatizantes, son inmediatas, y no encierran ningún elemento reaccional anormal o patológico.

Pero cuando se trata de organismos de *constitución alérgica*, además de estos fenómenos normales, pueden aparecer *reacciones patológicas locales*, en las que parece intervenir una *liberación excesiva de histamina*.

Además, después que ha pasado la isquemia e hiperemia en su sucesión normal, tales organismos pueden presentar *urticaria, eczema, edema* u otros fenómenos alérgicos locales, que pueden ser inmediatos o tardíos.

En muchos de estos casos se trataría de una hipersensibilidad vasomotora debida a una intoxicación orgánica existente (53; 58; 79).

Así en el caso observado por URBACH^{81f} de un soldado de 24 años, a continuación de una *intoxicación por pescado*, aparecen frecuentes empujes de *urticaria* que son particularmente intensos en las partes de la piel sometidas a presión. Las placas de urticaria se observan en las manos, después de ejercicios con el fusil, apareciendo cuatro horas después de éstos.

La comprobación de trastornos digestivos en este enfermo y su corrección con el régimen adecuado, suprime la urticaria que sólo aparece en forma esporádica con motivo de una salida accidental del régimen. URBACH clasifica este caso dentro de las hipersensibilidades específicas, sin otorgarle el carácter alérgico puro.

En otro caso de URBACH y FASAL^{81b} existía una *urticaria tardía*, con grandes ronchas en el lugar de presión, cuyo máximo desarrollo se observaba a las 24 horas.

En ninguno de ambos casos fué posible la *transmisión pasiva* con suero sanguíneo, o líquido extraído de vesículas producidas sobre las placas de urticaria.

Los casos más conocidos de *alergia a la presión* y que ve con mayor frecuencia el clínico, corresponden a la *urticaria facticia* o *dermográfica*, también llamada *dermografía edematosa*. Esta puede aparecer también aunque excepcionalmente, en las mucosas (57).

Este tipo de dermatografismo es producido por la presión o el roce lento y superficial y se caracteriza por zonas o trazos de urticaria de color rojo intenso, a veces pruriginosos, elevados en forma de roncha y con edema bien visible en los bordes. Aparece algunos segundos o minutos después de la acción mecánica y persiste minutos y con frecuencia horas. La repetición del estímulo mecánico origina cierto acostumbamiento, siendo las respuestas sucesivas cada vez menos intensas y persistentes, conservándose siempre igual el tiempo de latencia. Algunos investigadores (49b; 82) han conseguido la trasmisión pasiva según el método de Prausnitz-Küstner. La génesis alérgica es pues un hecho comprobado, aunque esta patogenia sólo puede aceptarse en las formas intensas (1).

El *diagnóstico* se basa en el interrogatorio y se corrobora con la prueba física. Si el paciente manifiesta alguna relación entre el síntoma, y la presión o el roce, debemos reproducir su aparición con tales estímulos mecánicos.

La *prueba a la presión* se realiza con una correa en cuyo extremo hay una pesa de 10 kilos, que se suspende durante 10 minutos del hombro. También se puede colocar una pesa menor directamente sobre el lugar donde aparece la urticaria o donde es más intensa. Si existe alergia a la presión, al poco tiempo aparece la reacción urticariana. La *urticaria dermatográfica* se demuestra presionando o escribiendo suavemente sobre la piel o mucosa con un objeto fino y romo.

Conviene estudiar la *eosinofilia* que a veces existe, y si es posible tentar la trasmisión pasiva con suero.

En cuanto a la *terapéutica*, descartados los focos ocultos de infección o intoxicación, se puede intentar la *desensibilización específica* con los mismos agentes kinésicos que la producen. Es así que se cepillará la piel en forma progresiva, comenzando con un cepillo suave y sesiones cortas dos o tres veces al día. También el masaje diario comenzando con roces y luego agregán-

(1) La *dermografía negra* que algunos autores catalogan de alérgica y que consiste en trazos negros originados naturalmente en ciertas personas, por alhajas de metales nobles o vulgares, o experimentalmente por la presión y el roce con metales o sales metálicas diversas sobre la piel, es simplemente un hecho físico y no biológico. Este dermatografismo negro se obtiene también sobre materias inertes y no desaparece por sí mismo de la piel. Es producido por el desprendimiento y depósito de partículas de metal sobre la epidermis.

dole gradualmente amasamientos, fricciones y golpeteos, puede ser muy útil. Este *tratamiento local* puede ser completado con la *desensibilización no específica* por administración de *histamina* en inyecciones subcutáneas, o mejor por *ionización* con una solución al 1 ‰, 3 veces por semana, comenzando con sesiones de 10 minutos y llegando a 30 minutos, por aumento de 2 minutos por sesión. Electrodo activo de 40 cmt.² y 5 Ma. de intensidad.

b) **Alergia y ultrasonidos.** — La *acción biológica de los ultrasonidos* sobre organismos diferenciados, se empezó a estudiar en 1916 con las experiencias de LANGEVIN así como de WOOD y LOOMIS ⁸⁶.

Numerosos autores se han preocupado después de este interesante asunto (8a-b-c-d; 17; 22a-b-; 30; 31; 86; 38a-b-c) y se puede decir actualmente que con los ultrasonidos se obtienen *perturbaciones físicas típicas*, que no se consiguen con otros medios. Los efectos conocidos hasta ahora son la *producción de calor* de tipo conversivo o diatérmico y la *acción de oscilación rápida* en los tejidos.

POHLMANN, RICHTER y PAROW ^{62a-b-c} emplearon con éxito los ultrasonidos con fines terapéuticos, pero antes de realizar sus experiencias en pacientes, POHLMANN comprobó en autoaplicaciones, si se podían provocar lesiones irreparables en los tejidos humanos. Con ultrasonidos de gran intensidad y con frecuencia de 2.400.000 y sobre todo de 800.000 por segundo, que fué las que empleó después terapéuticamente, obtuvo en los dedos expuestos *un edema muy rojo*, de 3 a 4 mm. de espesor, que desapareció completamente a las 2 horas. No comprobó lesiones latentes o por sumación, repitiendo la aplicación diariamente durante 2 meses.

En estas y otras experiencias se comprobó que ciertas personas reaccionaban frente a los ultrasonidos con *ronchas* de tipo histamínico y eritema de toda la zona. Estas ronchas desaparecían dando lugar a placas de urticaria (⁴¹). Tales hechos han sido interpretados como *reacciones alérgicas frente a los ultrasonidos*, pero faltan más investigaciones en ese sentido. La frecuencia tiene gran importancia, ya que con determinadas frecuencias se obtienen reacciones biológicas y con otras no. (^{32b})

2) LA ALERGIA A LOS AGENTES ELECTROMAGNÉTICOS

A) ALERGIA AL CALOR Y AL FRÍO

El concepto de calor y frío es relativo a nuestra temperatura superficial; ésta puede variar desde pocos grados centígrados (sobre 0), hasta cerca de 40° de acuerdo a las condiciones externas e internas. El factor más importante en la *regulación térmica de la piel* es la circulación capilar (70c), siendo ella la encargada de nivelar las diferencias exteriores del micro y del macro-clima y el efecto de cuerpos calientes o fríos que se pongan en contacto más o menos extenso con nuestra superficie.

1) **Hipersensibilidad al calor.** — Los cuerpos que constituyen la fuente de energía térmica, que actúan sobre la piel, las mucosas y otros tejidos, pueden encontrarse en estados sólido, líquido o gaseoso.

El calor es acompañado frecuentemente por otros agentes físicos: luz, rayos ultravioletas, agentes kinésicos. Es importante definir en cada caso, cual es el agente en causa. Dentro de la gama de los rayos infrarrojos, tienen mayor actividad alérgica los de menor longitud de onda o sea los más próximos a la luz.

El calor puede llegar hasta los tejidos del organismo:

a) Por *irradiación directa* desde la fuente productora (p. ej. rayos solares); la materia interpuesta (aire, etc.), no contribuye de manera apreciable al transporte de energía.

b) Puede transmitirse por *conducción* a través de materiales que intervienen directamente en la transmisión del calor; el calentamiento por conducción se realiza sobre todo en las aplicaciones directas de cuerpos sólidos o líquidos, calientes (bolsa de agua caliente).

c) La transmisión por *convección* depende del transporte o movimiento de masas fluidas, líquidas o gaseosas, que aun no siendo buenas conductoras del calor, favorecen con su desplazamiento la transmisión de energía (aire tropical).

d) Por *conversión*, el calor se genera directamente en el seno de los tejidos, debido a transformación de otro tipo de energía (diatermia, ultrasonidos).

e) El calor puede originarse por *activación de los procesos del metabolismo*, que ya en estado normal lo producen, gracias a diversas reacciones exotérmicas (ejercicio, inflamación, etc.).

Cuando hay contacto de un cuerpo caliente con los tejidos, la capacidad calórica correspondiente a dicho cuerpo influye en la transmisión de energía y por lo tanto en el tipo de reacción o lesión producida.

Por otra parte el calor recibido por una región determinada del organismo *difunde hacia las zonas circundantes*, y aun en forma general, debido al transporte convectivo por la sangre.

Dentro de la clasificación expuesta, sólo el calor conversivo y el de origen metabólico, son capaces de calentar predominantemente los tejidos profundos.

Hipersensibilidad al calor por contacto. — Las *manifestaciones clínicas* de la alergia térmica por contacto, es decir, directa, son originadas en gran parte por el calor conductivo, mientras que las reacciones indirectas o de tipo reflejo, tienen por causa principal el calor irradiado, conversivo o metabólico.

Los pacientes hipersensibles al calor pueden presentar diversos *síndromes alérgicos*: urticaria, asma, coriza, edema angio-neurótico, artralgias, etc. Hemos observado un caso de *urticaria por calor* que el paciente relacionaba a la exposición solar. La investigación posterior permitió eliminar el efecto de los rayos ultravioletas y del espectro visible, frente a los cuales se comportaba normalmente. Los *rayos infrarrojos cortos* (originados por la lámpara Solux y filtrados apropiadamente), le producían una urticaria intensa, que no se obtenía tan marcada con los infrarrojos de onda larga, originados por una resistencia eléctrica llevada al rojo (Tabla 2, pág. 173).

Para *el diagnóstico de la hipersensibilidad al calor*, usamos un dispositivo especial (1) que permite determinar *el umbral de sensibilidad*. Consiste en una manga de tejido aislante con diez orificios cuadrados de 1.5 cm. de lado y 1 cm. de separación entre ellos, dentro de la cual se introduce el antebrazo; cada orificio tiene una tapa (fig. 1). Se exponen todos abiertos y se van cerrando sucesivamente a intervalos regulares de medio minuto o de un minuto, según el agente que se investiga y según las circunstancias.

La existencia de hipersensibilidad y a la vez su intensidad y tipo reaccional, son establecidos por comparación con las respuestas cutáneas obtenidas en un sujeto normal de igual raza, color y otras condiciones físicas de la piel, edad, sexo, etc., que el sujeto investigado.

(1) Usamos el mismo dispositivo para investigar *la sensibilidad a la luz*; esta investigación debe realizarse también en los casos frecuentes de hipersensibilidad para el calor, para discriminar la intervención que pueda corresponder a una u otra forma de energía.

Es conveniente registrar las respuestas de los sujetos normales estudiados, anotando exactamente sus características personales y constitucionales, las condiciones de exposición a que han sido sometidos, fuente térmica, tiempo y distancia de aplicación, temperatura del ambiente, etc. y el tipo de intensidad de las reacciones obtenidas. Cada investigador puede construir así su *patrón de normalidad* para las condiciones en que trabaja; se evita de esta manera tener que recurrir a un sujeto normal cada vez que se investiga la hipersensibilidad en un nuevo paciente.

El método de diagnóstico descrito, da también valiosas indicaciones para el tratamiento; conociendo el umbral de tolerancia, aplicamos diariamente el agente inculpado, utilizando una dosis inferior al umbral y aumentamos lentamente para obtener la desensibilización, por adaptación y acostumbramiento.

Los casos de alergia al calor, por contacto, o *directa* son menos frecuentes que los de tipo indirecto.

Alergia al calor, indirecta o de tipo reflejo. — DUKE^{28a} afirma que ciertos pacientes presentan reacciones alérgicas de tipo reflejo, que son originadas por el calor de origen metabólico, desarrollado por disturbios emocionales: llanto, risa, excitación nerviosa o también durante el ejercicio físico.

Por otra parte los pacientes sensibles al calor exterior parecerían reaccionar paradójicamente al frío; al exponerse al frío saliendo de un ambiente caldeado y luego retornar al calor, sobretodo de la cama, se somete al organismo a una alteración brusca de la regulación térmica capaz de provocar la reacción

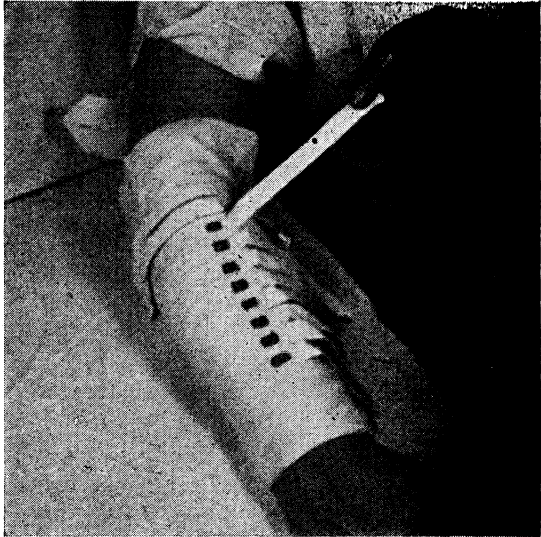


FIG. I. — Dispositivo para estudiar el umbral de sensibilidad de la piel del antebrazo, al calor y a la luz.

alérgica. El paciente inculpa en este caso su reacción anormal, a la acción del frío, pero en realidad aquélla es provocada por la acción posterior del calor. Por este motivo las reacciones al calor pueden manifestarse de manera paradójal, principalmente en invierno y en épocas destempladas.

Existen pacientes en los que el cuadro alérgico se desarrolla exclusivamente cuando el calor es aplicado a una región determinada, no sucediendo nada anormal cuando el mismo tipo de calor actúa sobre otras zonas del organismo.

Así hemos observado el caso de una cocinera, que en cualquier estación del año presentaba *cólicos abdominales* con malestar y náuseas, algunas horas después de exponer su abdomen a la acción del calor de la cocina; no le acontecía en cambio nada anormal en los días más calurosos del verano por la acción del calor ambiente, aun haciendo ejercicio o exponiéndose al sol. Síntomas similares aunque algo más atenuados, podían ser provocados por la aplicación de una bolsa de agua caliente sobre el abdomen; en cambio el calentamiento de los pies por idéntico procedimiento, no ocasionaba ningún malestar. Siendo inconveniente para la enferma el cambio de su ocupación, se le aconsejó el uso de un delantal de material aislador, obteniéndose con tan sencilla medida un resultado satisfactorio.

Se han citado casos en que las manifestaciones clínicas sólo aparecen cuando las acciones de dos o más agentes físicos se combinan en una forma determinada; p. ej. un sujeto presentaba accesos de *asma* cuando con ropas abrigadas hacía ejercicio en un ambiente refrigerado; sucedía lo mismo cuando se aplicaba calor en el pecho, al mismo tiempo que se le hacía respirar aire frío. En cambio la exposición aislada a cada uno de estos agentes térmicos (calor o frío), no provocaba la crisis asmática (^{80b}).

2) **Hipersensibilidad al frío.** — La hipersensibilidad al frío presenta características similares a las originadas por el calor; como en el caso de esta última, pueden también observarse diversas manifestaciones:

- a) Puramente locales, limitadas al sitio expuesto;
- b) Predominantemente locales, pero acompañadas de repercusión a distancia;
- c) Localizadas en zonas alejadas del sitio de aplicación del agente; o en algunos casos, generalizadas.

a) **Las reacciones originadas en la piel o en las mucosas por la acción local del frío, son generalmente el efecto de un contacto directo con el agua fría, y su exteriorización clínica consiste en eritema, ardor, edema, prurito, etc., diversamente combinados. El aspecto global puede ser el de una *urticaria aguda* o el de un *edema angioneurótico*, muy semejante o idénticos a los provocados por un alérgeno material cualquiera (alimentos, etc.). Es frecuente que el máximo poder excitante corresponda a una determinada temperatura (temperatura óptima); la exposición a temperaturas inferiores o superiores produce reacciones más atenuadas, o no origina reacción apreciable. El aire frío da lugar raramente a reacciones de contacto.**

b) Cuando la exposición es persistente y extendida, es frecuente que se observe alguna forma de *repercusión a distancia*; además es posible observar efectos distantes, aun en casos en los cuales la exposición al agente físico ha sido de extensión restringida, intensidad discreta y corta duración, habiéndose acompañado de una reacción local apenas perceptible. Los mencionados efectos distantes pueden ser de significación muy seria: p. ej. una inmersión brusca, total o parcial en agua fría (³²; ⁸¹) (accidentados, bañistas, etc.) ha provocado en algunos sujetos hipersensibles al frío, además de las habituales reacciones cutáneas, graves trastornos generales, (amaurosis, colapso circulatorio, pérdida de la conciencia, síncope).

Así lo observamos en un paciente de 20 años, que consultó por accidentes sincopales que se producían cuando se bañaba en su casa o en la playa; si no se secaba en seguida, es decir si se producía un enfriamiento secundario de la piel, aparecía una *urticaria* en todas las partes mojadas y expuestas al aire. Si persistía ésta se producía un malestar general, que llegó en algunas circunstancias a producir un *estado lipotímico*.

La *ingestión de bebidas frías* puede dar reacciones alérgicas de contacto, con localización en la parte superior del tracto digestivo, o de tipo reflejo. AFFOLTER¹ menciona prurigo, eritema, urticaria, dolor de cabeza, debilidad general, diarreas profusas y colapso, consecutivas a la *ingestión de agua fría*. DUKE²³ por la misma causa cita: dolores en la boca, esófago y estómago; SCHLENKER⁷¹, edema de la glotis; WILDER⁸⁴ prurigo,

eritema generalizado, trastornos de la visión y pérdida del conocimiento.

c) Son especialmente llamativos los casos en los cuales, no habiéndose originado ningún efecto anormal en el sitio de aplicación del frío, se manifiestan reacciones de diversos tipos, *en órganos o tejidos alejados*. La *sintomatología* exhibida por los distintos sujetos es muy variada: cefaleas; náuseas; depresión general; colapso; dolor, ardor o parestesias diversas de las mucosas; obstrucción nasal; etc. Algunas veces se observan los síndromes habitualmente considerados como alérgicos (asma, coriza con estornudos, jaqueca).

Estas *reacciones alérgicas indirectas* y más o menos generalizadas pueden ser mantenidas en muchos casos, por la presencia en el organismo de un *foco infeccioso* o estados orgánicos anormales, cuya supresión hace desaparecer la hipersensibilidad al frío (³⁷; ^{49^b}): fistulas dentarias (^{49^a}; ⁵⁰); tuberculosis pulmonar activa (⁶⁴); parasitosis intestinal y gastroenteritis (^{6^a}); enfermedad de Basedow (^{81^e}), embarazo (¹⁴).

Un cuadro alérgico de aparición muy tardía, es el citado por FREUND ²⁹ en el que la reacción local aparecía a las 24 horas de haber actuado el frío.

En la *hipersensibilidad* al frío es donde se observa con más claridad la *selectividad al agente físico y a la zona de acción*; hay personas en que el simple hecho de humedecerse la suela del calzado les ocasiona coriza, dolor de garganta y cabeza. El mismo grado de humedad o aún mayor aplicado a otra región, no origina síntomas.

La *comprobación diagnóstica* de alergia de contacto al frío, se realiza aplicando durante 10 minutos un tubo de ensayo lleno de agua fría (y para comparar, otro con agua caliente), sujetos a la piel con tira emplástica; la reacción alérgica debe aparecer en el sitio de aplicación. El tipo reflejo de hipersensibilidad se investiga por la ingestión de bebidas calientes o frías, o sumergiendo la mano en agua caliente o fría.

Puede intentarse la *desensibilización al frío*, en estos enfermos, sometiéndolos 2 veces por día a la acción directa del frío, sumergiendo las partes sensibles al mismo, en agua a temperatura progresivamente decreciente; el descenso de la temperatura

del baño, así como el tiempo de inmersión deben ser muy **graduales**, vigilando muy de cerca las reacciones provocadas en cada sesión.

Urticaria al frío. — HORTON ^{42^o} cita un paciente con *urticaria*, caída de la presión sanguínea, debilidad, y astenia, cuando su mano era sumergida en agua helada. La aplicación de un torniquete en el brazo podía prevenir las reacciones generales, lo que sugiere que se producía localmente en los tejidos de las manos, la liberación de una sustancia activa (histamina?) hacia la sangre. Inmersiones repetidas reducían el grado de la reacción.

LEHNER ^{43^a} consiguió producir *urticaria*, aplicando el frío a sujetos normales, en lugares de la piel previamente inyectados con suero de un paciente que demostraba *urticaria al frío* (*transmisión pasiva* de la hipersensibilidad).

B) HIPERSENSIBILIDAD A LA LUZ

Consideraciones biofísicas. — El concepto de *alergia a la luz* se refiere especialmente a las reacciones provocadas por la *luz solar*. Pero en esta, además de la radiación luminosa visible, existen los *rayos infrarrojos* y la *luz ultravioleta*, cuya acción biológica es seguramente más importante que la que corresponde a la gama visible de frecuencias, que excita la retina.

Al hablar pues de *alergia a la luz*, nos referimos esencialmente a los procesos patológicos causados por aquellas dos categorías de radiaciones invisibles, que integran la luz solar. Si se filtra convenientemente la luz solar, deteniendo los rayos ultravioletas y los infrarrojos, se observa que no se origina reacción alguna en la mayoría de los casos de hipersensibilidad. Por otra parte no existe *alergia a la luz artificial pura*, y si se consiguen artificialmente comprobaciones de hipersensibilidad a la luz con lámparas de arco, ultravioleta, incandescente, etc., es debido a que éstas tienen una mayor o menor proporción de rayos ultravioletas o infrarrojos.

Para plantear el *tratamiento* del alérgico a la luz, e intentar su desensibilización, conviene determinar primeramente cual es, dentro de la radiación solar, la gama de ondas que resulta nociva. Es necesario investigar por separado cual es su sensibilidad a las radiaciones ultravioleta, luminosa e infrarroja.

a) Los *rayos ultravioleta de onda más corta* no interesan del punto de vista de la alergia, porque quedan detenidos en las capas superficiales de la atmósfera; sólo en alturas superiores a 1000 mts. se puede observar su efecto y aún allí en proporción muy reducida. Se obtienen con intensidad pero artificialmente, con las modernas lámparas de mercurio. (17b).

Los *ultravioletas* de onda más larga, cuya gama abarca desde 290 a 360 $m\mu$ son los verdaderamente *actínicos*; después de 330 $m\mu$ ya comienzan a ser visibles y se mezclan con el color violeta del espectro. Comprenden la *zona de Dorno* (290 a 310 $m\mu$) causante principal del *eritema*, la *pigmentación* y las *acciones bioquímicas* de la luz en general, y es ésta a su vez la gama más *alergénica* de todas las que componen la luz.

b) La *radiación luminosa visible* considerada desde el punto de vista alérgico, puede dividirse en dos sectores: a) *el sector azul* que comprende el violeta, el índigo, el azul y parte del verde, extendiéndose desde 360 a 530 $m\mu$; esta zona se caracteriza por acompañarse en mayor o menor grado de ultravioleta y b) un *sector rojo* de onda más larga, que comprende parte del verde, el amarillo, naranja y rojo, que abarca de 530 a 750 $m\mu$ y que se acompaña además de rayos infrarrojos. Cada uno de estos dos sectores es capaz de provocar reacciones de hipersensibilidad en individuos receptivos. Es importante para el tratamiento de cada caso en particular, determinar cuál de aquellos dos sectores es el que provoca la reacción anormal. Con las técnicas actuales se ha obtenido luz relativamente pura, producida por la electrofluorescencia de metales y gases, que no contiene cantidades apreciables de ultravioleta o infrarrojo; hasta ahora no se han observado reacciones fotoalérgicas claras provocadas por aquellas radiaciones luminosas puras.

c) En lo que se refiere a la *radiación infrarroja, calórica*, ver pág. 164.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA. — Debemos diferenciar dos tipos de reacción anormal provocada por la luz sobre el organismo: el *fototrauma* y la *fotoalergia*.

El primero es el resultado natural del *exceso cuantitativo* de luz, al sobrepasarse el límite de tolerancia de la piel; un exceso de irradiación solar provoca una quemadura extensa de la piel con sus trastornos generales habituales, que pueden culminar con la muerte en breve plazo.

La *fotoalergia* es en cambio una hipersensibilidad específica frente a las radiaciones luminosas.

Se ha comprobado que ciertos sujetos sensibles a la luz, presentan en su sangre *sustancias fotodinámicas*, a las que muchos autores atribuyen las *dermatitis* y demás síntomas originados por la hipersensibilidad a la luz. La sustancia más comúnmente encontrada es la *hematoporfirina*, habiéndose comprobado su presencia también en la orina de tales pacientes. Pequeñas

inyecciones intravenosas de hematoporfirina, pueden originar por otra parte, fotoalergia en individuos antes indemnes. Pero existen también casos de fotoalergia *sin porfiria*, así como porfiria sin fotoalergia, y hasta algunos autores admiten que la porfirina representa un producto secundario de la lesión dérmica originada por la luz.

Otras sustancias pueden también producir fotosensibilidad: eosina, acrífluvina, azul de metileno, rosa de Bengala, eritrosina, quinina, clorófila, alquitrán de hulla, etc. Muchas de ellas son *fluorescentes*, lo que puede tener cierta relación con su capacidad fotosensibilizante. Su ingestión o aplicación local con otros fines terapéuticos o con fines experimentales, ha originado la sensibilidad a la luz.

En enfermos sensibles a la luz en los cuales no se encontraron en la orina o en el suero sanguíneo, aquellas sustancias fotodinámicas, se investigó su posible presencia en el suero buscando con el espectrógrafo la absorción característica. Se pudo demostrar así la existencia de dichas sustancias en el suero, en muchos casos. En otros se demostró que las sustancias fotodinámicas son retenidas en los tejidos durante varios días, a raíz de la reacción hiperérgica, pasando tardíamente a la corriente circulatoria.

Hasta ahora no se han podido encontrar *anticuerpos* en sujetos fotoalérgicos; en cambio, varios autores han conseguido la transmisión pasiva de la fotoalergia empleando serosidad obtenida de flictenas, (6b; 28; 66a; 66c; 76) aunque no se haya conseguido aún un resultado positivo completo con el Prausnitz - Küstner.

Por otra parte se ha logrado en numerosos casos, obtener la atenuación o desaparición de la fotoalergia con la eliminación de diversos focos tóxicos: hepatopatía específica (81^a); alcoholismo (5); amibiasis (2). Se ha observado además la exacerbación de la sensibilidad a la luz durante el período menstrual (19).

MANIFESTACIONES CLINICAS. — Los sujetos hipersensibles a la luz presentan *reacciones directas* o sea en el sitio de aplicación de la radiación luminosa, y *reacciones indirectas* que poseen carácter reflejo y se manifiestan en zonas distantes.

a) *Las reacciones fotoalérgicas directas* son en la mayoría de los casos *dermatitis agudas o subagudas*, que pueden presentarse con distintos caracteres clínicos.

Existe un tipo inflamatorio llamado originariamente por BROOKE en 1892, *hidroa estivale*, que presenta los atributos del *eczema*; según su intensidad, puede adoptar dos formas: el *prurigo estival* y la *hidroa vacciniforme*.

Además de estos tipos eczematosos, cuyas características clínicas pueden consultarse en la bibliografía especializada (3; 13; 23d; 49f) existen los tipos menos frecuentes, llamados por DUKE *urticaria solaris* que son reacciones fotoalérgicas directas adoptando las características de la erupción urticariana, simple o papulosa.

Ambas formas clínicas, eczematosa y urticariana, pueden ir acompañadas, sobre todo cuando la intensidad del estímulo, o la de la reacción local son considerables, de síntomas fuera de la zona de acción del agente físico: jaqueca; astenia; malestar general; pérdida de conocimiento; etc.

Citaremos finalmente, dentro de las fotoalergias directas, una forma de reactividad anormal, constitucional, llamada *xeroderma pigmentosum*, que se caracteriza por manchas pigmentarias diseminadas, modificaciones cicatriciales, atrofiás, telangiectasias y mismo neoformaciones malignas, que en mezcla desordenada aparecen en las zonas cutáneas expuestas a la luz.

b) La *fotoalergia indirecta* o de tipo reflejo, es poco frecuente; se caracteriza porque los *síntomas locales* son de poca intensidad, predominando en cambio *perturbaciones fisiopatológicas a distancia*, de diversa índole.

Aunque DUKE^{23a} les atribuyó un mecanismo reflejo, las actuales investigaciones llevan más bien a admitir que son originadas por *vía humoral* y que su causa primaria sería una liberación de histamina u otra sustancia similar por el tejido irradiado, la que por vía sanguínea actúa a distancia sobre una zona hipersensible (42^b). Otros autores admiten la producción local de proteíñas químicamente extrañas, que actuarían a distancia con el carácter de reagentes, sobre *anticuerpos* originados por exposiciones anteriores. Esta manera de explicar el mecanismo de la alergia indirecta a la luz, está de acuerdo con los conceptos actuales sobre la manera de actuar de los alérgenos materiales (pág. 47).

Los cuadros sintomáticos más frecuentemente observados, de *fotoalergia indirecta* son: asma; conjuntivitis; rinitis espasmódica; dermatitis; edema de Quinke; jaqueca.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO. — Comprobada la hipersensibilidad a la luz por la anamnesis y la sintomatología,

deberá investigarse: a) el *umbral de sensibilidad* y b) si es la *gama azul, actínica, o la roja, calórica, la que reproduce el cuadro reaccional.*

a) Para lo primero se emplea una lámpara de radiación ultravioleta, de arco o Sollux, con las cuáles podemos reproducir los síntomas en un gran porcentaje de casos y determinar cuál es la *dosis mínima necesaria*. Si no se obtiene reacción con este procedimiento, se hará la exposición directa a la luz del sol. En ambos casos se facilita la determinación utilizando la *mancha* (fig. 1, pág. 164) y las tablas de sensibilidad normal a la luz. De esta manera se comprueba directamente que la radiación luminosa es la

TABLA 2

FUENTE DE ENERGÍA	CLASE DE RADIACIÓN POR CIENTO		
	Ultravioleta	Luminosa	Infrarroja
Sol { a nivel del mar	2	40	58
	a 1500 m. de altura	5	50
Lámpara ultravioleta (mercurio y cuarzo)	28	20	52
Lámpara de arco	5	50	45
Lámpara de tungsteno	1	40	corta 30 (1) larga 29
Resistencia eléctrica (al rojo)	0	5	corta 15 larga 80

que provoca las reacciones clínicas, locales, observadas en el enfermo, y además cual es su umbral de sensibilidad.

b) Luego, utilizando aquellas mismas fuentes de energía luminosa, que dan luz cualitativamente similar a la radiación solar aunque en diferentes proporciones, como se indica en la tabla 2, se hace pasar el haz de luz por un filtro de cristal apropiado, rojo o azul, para determinar si es la gama calórica o la actínica la que actúa como alérgeno activo.

Finalmente hacemos una exposición de la piel al calor irradiado por una resistencia eléctrica al rojo, para investigar la reacción que producen los *rayos infrarrojos puros*.

Este procedimiento, aunque no tan sensible, elimina las complicaciones del método de la cámara oscura y de la careta opaca (21), pues ambos necesitan una reclusión del paciente de 3 días como mínimo, para el diag-

(1) La radiación infrarroja corta (770 a 1500 $m\mu$) es más penetrante y por lo tanto de acción más profunda que la radiación infrarroja larga (1500 a 15000 $m\mu$).

nóstico. Con la cámara oscura citada, también se investiga la gama alérgica, colocando un filtro azul en la ventana y luego uno rojo, y dejando al paciente 48 hs. expuesto a cada uno.

El estudio de la hipersensibilidad a la luz con una serie de 9 filtros de cristal, que permiten la absorción parcial y sucesiva de todos los colores, así como de las radiaciones invisibles del espectro solar (método de URBACH-KONRAD^{8th}), es muy interesante y exacto para la investigación experimental, pero no utilizable prácticamente en todos los casos.

Una vez determinada cual es la gama luminosa alérgica, se indica al paciente una protección adecuada. URBACH^{8th} de acuerdo con las investigaciones espectrográficas de FANTUS y colab. (^{4b}; ^{30b}) prescribe para los casos de *hipersensibilidad a la parte actínica solar*, polvos para la piel con la siguiente composición:

Óxido rojo de hierro	6 grs.
Óxido amarillo de hierro	8 grs.
Dióxido de titanio	86 grs.

o una crema compuesta en la siguiente forma:

Dióxido de titanio del color de la piel . .	30 grs.
Glicerina	1.5 grs.
Crema base (diadermina)	70 grs.

Es también conveniente usar aceite protector del sol y “maquillaje” con los polvos comprimidos (pancake) de Max Factor.

Para lograr la protección de la piel sensible a *la zona luminosa con mayor longitud de onda* (amarilla, naranja y roja), se le agregará a la crema, al polvo y al aceite ya mencionados, 2 % de *resorcina*.

Debe intentarse además la *desensibilización inespecífica*. Si los análisis de sangre y de orina (Cap. XV), realizados durante y después de la reacción alérgica, en busca de sustancias fotodinámicas demuestran la presencia de tales sustancias, entonces se procederá a establecer su origen exógeno o endógeno y a evitar su ingestión o producción.

También se investigará la existencia posible de *focos sépticos*; afecciones hepáticas y cólicas, principalmente parasitosis. Cuando se encuentren tales anomalías se combatirán adecuadamente (²; ^{70b}; ^{81c}).

C) HIPERSENSIBILIDAD A LOS RAYOS X, Y GAMA

Respecto a este tipo de hipersensibilidad, debemos tener en cuenta que sólo una mínima parte de las personas está expuesta a estos agentes. El hecho de que se mencionen en la bibliografía algunos casos, significa un considerable porcentaje de hipersensibilidad hacia estas radiaciones. Las referencias más demostrativas corresponden al *exantema*, originado por los rayos Roentgen.

RICHET ⁶⁷ atribuye la acción de dichas radiaciones, principalmente en la piel, a la formación endocelular de sustancias extrañas que actuarían como *alérgenos*, con la formación secundaria correspondiente de *anticuerpos*. Cita el caso de un radiólogo que después de suspender sus actividades por cierto tiempo, debido a su dermatitis por rayos X, tuvo una reacción intensa de la piel, con tiempo de latencia extremadamente corto, al retomar su actividad profesional.

Una *irradiación del timo* en una niña, con motivo de un liquen plano ⁷³, originó al día siguiente *eritema local* y a los 9 días enrojecimiento generalizado de la piel con pequeñas flictenas en diversos sitios. Algún tiempo después cuando se había extinguido su dermatitis, se hace una aplicación de prueba muy localizada y con pequeña dosis, apareciendo a los 8 días nuevo eritema generalizado, con flictenas.

En ocho casos citados por PALTRINIERI ⁵⁶, aparece eritema, tumefacción, flictenas y fiebre, después de irradiaciones, consecutivas a una primera exposición sin consecuencias y les atribuye una patogenicia alérgica.

La *fase ondulante* (^{55b}) parece debida a los distintos períodos de latencia en la formación de anticuerpos, característica que se observa en forma similar en la *enfermedad del suero* (Cap. III). Si se tiene en cuenta que estas radiaciones de alta frecuencia no tienen una longitud de onda bien limitada, sino que comportan una mezcla de diferentes ondas y frecuencias, como lo son las radiaciones alfa, beta, gama, etc., cada una de estas frecuencias daría lugar a actinoproteínas químicamente distintas, las que a su vez dan lugar a anticuerpos que aparecen con tiempos de latencia distintos. Esta podría ser la explicación de los *episodios sintomáticos sucesivos*, que darían a estas reacciones alérgicas el carácter ondulante referido.

VI) Alergia y meteorobiología

ETIOLOGIA Y PATOGENIA. — Las correlaciones e influencias de las variaciones atmosféricas sobre el organismo, encaran el estudio de un complejo sistema exterior, en relación con manifestaciones fisiopatológicas propias al individuo.

Los agentes físicos naturales se combinan irregularmente y su acción varía en forma constante poniendo en juego las funciones de adaptación y de defensa del organismo.

Para el estudio de la hipersensibilidad debida a los factores climáticos, es necesaria su apreciación individual y conjunta. Tomados aisladamente algunos de estos factores, son los mismos alérgenos físicos estudiados en páginas anteriores con motivo de la alergia física: radiación ultravioleta e infrarroja; luz; frío; etc.

Pero hay también factores climáticos propios de la Naturaleza que a su vez se mezclan en forma irregular, cualitativa y cuantitativamente con los agentes ya descritos. Interesan pues esencialmente las acciones biológicas del *conjunto* de elementos que componen el clima, así como también los efectos de las variaciones momentáneas o estacionales del mismo y de los estados meteorológicos.

Hay cuatro caminos a seguir en la investigación de las relaciones existentes entre el clima y la enfermedad (21).

1º Estudiar la correlación entre una función orgánica elemental y un elemento meteorológico determinado.

2º Estudiar un proceso fisiológico o patológico determinado, en relación con un estado o una variación de un estado meteorológico.

3º Estudiar el organismo humano en conjunto frente a diferentes intensidades o variaciones de un elemento meteorológico determinado.

4º Estudiar el comportamiento del organismo o la aparición de enfermedades, en relación con un estado atmosférico determinado o con variaciones atmosféricas bruscas.

De estos cuatro propósitos, interesan principalmente el segundo y el cuarto. Además de la observación directa y estadística se han estudiado estos problemas experimentalmente en *cámaras con clima artificial*, en las cuales es posible obtener la combinación deseada de los factores climáticos conocidos, variando a voluntad en el aire contenido en ella: la temperatura, la presión, el

grado de humedad, el viento, el potencial eléctrico, la ionización (positiva o negativa, cantidad y tamaño de los iones), la irradiación ultravioleta, luminosa e infrarroja, etc. Dentro de las dificultades en el estudio de combinaciones tan complejas, este método todavía está en pleno desenvolvimiento.

Con dicha cámara climática, se ha realizado, p. ej. la comprobación experimental de la acción fisiológica y patológica originada por la ionización eléctrica del aire, que interesa del punto de vista alérgico (18; 40; 43; 74; 75; 77a; 85; 87). Se demostró que la ionización positiva origina una reacción vagotónica que puede desencadenar accesos alérgicos (asmáticos o de otra clase), facilitando la exteriorización de la hipersensibilidad existente, por distonía neurovegetativa. La ionización negativa en cambio es claramente simpaticotónica (20; 24).

Para obtener estos resultados fueron necesarias *ionizaciones unipolares*, que no se encuentran normalmente en la naturaleza y debían de ser además miles de veces mayores que las que existen normalmente en las condiciones climáticas naturales, aún extremas.

Pero subsisten otros problemas respecto a la ionización del aire. Antes de la actualización de un frente ciclónico, el barómetro baja y esta disminución de la presión atmosférica, permite salir al aire que había penetrado en la tierra, y que allí se ionizó positivamente. Este hecho explicaría en parte la frecuencia de las crisis de coriza, asma, etc., poco antes de las tormentas, y su desaparición con la tormenta misma, a menudo "con las primeras gotas de agua", según la expresión del enfermo.

El clásico acceso asmático "sub galli cantus" podría a su vez deberse al aumento de la cantidad de iones grandes predominantemente positivos cuya existencia se ha registrado en laboratorios alemanes y norteamericanos; este aumento comienza al ponerse el sol, es progresivo y alcanza su máximo con el alba.

El aire condicionado mejora a los ataques de polinosis y asma, pero no consigue evitarles el acceso con motivo de una fuerte variación meteorológica; parece que en tales casos la acumulación de aire con ionización positiva sobrepasa la protección que ofrece el aire condicionado. En la cámara climática la protección es mayor.

La ionización eléctrica del aire no explica sin embargo muchos de los fenómenos meteorobiológicos, y como los demás factores atmosféricos son de menor jerarquía en tal sentido, debemos aceptar un *factor biotrópico*, desconocido en su esencia, pero conocido por sus manifestaciones patológicas (entre las que está la alergia), así como por diversos factores psíquicos y epidemiológicos.

El hecho que demuestra la presencia de tal factor, es la acción fisiopatológica indiscutible de los frentes meteorológicos en las zonas ciclónicas y anticiclónicas. La teoría más aceptada actualmente atribuye a tal factor biotrópico, *condiciones eléctricas*, basándose para ello en que su acción se hace sentir en lugares que están aislados de los factores climáticos conocidos (sótanos, cama, clima condicionado, etc.) y en que se manifiesta biológicamente (dolores articulares y cicatriciales, jaquecas, manifestaciones y accesos alérgicos, etc.) (7^a; 27; 54; 60), antes que los instrumentos registradores indiquen variación alguna del estado atmosférico.

Es principalmente por esas causas, que se interpreta al factor biotrópico desconocido, como constituido por *energía eléctrica de alta frecuencia* (posiblemente ondas cortas o de menor longitud de onda aún) que siendo de origen extraterráqueo (solar, cósmico, ultra-estratosférico), fuese reflejada por los frentes ciclónicos, actuando así antes de llegar los demás elementos meteorológicos.

El concepto de alérgenos climáticos ha evolucionado actualmente hacia el de *clima alergizante*. La tendencia actual de los investigadores es a considerar a los factores biometeorológicos, como agentes desencadenantes de las reacciones de hipersensibilidad y las observaciones al respecto indican claramente el aumento súbito del número de pacientes atacados o agravados, del punto de vista alérgico, al pasar un frente ciclónico por movilización de masas aéreas diferenciadas, sobre todo si este pasaje va acompañado de descenso barométrico o termométrico brusco y de precipitaciones y tormentas (59; 59; 60).

Es probable que determinadas circunstancias meteorológicas (depresión barométrica principalmente), favorezcan la contaminación del aire por emanaciones (miasmas) o materia particulada proveniente del subsuelo, volviendo ofensiva a la atmósfera para algunos pacientes con síndromes alérgicos respiratorios.

Es bien conocido que la mayor parte de las manifestaciones alérgicas se desarrollan en forma cíclica o paroxística, separadas por intervalos de carencia más o menos completa de síntomas, aunque subsista la exposición a los alérgenos causales. Se admite que ello es debido fundamentalmente a variaciones del nivel de reactividad orgánica, que dependen de múltiples factores. Las variaciones climáticas son uno de estos factores y a veces el predominante, puesto que los accesos (asma, p. ej.) se producen casi exclusivamente en determinado clima y bajo ciertas condiciones meteorológicas (21).

El clima de montaña está considerado como pobre o libre de alérgenos y si bien esto es cierto, no es menos verdad que en esos lugares son mínimos los factores climáticos desencadenantes (70^a).

HAAG (34^{a-b}) ha encontrado en experimentos con animales que cuando la presión atmosférica baja, la sensibilidad alérgica es muchísimo mayor. Esto podría deberse a la ionización positiva del aire según detallamos en la página 3.

STORM VAN LEUWEN (77^a) y sus colaboradores encontraron en Holanda que el 8 y el 9 de agosto de 1931 de 100 asmáticos, 64 tuvieron gran agudización de su estado o fuertes accesos y comprobaron numerosas agravaciones similares en esos días en el norte de Francia, Bélgica y Alemania, y en pasajeros que navegaban por el canal de la Mancha. Simultáneamente aparecieron cientos de casos de resfríos, mismo en personas resistentes. Los alérgicos que STORM VAN LEUWEN tenía en cámaras herméticas no sufrieron molestia alguna.

EVERS y SCHULTZ²⁶ comprueban con motivo de una brusca variación climática con modificación iónica de la atmósfera en Bad Ems, gran número de asmáticos bruscamente atacados.

Como fenómenos alérgicos provocados por agentes meteorológicos, se han citado observaciones y estadísticas positivas de numerosos autores, cuyos detalles pueden consultarse en la bibliografía que adjuntamos. Sólo nos limitaremos a citar los síntomas que muestran una sensibilidad del tipo alérgico a estados climáticos especiales.

El choque anafiláctico es inhibido o atenuado por aumento más o menos brusco de la presión atmosférica (63).

PETERSEN⁶¹ observó estadísticamente el aumento de las

muertes por asma, con motivo de la llegada de frentes ciclónicos fríos con descenso barométrico.

Haciendo testados alérgicos, HANSEN y MICHENFELDER ³⁶ encontraron mayor intensidad en las reacciones cuando el barómetro acusaba índices bajos; esto es conveniente recordarlo cuando se hacen los testados.

Vasoconstricción y vasodilatación, así como reacciones anormales espásticas y paralíticas de los vasos sanguíneos y variaciones de la presión arterial, también han sido observadas (^{7b}; ⁶¹).

La mayoría de los alergistas actuales, basándose en parte en los hechos relatados y en otros similares, admiten que los factores meteorológicos representan en muchos casos el tercer elemento, del trípole generador de las crisis alérgicas; dada la existencia de un alérgeno por un lado y los anticuerpos por otro, (sustrato de la sensibilización), *la disposición reaccional* necesaria para que se actualizen los síntomas del acceso alérgico sería especialmente favorecida por la acción meteorológica en muchos casos.

2) ALERGIA ESTACIONAL

La receptividad y capacidad de reaccionar, varía considerablemente en las diferentes estaciones del año. Estas variaciones, encaradas independientemente de los alérgenos materiales, se atribuyen en gran parte a la diversa acción solar, que alcanza sus extremos a mitad del invierno y del verano. Es por ello que se ha dividido el año en estaciones biológicas, algo distintas a las del calendario, teniendo en cuenta las horas de sol diarias.

El invierno biológico comprende los tres meses de menos horas diarias de sol: en nuestro hemisferio, de mediados de Mayo a mediados de Agosto; el verano, las máximas horas de sol: de mediados de Noviembre a mediados de Febrero; la mitad restante del año comprende dos períodos trimestrales diferentes: la primavera, de insolación creciente (mediados de Agosto a mediados de Noviembre) y el otoño, con insolación decreciente, de mediados de Febrero a mediados de Mayo. Esto vale para las zonas frías y templadas, donde las variaciones estacionales del sol son manifiestas.

En las zonas polar y tropical no existen variaciones defi-

nidas de la receptividad alérgica estacional; en ellas la cantidad de radiación ultravioleta varía poco. Debemos hacer notar sin embargo que según los estudios de ANNES DIAS⁴ en la región subtropical de Río de Janeiro, la patología estacional tiene curvas similares a las de las zonas templadas y frías, y casi tan definidas como en estas zonas.

a) **Patología.** — En el verano biológico es manifiesta la influencia del calor, de la luz y sobre todo de la radiación ultravioleta; pero es en la primavera cuando se observa un agudo vértice en la curva de las reacciones de hipersensibilidad desencadenadas por la radiación solar. La hipersensibilidad de la piel para el eritema⁽²⁵⁾ y para el eczema⁽⁵¹⁾, así como la vasomotricidad capilar anormal y viva y el dermatografismo aumentado, han sido comprobados por varios autores. Asimismo eosinofilia, facilidad para la enfermedad del suero y prurito simple y crónico⁽⁴²⁾, aumentan en esta estación.

Los casos de alergia tuberculínica tienen un máximo notable en primavera, tanto en cantidad como en intensidad⁽⁸⁵⁾, acompañándose de aumento de la velocidad de sedimentación globular⁽¹²⁾, observándose este vértice de la curva en la segunda mitad de la primavera y existiendo en cambio sensibilidad disminuída en el invierno (ver Cap. IV).

Este aumento estacional de la alergia tuberculínica se ha atribuído a múltiples causas: endócrinas, alimenticias, etc., pero parecería ser⁽⁷⁸⁾ una carencia de vitaminas A y C, ya que ésta alcanza su máximo al mediar la primavera. La vitamina D por otra parte no se almacena suficientemente en el invierno, (por la disminución de ultravioletas), para suplir las necesidades crecientes del organismo en primavera.

Las dermatitis, y neurodermatitis tienen dos máximos: uno en primavera y otro en otoño.

b) **Profilaxis y tratamiento.** — Las afecciones alérgicas originadas o provocadas por los alérgenos físicos del complejo meteorológico corresponden a dos grupos principales: las alergias del aparato respiratorio y las de la piel.

Entre las primeras es de frecuente observación el asma climática cuyo desencadenamiento o agravación es notorio en in-

vierno por influencias del frío, de la humedad y de los cambios atmosféricos bruscos.

La profilaxis del asma climática consistirá pues en evitar tales influencias físicas por el desplazamiento del paciente o por su tratamiento local. Sabida es la buena influencia del cambio de clima en los asmáticos. No hablamos aquí del asma polínico o de la polinosis favorablemente influídas por un desplazamiento estacional del paciente a lugares donde no existe tal alérgeno, sino del alejamiento invernal de la costa del mar, o de lugares fríos y húmedos o de máximas climáticas o estacionales extremas. Asmáticos que viven cerca de la costa en Montevideo mejoran o se les pasa su ataque frecuentemente en Colón, a 18 Km. hacia el interior o en Colonia Suiza o en Minas. La sierra y la montaña (81°; 70ª) en las laderas y valles expuestos al Norte, es decir abrigados y con sol, representan una medida de gran efectividad, aunque no siempre realizable. En este sentido tenemos en Sudamérica las localidades de las Sierras de Córdoba, Mendoza y el Norte Argentino, así como las estaciones minerales de San Pablo y Minas Geraes; el Paraguay es también una zona favorable por su clima templado en invierno. A este respecto, es interesante recordar que el asma es una afección de extraordinaria rareza en el altiplano de Bolivia; los médicos de La Paz rara vez observan una crisis asmática.

En nuestro país tendremos próximamente en una zona mediterránea, el mayor lago artificial del mundo, cuyas costas gozarán de un estado climático y estacional muy beneficioso, principalmente para los alérgicos y entre estos sobre todo para los respiratorios. En efecto esa gran superficie de agua de 1000 Kmts.² representa un acumulador y regulador constante de temperatura, de humedad, de electricidad atmosférica, de vientos, de precipitaciones, acercando las máximas a las mínimas diarias, temporales, estacionales y anuales. No habrá pues, según creemos, cambios bruscos ni extremos y con sus islas y bahías abrigadas será un lugar privilegiado para alérgicos sensibles a las influencias climáticas, así como para organismos inestables.

El clima seco y regularmente caliente o templado es ideal para muchos asmáticos; los suelos arenosos o pedregosos con poca vegetación también son buenos. La montaña es muy ventajosa.

La rinitis alérgica y el coriza espasmódico de origen climático tienen las mismas indicaciones.

En cuanto a la relación del clima con la polinosis, debemos recordar que esta última no existe o es muy rara en el trópico.

El *tratamiento local* consiste en la cámara climática y el aire condicionado, así como la fisioterapia para mejorar la termorregulación orgánica y tonificar las funciones de adaptación y defensa. La fisioterapia también encara la desensibilización no específica. Basándose en los trabajos de STUB-CHRISTENSEN citados anteriormente, los autores modernos hacen la profilaxis de la tuberculosis, corrigiendo el invierno biológico con el suministro de vitaminas y la aplicación de radiación ultravioleta (1).

El *tratamiento del asma climática* consiste en evitar la acción de los frentes ciclónicos y de las variaciones estacionales por medio del aire condicionado y mejor aún, con la cámara climática. Se empleará por otra parte la fisioterapia, aprovechando su función correctora y desensibilizante no específica. Las irradiaciones con ultravioletas, además de favorecer la absorción de la vitamina D, originan proteínas extrañas en la piel, que son difundidas y exaltan las funciones de defensa contra elementos alérgicos.

La kinesiterapia, como parte de la fisioterapia, toma una parte importante en la educación respiratoria del asmático (2). (47^a, 48; 72).

La *ionización unipolar* se ha empleado terapéuticamente en las afecciones alérgicas de origen meteorológico y su empleo en la clínica diaria aunque aun en comienzo asume aspectos promisorios. DESSAUER²⁰, después de investigaciones y tratamientos durante más de diez años en cientos de pacientes, así como STRASBURGER, HAPPEL, LAMPERT y numerosos investigadores norteamericanos e ingleses han conseguido fijar la técnica, la dosificación y las indicaciones, empleando ya sea la ionización positiva o la negativa.

El emisor más comúnmente empleado en la actualidad para el tratamiento, consiste en un tubo de vidrio que conduce aire filtrado y medido, a un trozo de óxido de magnesio que envuelto en un alambre de platino es calentado eléctricamente al blanco. El magnesio emite así gran cantidad de

(1) El uso inadecuado de este agente es especialmente peligroso en los bacilares.

(2) Directivas ilustradas sobre kinesiterapia del asma se obtienen por vía postal de Londres, King's College, Asthma Research Council.

iones cargados positiva y negativamente. Un electrodo a alto potencial rechaza los iones indeseables, continuando el aire cargado con iones de una sola polaridad a una cámara cerrada donde es respirado por el paciente. La pequeñez de los iones hace prácticamente despreciable el magnesio inspirado, ya que en una hora se inhalan solo 58 mg. Se hacen sesiones diarias de 10 a 20 minutos según la afección y el paciente.

Con este método se han obtenido resultados buenos en jaquecas, asma, reumatismo, rinitis vasomotora, dolores cicatriciales, etc. Se comprobó además que otros estados que estaban en relación con trastornos de la vasomotricidad eran influidos favorablemente.

Es también muy interesante, del punto de vista patogénico y terapéutico, el estudio de las curvas de ionización, positiva y negativa, con sus variaciones diarias y estacionales de un lugar geográfico determinado y sus relaciones con la patología de ese lugar.

Nuevas adquisiciones técnico-científicas, así como el trabajo conjunto del investigador, del clínico y del meteorólogo, nos han revelado hechos inexplicables o desconocidos respecto a las hipersensibilidades climáticas y dejan abiertos nuevos caminos a explorar.

Sumario

La *hipersensibilidad* de determinados organismos frente a los agentes físicos es un hecho bien establecido. Tales sujetos presentan reacciones patológicas de diversa índole por la acción externa o interna de un agente físico determinado, reacciones que no tienen lugar, aún con dosis más intensas, en personas normales. Si bien en muchos casos no se ha podido comprobar el mecanismo antígeno-anticuerpo propio de las reacciones alérgicas puras, lo que catalogaría dichos casos como simples fenómenos de intolerancia, en muchos otros ha sido posible constatar sin lugar a dudas el mecanismo aludido y cumplir con las pruebas de *transmisión pasiva* (Prausnitz - Küstner u otras) que dan el sello alérgico a tales procesos.

Los *agentes físicos* que pueden dar lugar a esas reacciones de hipersensibilidad son de tres clases: 1º Los *agentes kinésicos*, que actúan por presión y movimiento, y comprenden la *presión*, el *roce*, las *vibraciones* y los *ultrasonidos*. 2º Los *agentes electromagnéticos*, cuyos efectos principales son térmicos o actínicos, comprenden el *calor*, el *frío*, la *luz* y los *rayos X* y *gama*. 3º Los *agentes meteorológicos*, que si bien en conjunto comprenden la mayoría de las energías enumeradas en los dos órdenes anteriores, poseen dos elementos aún insuficientemente conocidos pero de acción primordial: la *polaridad iónica* y un *factor biotrópico* de naturaleza eléctrica.

La *inmaterialidad* de estos alérgenos, así como la *complejidad* de sus combinaciones, dificulta en muchos casos el estudio y la constatación experimental de la naturaleza alérgica de las reacciones. El diagnóstico y la comprobación sintomática son sin embargo fáciles si se piensa en ellos, y la *transmisión pasiva experimental*, cuando es posible, suministra en cada caso un valioso aporte de discriminación y de estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) AFFOLTER (J.). — Schw. Med. Woch., 1933, **2**, 881.
- 2) AIRES (S.). — Arch. of Derm., 1934, **29**, 926.
- 3) ANDERSON (W. P.) and AIRES (S.). — Light sensitive dermatoses. — J. A. M. A., 1934, **103**, 1279.
- 4) ANNES DIAS. — Patologia estacional. — O. Hospital, 1940, **4**, 587.
- 4b) BACHEM (A.) y FANTUS (B.). — Arch. Phys. Therap. 1939, **20**, 69.
- 5) BARBER (H. W.). — Pract., 1932, **209**, 1281.
- 6a) BERNSTEIN (F.). — Dermat. Z., 1932, **64**, 242.
- 6b) BERNSTEIN (F.). — Arch. f. Dermat., 1933, **177**, 168.
- 7a) BETTMANN (F.). — Über Jahreszeitlichen Schwankungen von Hautkrankheiten. — Münch. Med. Wschr., 1920, 656.
- 7b) BETTMANN (F.). — Zur atmosphärischen Beeinflussung der Hautgefäße. — Münch. Med. Wschr., 1930, **2**, 2003.
- 8a) BIANCANI (E.). — Sur l'intervention des phenomenes thermiques dans l'action biologique des ultrasons. — C. R., 1933, **197**, 1693. Paris.
- 8b) BIANCANI (E.). — Les ultrasons et leurs actions biologiques. — J. Physiol. Pathol. Gén., 1934, **32**, 1083.
- 8c) BIANCANI (E.). — Rev. Actional. et Physiother., 1934, **10**, 161.
- 8d) BIANCANI (E.). — Presse Med., 1934, **42**, 1503.
- 9) BIBERSTEIN (H.). — Zentbl. f. Heil., 1928, **27**, 249.
- 10) BODENSTEIN (H.). — Zeit. Haut., 1934, **52**, 364.
- 11a) BRAY (G. W.). — J. of Allergy, 1932, **3**, 367.
- 11b) BRAY (G. W.). Recent advances in the treatment of Asthma and Hay Fever. — The pract., 1934, **133**, 368.
- 11c) BRAY (G. W.). — Physical Allergy, Proc. Roy. Soc. Med., 1931, **25**, 31.
- 12) BROCK (J.). — Biologische Daten für den Kinderarzt. 119. J. Springer Berlin, 1932.
- 13) BRONFENBRENNER (J.). — Is the hypersensitiveness to Chemical and Physical Agents Allergic in Nature? — J. of Allergy, 1943, **14**, 105.
- 14) BURKY (E.). — J. of Allergy, 1934, **5**, 466.
- 15) CALLAWAY. — Arch. of Derm., 1940, **1**, 889.
- 16) COVISA (J. S.) y GAY PRIETO. — Dermat. Wschr., 1930, **2**, 1188.
- 17) CHAMBERS (L. A.) y GAINES (N.). — Some effects of intense audible sound on living organisms and cells. — J. Cell. Comp. Phys., 1932, **1**, 451.
- 18) CHORUS y LEVY. — Luftelektrische Erscheinungen u. Witterungseinflüsse auf Menschen. 1932, 44.
- 19) D'AMATO (G.). — Policlin. S. Part., 1926, **33**, 1750.
- 20) DESSAUER (F.). — Zehn. Jahre Forschung auf dem Physikalischen Medizinischen Grenzgebiet. — T. Steinkopf, Leipzig, 1931.
- 21) DE RUDDER (B.). — Meteorobiologie des Menschen. J. Springer. — Berlin, 1938.
- 22a) DOGNON (A.). — Les ultrasons et leur action biologique. — Radiologica, 1938, **3**, 40-54.
- 22b) DOGNON (A.) y BIANCANI (E.). — Ultrasons et biologie. P. 80. Gautier-Villars. Paris, 1937.
- 23a) DUKE (W.). — Allergy, 2ª edición. Kimpton. Londres, 1927
- 23b) DUKE (W.). — J. of Allergy. 1932, **3**, 257.
- 23c) DUKE (W.). — J. A. M. A., 1932, **98**, 1445.
- 23d) DUKE (W.). — Urticaria caused by light. — J. A. M. A., 1923, 1935, **80**.
- 23e) DUKE (W.). — J. A. M. A. Preliminary Report Physical Allergy, 1925, **86**, 738.
- 23f) Citado por TUFT (80b).
- 24) EDSTRÖM (G.). — Der Einfluss unipolar beladener Luft auf die Chronaxie motorischer Nerven. — Z. Phys. Ther., 1932, **42**, 124.
- 25) ELLINGER (F.). — Die Lichtempfindlichkeit der Haut. Strahlenther., 1932, **44**, 1.
- 26) EVERS (A.) y SCHULTZ (H.). — Zusammenhang zwischen Bronchialasthma u. Wetter. Münch. Med. Wschr., 1934, **1**, 97.
- 27) FLACH (E.). — Meteorologische Physikalische Probleme der Meteoropathologie. Klin. Wschr., 1934, **1**, 181.
- 28) FLARER (F.). — Zbl. f. Heilk., 1931, **36**, 192.
- 29) FREUND (E.). — Zbl. f. Physikalische Therap., 1936, **32**, 163
- 30) FREUNDLICH (H.) y ROGOWSKY (F.). — Einige Biologische Wirkungen von Ultraschallwellen. Klin. W. 1932, **11**, 1512.
- 30b) FANTUS (A.) y DNIEWICZ (J. M.). — J. Am. Pharm. A., 1938, **27**, 878.

- 31) QETZEL (D.). — Azione biologiche degli ultrasuoni. — *Rev. Fisie.*, 1936, **11**, 30-36.
- 32) QHANNI (E.). — *Münch. Med. W.*, 1932, 1469.
- 12b) RIRGG (R. C.). — *Ultrasonic: Biologic Effects*. p. 1591 en; *Medical Physics*, Glasser, O. The Year Book Publishers Inc. Chicago 1944.
- 33) RIRCHANGIE (Y.). — *Bullet. Soc. Franc. Derm.*, 1932, **30**, 440.
- 34a) HAAG (F. E.). — Allergische Krankheiten. — *Klin. Wschr.*, 1932, 1228.
- 4b) HAAG (F. E.). — Zur experimentellen Forschung der Allergischen Krankheiten. — *Klin. Wschr.*, 1933, 1091.
- 35) HAMBURGER (F.). — Jahreszeitliche Schwankungen der Tuberkulinempfindlichkeit. — *Münch. Med. W.*, 1920, 938.
- 36) HANSEN (K.) y MICHENFELDER. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1930, **50**, 172.
- 37) HARRIS (E.), LEWIS (T.) y VAUGHAN (J.). — *Heart.*, 1929, **14**, 305.
- 18a) HARVEY (E. N.). — The effect of ultrasonic waves on irritable tissues. *Americ. J. Physiol.*, 1929, **91**, 284.
- 18b) HARVEY (E. N.). — Biological aspects of ultrasonic waves. — *Biolog. Bull.*, 1930, **59**, 306.
- 18c) HARVEY (E. N.) y LOOMIS (A. L.). — High frequency sound waves and their biological effects. — *Nature (London)*, 1928, **121**, 622.
- 38) HELLPACH (W.). — *Geopsyche*. 182 4^a Edición. Leipzig. 1935.
- 40) HELLPER. — Einfluss der Luftelektrizität. — *Med. Welt.*, 1931, 7.
- 41) HOLLAND (G.) y SCHULTHESS (H.). — Über die Erzeugung von Histaminquaddeln durch Ultraschallwellen. — *Z. Exp. Med.*, 1936, **98**, 207.
- 42) HOPMANN (R.). — Jahreszeitliche Krankheitsbereitschaft. — *Zeit. f. Klin. Med.*, 1932, **122**, 703.
- 12b) HORTON (B. T.). — *Proc. Staff. Meet.* — *Mayo Clin.*, 1927, **2**, 276.
- 43) JAGON (J.) y BENJAMIN (H.). — Observations on a group exposed to ionized air. — *J. Ind. Hyg.*, 1933, **15**, 8.
- 44) KARADY. — *J. of Immunology*, 1939, **37**, 457.
- 45) KERL (W.). — *Derm. Woch.*, 1932, **95**, 1253.
- 46) KREIBICH (G.). — *Zbl. f. Heilk.*, 1924, **10**, 11.
- 47a) KRUSEN (F. H.). — *Physical Medicine*, 587, Saunders Co. Philadelphia 1941.
- 47b) KRUSEN (F. H.). — *Light Therapy*, II^a Edic. Hoeber New York, 1937.
- 48) LAQUEUR (A.) y KOWARSCHIK (J.). — *Die Praxis der Physikalischen Therapie*. 416. Springer. Viena 1937.
- 49a) LEHNER (E.). — *Urticaria from Cold.* — *J. A. M. A.*, 1933, **101**, 1255.
- 49b) LEHNER (E.) y RAJKA (E.). — *Arch. of Derm.*, 1930, **159**, 172; 1929, **32**, 447.
- 49c) LEHNER y RAJKA (E.). — *Krank u. Forschung*. 1929, **8**, 85
- 49e) LEHNER (E.). — *Zblatt. F. Hyg.*, 1931, **41**, 199.
- 49f) LEHNER (E.). — *Klin. W.*, 1929, **1**, 306.
- 50) LIEBNER (E.). — *Zblatt. F. Hyg.*, 1929, **34**, 406.
- 51) MEMMESHEIMER (A. M.). — *Der Frñjahrgipfel des Ekzems*. *Dermat. Zeits.*, 1929, **57**, 27.
- 52) MELZER y WLASSICS. — *Arch. f. Dermat.*, 1927, **176**, 157.
- 53) MICHELSON (H.). — *Act. Dermat.*, 1921, **2**, 262.
- 54) MILLER (L.). — Über das auftreten von Schmerzen bei Witterungswechsel. — *Münch. med. Wschr.* 1929, 802.
- 55) MORO (E.). — Über den Frñlingsgipfel der Tetanie. — *Münch. med. Wschr.*, 1919, 1281.
- 55b) MIESCHER (G.). — *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 1928, **155**, 43.
- 56) PALTRINIERI. — Citado por URBACH (E.). — *Allergy*, 1943. N. York. Grune & Stratton.
- 57) PASTEUR VALLERY-RADOT, KRIEF y JACQUEMAIRE. — *Press. Med.*, 1924, **32**, 517.
- 58) PASTOR (G.). — *Profr. de la Clin.* 1919, **7**, 42.
- 59) PETERS (O. H.). — *Season and disease*. *Proc. R. Soc. Med.*, 1939, **1**, 1.
- 60) PETERSEN (W. F.). — Eine Studie über Meteorobiologie und Poliomieltis. *Bioklim. Beibl.*, 1935, **2**, 160.
- 61) PETERSEN (W. F.) y MILLIKEN (M. E.). — *The Patient and the Weather.* — *Ann. Arbor. Mich. Edwards.*, 1934.
- 62a) POHLMANN (R.). — Über die Absortion des ultraschalls in menschlichen Gewebe. *Physik. Z.* 1939, **40**, 159.
- 62b) POHLMANN (R.). — Lassen sich durch Ultraschall therapeutische Wirkungen erzielen? — *Forsch. u. Fortschr.*, 1939, **15**, 187.
- 62c) POHLMANN (R.). — Absortion des Ultraschall im menschlichen Gewebe. *Dtsch. med. Wschr.*, 1939, **65**, 251.
- 63) PREUNER (R.). — *Z. f. Hyg. u. Infektionskr.*, 1939, **121**, 559.
- 64) PRIETO (J. G.). — *Zblatt. f. Haut.*, 1932, **43**, 281.
- 65) RAHIER (Ch.). — *Press. med.*, 1932, **1**, 629.
- 66a) RAJKA (E.). — *Zbl. F. Heilk.*, 1930, **34**, 405.
- 66b) RAJKA (E.). — *Zent. H.*, 1940, **65**, 197.
- 66c) RAJKA (E.). — *J. Allergy*, 1942, **13**, 327.

- 67) RICHET (Ch.). — Zent H., 1940, **65**, 197.
68) RIEHL (G.) y RISAK (E.). — Zeit. Klin. Med., 1933, **29**, 124.
69) RICHTER (W.). — Dermat. W., 1935, **1**, 129.
70a) RIVERO ARRARTE (P.). — Un estudio sobre climatología médica. — Dña Médico, 1940, **83**, 214.
70b) RIVERO ARRARTE (P.). — Patología Digestiva (B. VARELA FUENTES), 305, 2ª Ed. Espasa-Calpe. Bs. Aires, 1943.
70c) SHEARD (Ch.). — Temperature of skin. Medical Physics. Glasser, O. The Year Book Publishers. Chicago 1944.
71) SCHLENKER (H.). — Münch. Med. Wschr. 1933, 974.
72) SCHOLTZ (H. G.) — Die physikalische Behandlung innerer Krankheiten. — 128. Urbach. Berlin. 1935.
73) SCHREINER (K.). — Strahlentherap. 1924, **16**, 389.
74) SPOHR (J.). — Einfluss positiv ionisierte Luft auf Thrombo-u. Leukozytenzahl. Dissertation Frankfurt. 1932.
75) STRASSBURGER y LAMPERT. — Einatmung negativ ionisierter Luft. — Dtsch. Med. Wschr., 1933, **34**, 1316.
76) STEIN (R. O.). — Zbl. f. Heilk., 1928, **25**, 66.
77a) STORM VAN LEUWEN. — Klimaallergene für die Ätiologie allergischer Krankheiten. Z. f. Immunforsch., 1925, **43**, 490.
77b) STORM VAN LEUWEN. — Luftelektrizität u. f. Föhn. Münch m. Wschr., 1932, **11**.
78) STUB-CHRISTENSEN — Dietätik der Tuberkulose. Acta Tbc. Scand. Kopenhagen, 1931, **5**, 235.
79) SZENTKIRALYI (S. V.). — Dermat. Wschr., 1931, **4**, 1302.
80) TOSSATI (N.). — Policlínico, 1936, **43**, 205.
80b) TUFT (L.). — Clinical Allergy. Philadelphia: Saunders, 1937.
81a) URBACH (E.) — Klinik u. Therapie der allergischen Krankheiten — Mandrich. Viena 1935, pág. 173.
81b) URBACH y FASAL (P.). — Wiener Klin. Wschr., 1933, 1069 y 1929, 2368.
81c) URBACH (E.). — Zbl. f. Heilk., 1933, **45**, 149.
81d) URBACH y BLÖCH (J.). — Wien. Klin. Wschr., 1934, 527.
81e) URBACH (E.). — Wien. Klin. Wschr. 1932, 1458.
81f) URBACH (E.). — Klinik u. Therapie der allergischen Krankheiten., 1935, 228. Mandrich. W. Viena
81g) URBACH (E.) y STEINER (M.). — Arch. of Dermat., 1927, **153**, 772.
81h) URBACH (E.) y GOTTLIEB. — Allergy. Grune & Stratton. N. York, 1943, 492.
81i) VOGEL (E. H.). — Winterkuren im Hochgebirge. G. Thieme. Leipzig, 1938, pág. 104.
82) WALZER (A.). — Arch. f. Dermat., 1928, **18**, 868.
83) WEISENBACH y BRISSET. — Ann. Méd., 1932-1933, **32**.
84) WILDER (Y.). — Wien. Klin. Wschr., 1932, 1458.
85) WILHELMY (A.) — Therapeutische Erfahrungen mit unipolar ionisierter Luft. Forschr. Therap., 1933, **9**, 528.
86) WOOD (R. W.). — The physical and biological effects of high frequency sound waves of great intensity. — Phil. Mag., 1927, **4**, 417-436.
87) ZWONITZKY y OBROSSOW. — Hochionisierte Luft als biologischer Faktor Z. Physik Therap., 1933, **4**, 44.
-

Alergia y anafilaxis hidatídica

A. Graña

“La concepción de que las enfermedades alérgicas son enfermedades anafilácticas, o de otra manera, que la alergia es una anafilaxis humana, ha dado lugar a grandes controversias” (FARMER). Consideramos que la alergia en el hombre está basada en un mecanismo inmunobiológico idéntico al de la anafilaxis del animal y que las diferencias se explican por razones anatómicas y fisiológicas (pág. 79).

No hay una barrera insalvable entre los fenómenos alérgicos y los fenómenos anafilácticos y ejemplo claro de esto es lo que puede suceder en un sujeto portador de un quiste hidatídico en quien las dos manifestaciones pueden presentarse simultánea o sucesivamente en un mismo sujeto. En efecto, el portador de un quiste hidatídico, además de los trastornos propios al cuerpo extraño alojado en su organismo, tiene un estado especial que se traduce por una modificación reaccional adquirida y específica frente a la penetración del antígeno hidatídico. Tal es la alergia hidatídica. Es un *estado alérgico adquirido*, puesto que aparece con el quiste hidatídico y desaparece una vez realizada su extirpación, y es una modificación *específica* porque sólo se presenta frente a los antígenos hidatídicos. La existencia de este estado especial de alergia adquirida, está bien demostrada por las manifestaciones clínicas que a veces aparecen y que entran en la esfera alérgica (asma hidatídica, urticaria, edema angioneurótico); por las pruebas dérmicas de hipersensibilidad (Casoni) y por la trasmisión pasiva de la sensibilización (prueba de Prausnitz-Küstner), que demuestra la existencia de reagentes circulantes.

Por otra parte, la penetración brusca del antígeno (líquido hidatídico), en los casos de *rotura accidental* de un quiste hidatídico, puede reproducir desde las manifestaciones más típicas de la esfera alérgica (urticaria, asma, edema angioneurótico), hasta el cuadro del choque anafiláctico experimental. A pesar de su unidad desde el punto de vista del mecanismo (unión de antígeno y anticuerpo) estudiaremos por separado la alergia y la anafilaxis hidatídica.

Alergia hidatídica

1) REACCIÓN DE CASONI.

A) En 1911, CASONI describió la reacción que ocurre cuando el líquido hidatídico es inyectado por vía intradérmica en pacientes portadores de quiste hidatídico. Es ésta una reacción de naturaleza alérgica, que se caracteriza por la aparición de un eritema y pápula urticariana que perduran unas dos horas y de una infiltración celular y edematosa que dura 3 a 4 días. Es decir que la inyección de líquido hidatídico en sujetos parasitados, provoca la aparición de la triple respuesta de LEWIS que es la consecuencia de la unión de antígeno y anticuerpo, al nivel de las células de la dermis y que representa un verdadero choque anafiláctico en miniatura. Siendo una reacción alérgica, ella sólo será positiva si ha habido fijación de anticuerpos en las células de la dermis y de ahí que en muchos casos sea negativa a pesar de la presencia del parásito. En la estadística de CASONI, las reacciones son positivas en el 87 % de los enfermos afectados de hidatidosis y en la estadística de FAIRLEY (11), sólo en el 59,8 %.

La localización y el número de quistes tienen importancia en la positividad de la reacción. Es así que los quistes del hígado y del abdomen, en general, son los que dan reacciones más frecuentemente positivas; los quistes de cerebro, como lo indica la amplia experiencia de SCHROEDER, dan en general reacciones negativas, y los quistes de pulmón, dan menos reacciones positivas que los de hígado. Hacemos notar aquí que en 5 casos de quistes calcificados de hígado, hemos obtenido reacciones francamente positivas. Se encuentran también reacciones positivas en sujetos que no tienen quiste hidatídico, y esas reacciones fal-

mas-positivas, se encuentran según DEW (7), en pacientes afectados de ictericia con prurito, enfermedades generalizadas de piel, asma o urticaria, hemofilia, dermatografía y en otras patologías por reacciones antigénicas de grupo. La reacción de control hecha con suero fisiológico ayuda a eliminar muchos de estos falsos-positivos, sobre todo los producidos por dermatografía.

MOLLOW (22 bis), dice haber encontrado reacción de Casoni positiva lo mismo que reacción de fijación de complemento con el antígeno hidatídico, en dos casos de tumor primitivo de hígado (hemangioma y cáncer primitivo). DABOWSKY (citado en 22 bis), en sus investigaciones en niños tuberculosos, ha encontrado un 15.5 % de reacciones positivas, sin que los pacientes fueran portadores de quiste hidatídico. Es decir que hay algunas circunstancias en las cuales se pueden encontrar reacciones de Casoni positivas sin existir quiste hidatídico, pero podemos decir después de una amplia experiencia, que las reacciones que persisten hasta 24 horas con gran edema son casi específicas de la hidatidosis. En cuanto a la duración de la sensibilidad de la dermis, DEW 7, dice que ella desaparece a las 2 semanas de operado el quiste, pero PINELLI 23 cita algunos casos en los cuales las reacciones se mantenían positivas aun años después de realizada la extirpación.

Esto obliga indudablemente, a ser cauteloso en la interpretación del Casoni para el diagnóstico de nueva infestación, en los sujetos que anteriormente fueron operados de quiste hidatídico. Algunos autores han sostenido que el Casoni se vuelve negativo después de la rotura o supuración del quiste, pero puede decirse que esto es muy variable y hemos observado numerosos casos de quiste hidatídico de pulmón supurado y mismo retenciones de membranas, en los cuales las reacciones alérgicas eran intensamente positivas. La reacción debe practicarse inyectando 0.1 de líquido hidatídico por vía intradérmica y la lectura de los resultados debe hacerse a los 20 y 30 minutos y a las 24 horas. Se describe una *reacción precoz* que alcanza su máximo a los 20 minutos y que se caracteriza por una pápula urticariana rodeada de un eritema reaccional y una *reacción tardía* que aparece a las 24 horas, caracterizada por una induración edematosa e infiltración celular donde se encuentran eosinófilos. Como veremos más adelante, más que de reacciones precoces y tardías, se trata de

reacciones fugaces o persistentes. A pesar de discutirse sobre el valor de las reacciones precoces y tardías, FAIRLEY (citado en 7), llega a la conclusión, y en esto está de acuerdo con la mayoría de los observadores, que el eritema y la induración que ocurren algunas horas después de la inyección, es el hecho característico de la reacción positiva. DEW, KELLAWAY y WILLIAMS, dan sin embargo, gran importancia, a la pápula precoz para el diagnóstico de infestación hidatídica. Es interesante señalar que KELLAWAY, fué capaz de sensibilizarse él mismo con líquido hidatídico, inyectado por vía subcutánea y la reacción alérgica precoz apareció primero que la tardía, lo que sugiere que el tipo de reacción en el cual la pápula inmediata es obtenida, es una fase en el desarrollo de la sensibilización.

B) SIGNIFICADO DE LA REACCIÓN DE CASONI

Es una *manifestación alérgica local*, que resulta seguramente de una reacción entre antígeno y anticuerpo en el órgano de choque correspondiente, en este caso la piel. El antígeno está representado por el líquido hidatídico y el anticuerpo por las reagentas hidatídicas. Estas reagentas se encuentran en la sangre circulante de los sujetos afectados de hidatidosis, como se demuestra al ser sometidos estos últimos a la prueba de PRAUSNITZ - KÜSTNER ²⁴ (pág. 49).

Dicha prueba se realiza tomando suero de un sujeto afectado de hidatidosis e inyectando 0.1 c.c. en la dermis de un sujeto con reacciones biológicas negativas. Si se inyecta, al cabo de 24 horas, líquido hidatídico en el punto que recibió el suero, pueden obtenerse en algunos casos reacciones positivas.

El primero que aplicó esta prueba en la hidatidosis, fué RACKEMANN ²⁹, en nuestro medio la estudió PORZECANSKI ²⁵, utilizando el líquido hidatídico integral como antígeno. PIROSKY ²⁶ y sus colaboradores, realizaron la prueba utilizando la proteína y el polisacárido aislado del líquido hidatídico y determinaron que la proteína es la que se presta mejor para obtener reacciones positivas de Prausnitz - Küstner.

Hemos realizado en muchos sujetos normales la experiencia de Prausnitz - Küstner, con suero de sujetos que daban intensas reacciones de Casoni, y sólo en un caso hemos tenido una respuesta positiva. Esta pobreza en reagentas circulantes en la alergia hida-

tídica explica que muchos autores hayan negado la posibilidad de transmitir la hipersensibilidad. Pero, como en muchos casos esta transmisión ha sido clara, su existencia es indiscutible. La alergia hidatídica se parece en este aspecto a la alergia por alimentos, donde es muy difícil transmitir pasivamente las reacciones. Todo lo contrario sucede en la alergia polínica.

C) EL LÍQUIDO A EMPLEAR

Según FAIRLEY (citado en ⁷), el líquido humano tiene muy bajo poder antigénico y el mejor líquido es el que se obtiene en forma estéril de los quistes de pulmón e hígado de oveja. FERNÁNDEZ ITHURRAT y CALCAGNO ¹², obtienen buenos resultados tanto con líquidos humanos como con los de bovino u ovino, y sostienen que lo fundamental es que al lado del control bacteriológico, el laboratorio haga el control del valor antigénico, antes de utilizar un líquido para hacer reacciones de Casoni. Este control debe ser hecho en un número apreciable de sujetos sanos y portadores de quistes hidatídicos. A nuestro juicio los líquidos que mejor se prestan para la reacción, son los provenientes de quistes de oveja o cerdo conservados con cloroformo o fenol.

D) LA SUSTANCIA RESPONSABLE DE LA REACCIÓN ALÉRGICA

LEMAIRE ²⁰, llamó la atención sobre la existencia en el líquido hidatídico de una sustancia que atraviesa las membranas de colodión, que está desprovista de proteínas y que da una reacción cutánea precoz. Esto es negado por la mayoría de los investigadores.

BOTTERI ¹, sostiene que el líquido hidatídico desprovisto de proteínas, es capaz de provocar reacciones cutáneas en sujetos afectados de hidatidosis, pero él es incapaz de provocar reacciones generales al ser inyectado por vía intravenosa en sujetos con quiste hidatídico. Como el líquido desproteínizado por ebullición o acidificación, da reacciones positivas precoces, BOTTERI sugiere que estas reacciones sean debidas no a sustancias proteicas sino a productos de escisión de ellas, del tipo de los aminocidos o polipéptidos. En cambio, las reacciones tardías se deberían a proteínas. El hecho interesante que había que explicar, era por qué el líquido hidatídico sometido a la ebullición o al autoclave

a 120° durante 20 minutos, conserva en parte sus propiedades antigénicas.

DENNIS⁸, aisló una proteína del líquido hidatídico, por precipitación con ácido tricloroacético al 5 % y dicha proteína da reacciones intradérmicas específicas e intensas en sujetos parasitados; aparece en forma rápida prolongándose el eritema hasta las 48 horas y el edema hasta 4 a 5 días. SENEKJI³¹ y más tarde PIROSKY²⁷ y colaboradores, obtiene un polisacárido del líquido hidatídico, membranas o escólices con caracteres bien definidos. Este polisacárido inyectado en dosis óptima, provoca en los sujetos parasitados una reacción que se inicia precozmente pero que sólo perdura según las investigaciones de Pirotsky y colaboradores de 3 a 5 horas. Además ella es siempre de menor intensidad que la provocada por la proteína.

PÉREZ FONTANA y SCALTRITTI²⁸, han separado por congelación del líquido hidatídico una substancia proteica y otra casi desproteïnizada en la cual obtienen reacciones de polisacáridos. Sostienen que la primera da reacciones intradérmicas tardías y la segunda da reacciones precoces aunque esto es discutido (²⁶).

Está demostrado por GRAETZ y luego por KELLAWAY¹⁹, que el líquido hidatídico contiene casi siempre proteínas del huésped parasitado (cerdo, oveja, buey). Con el fin de evitar falsas reacciones positivas a estas proteínas en sujetos sensibilizados, TALICE y LÓPEZ GARCÍA³², desde hace años, utilizan el líquido hidatídico desalbuminado. Con este líquido obtienen sin embargo reacciones de Casoni que persisten hasta 48 horas. Tal hecho parecería estar en contradicción con las experiencias de Pirotsky que encuentra con el polisacárido reacciones que sólo persisten 2 a 3 horas. Pero es posible que todo se explique recordando que la proteína parasitaria es muy resistente a los medios de destrucción, y es así que ella, como lo ha mostrado KELLAWAY¹⁹, no se altera por el calentamiento a 95° durante 2 ó 3 horas.

Resumiendo lo dicho anteriormente, se puede decir:

1º) La reacción de Casoni debe realizarse haciendo una inyección intradérmica de 0.1 c.c. de un líquido hidatídico integral bien probado anteriormente como antígeno fiel; o todavía mejor con la proteína aislada del líquido o de las membranas, por el método de Dennis. El control debe hacerse con la misma cantidad de suero fisiológico.

2º) La reacción de Casoni entra perfectamente en la esfera de las *reacciones alérgicas*; como todas ellas se produce por el mecanismo de la reacción entre antígeno y anticuerpo y de ahí que la sensibilización pueda en algunos casos, ser transmitida pasivamente a un sujeto sano inyectándole el suero de un paciente con hidatidosis.

3º) Es más ajustado a los hechos hablar de reacciones fugaces o persistentes que de reacciones precoces y tardías. Las reacciones persistentes son las más específicas y son provocadas por la proteína obtenida del líquido o de membranas hidatídicas.

2) EOSINOFILIA.

En esta parasitosis hay una eosinofilia local y una eosinofilia sanguínea que es inconstante, pues depende, como todas las reacciones biológicas, de la cantidad de antígeno absorbido. Para que la eosinofilia pueda tener significado patológico debe sobrepasar al 5 % en exámenes repetidos y ella no tiene un significado específico, pues se presenta en muchas parasitosis intestinales, de la sangre y de los músculos e igualmente en afecciones de la piel, enfermedades alérgicas y en muchas intoxicaciones. Cuando el quiste supura, tiende en general a producirse una eosinofilia acompañada de un número elevado de leucocitos polinucleares, lo que cobra importancia para conocer el estado del quiste. LEMAIRE ²¹, señala que BOTTERI ha podido describir una eosinofilia latente, pues la inyección de pequeñas cantidades de líquido hidatídico bajo la piel determina en los portadores de quistes un *aumento de eosinófilos* en el sitio de la inyección y en la sangre, relativamente más grande que en los sujetos sanos. Nosotros hemos confirmado las observaciones de BOTTERI ^{1a}, ^{1b} y en la mayoría de los sujetos sin quiste hidatídico, a pesar de inyectar grandes cantidades de líquido hidatídico (hasta 10 c.c. intradérmico o subcutáneo), no hemos observado aumento significativo de los eosinófilos en la sangre. En cambio realizando inyecciones intradérmicas repetidas en sujetos parasitados, hemos visto que el aumento de eosinófilos está de acuerdo con el grado de sensibilización que presenta el sujeto al líquido inyectado. Es así que cuando la reacción de Casoni es intensa, se producen en forma rápida notables aumentos de eosinófilos, llegando en un caso a

pasar de 2 al 18 %. En uno de los sujetos inyectados por vía intradérmica, la reacción fué tan intensa que llegaron a formarse flictenas, y en el líquido de éstas había 29 % de eosinófilos. Nuestras observaciones sobre producción de eosinófilos e hipersensibilidad estan de acuerdo con las investigaciones experimentales de CAMPBELL², quien trabajando con queratina de helmintos llega a la conclusión de que esta última no es productora de eosinófilos por si misma, sino que solo es capaz de provocar el aumento de eosinófilos, cuando en el organismo inyectado existen células sensibilizadas a dicha queratina.

A pesar de que MOLLOW^{22bis}, sostiene que esta eosinofilia provocada, no tiene gran valor diagnóstico porque no aparece regularmente y porque la observó también en un paciente con urticaria, nosotros creemos que analizada junto a otras modificaciones sanguíneas que produce la inyección del antígeno, es de real utilidad.

3 NUEVA REACCIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO BIOLÓGICO DE LA HIDATIDOSIS. ANTICUERPOS HETERÓFILOS.

A) En el año 1939, CALCAGNO³, publicó los resultados obtenidos con la inyección de líquido hidatídico en pacientes portadores de quiste hidatídico, y llamó a este tratamiento “terapéutica biológica de la hidatidosis”. Hemos observado⁽¹³⁾ en el suero de los sujetos así tratados, *un notable aumento de hemolisinas y aglutininas para glóbulos rojos de carnero*, llegando a obtener aglutinaciones positivas en diluciones de suero que llegan hasta 1:2048 y hemolisis hasta en diluciones del 1:4096, utilizando la técnica de la reacción de Paul y Bunnell. Desde el principio fuimos sorprendidos por la variabilidad en los títulos de anticuerpos heterófilos que presentaban los distintos individuos parasitados frente a la inyección del mismo antígeno. En investigaciones posteriores⁽¹⁴⁾, pudimos comprobar que en conejos o personas no parasitadas por quiste hidatídico, la inyección del líquido no determina el aumento de aglutininas ni de hemolisinas para glóbulos rojos de carnero y que en los pacientes portadores de quiste hidatídico, el aumento de estos anticuerpos heterófilos estaba en estrecho paralelismo con el grado de alergia hidatídica, evidenciada por la reacción de Casoni. Utilizando la vía intradérmica para la inyección del antígeno, pudimos observar⁽¹⁴⁾, que la formación de anticuerpos heterófilos era rápida e intensa, y que esta reac-

ción serológica podía llegar a tener un valor diagnóstico. Para ello extraemos sangre del sujeto en examen y titulamos las aglutininas siguiendo la técnica usada por Paul y Bunnell (1), para el diagnóstico de la mononucleosis infecciosa, técnica que ha sido puesta al día en nuestro medio por CANZANI⁵. Luego inyectamos por vía intradérmica 2 c.c. de líquido hidatídico en 5 pápulas de 0.4 cada una, durante 5 días. Después de inyectar estos 10 c.c. de líquido hidatídico, dejamos pasar 5 a 10 días y extraemos sangre de nuevo para dosificar las aglutininas con la misma técnica. Cuando las aglutininas sobrepasan el título de 1:32, el sujeto tiene un quiste hidatídico o lo ha tenido en época cercana.

B) LOS FENÓMENOS DE MEMORIA CELULAR EN LA HIDATIDOSIS

El diagnóstico serológico de la hidatidosis fué iniciado por GHEDINI en Italia, en 1906, empleando el método de fijación del complemento de Bordet, en los sueros de los pacientes afectados de hidatidosis. En 1908, aparecieron casi simultáneamente dos trabajos muy completos de aplicación diagnóstica; uno de APPHATIE y LORENTZ en la Argentina y otro de WEINBERG y PARVU en Francia.

Hoy se conoce esta reacción serológica con el nombre de Ghedini-Weinberg. Es una reacción casi específica, pues sólo han sido descriptos dos casos de falsas-reacciones positivas en un hemangioma y un cáncer primitivo de hígado (MOLLOW); pero no es una reacción sensible pues casi todas las estadísticas revelan sólo un 50 % de reacciones positivas en pacientes con hidatidosis.

MOLLOW^{22a}, hizo una observación en dos enfermos portadores de quiste hidatídico en quienes la reacción de Ghedini-Weinberg

(1) *Técnica de Paul y Bunnell* (Amer. Jour. Med. Sc., 1932, 183, 90). Se toma suero del sujeto en examen y se inactiva a 56° durante media hora como para realizar la reacción de Wassermann. Se coloca ½ cc. de suero fisiológico al 8.5 ‰ en 10 tubos de reacción de Wassermann y al primero se le agrega ½ cc. de suero del enfermo, así inactivado. Después de mezclar convenientemente se pasa ½ cc. al tubo siguiente y así sucesivamente hasta el tubo número 10. El suero del enfermo queda así en diluciones del 1:2, 1:4, 1:8, etc. Se agrega luego a cada tubo 1 cc. de suero fisiológico y ½ cc. de una suspensión de glóbulos rojos de carnero al 2 % en suero fisiológico. De este modo el volumen final en cada tubo es de 2 cc. Se colocan los tubos media hora a 37° y luego se dejan 24 horas en la heladera antes de realizar la lectura de la aglutinación. Con esa técnica los sueros normales aglutinan los glóbulos rojos de carnero en diluciones del 1:2 al 1:8 y excepcionalmente al 1:16. Los sueros de portadores de quiste hidatídico se comportan como sueros normales.

fué negativa, al mismo tiempo que la reacción de Casoni, dió resultado positivo; después de practicada la reacción de Casoni, la reacción de Ghedini-Weinberg se volvió positiva a las 48 horas. Hemos confirmado la observación de MOLLOW realizando el procedimiento de desensibilización con inyecciones intradérmicas múltiples de líquido hidatídico y hemos visto repetidamente que el Ghedini-Weinberg se hace positivo a veces a los 2 ó 4 días de iniciadas las inyecciones, cosa que no sucede en pacientes sin quiste hidatídico.

Como lo dice MOLLOW ^{22bis}, este hecho tiene analogías en la ciencia médica; así MULLER y PLANNER, han observado en casos de lúes terciaria con reacción de Wassermann negativa, que esta se vuelve positiva por una simple inyección de luetina. Recientemente en Córdoba, VILLAFAÑE LASTRA y colaboradores ³³, han hecho observaciones similares en la *brucelosis crónica*. Pacientes con reacción de aglutinación negativa o débilmente positiva antes de la intradermorreacción del antígeno, dieron reacciones fuertemente positivas hasta de 1 en 100, a veces a los dos días de practicada la inyección intradérmica. Dichos autores concluyen de sus observaciones, que un aumento franco de la aglutinación en una reacción anteriormente negativa (1:25), después de una inyección intradérmica de $\frac{1}{10}$ de melitina, es un elemento más en el diagnóstico de brucelosis, sobre todo si ese aumento es muy precoz (dentro de las 48 horas). Todas estas observaciones ilustran el concepto de memoria celular en inmunología: según éste, cuando las células del sistema formador de anticuerpos han trabado contacto con el antígeno en una época anterior, la formación de anticuerpos es más rápida y más intensa que cuando dicho contacto se hace por primera vez (^{17a}, ^{17b}).

Esto pudimos observarlo bien en un paciente con un quiste hidatídico pequeño de hígado en quien a pesar de tener un Casoni intensamente positivo, la reacción de Ghedini - Weinberg era negativa, la eosinofilia era de 0 % y las aglutininas para glóbulos de carnero daban reacción positiva a la dilución de 1:2. A los 4 días de iniciadas las inyecciones intradérmicas, la reacción de Ghedini - Weinberg, se volvió positiva, la eosinofilia subió a 7 % y las aglutininas para glóbulos de carnero al 1:64.

**C) CÓMO SE LLEGA AL DIAGNÓSTICO BIOLÓGICO DE LA HIDATIDOSIS.
LA PRUEBA DE LA TRIPLE RESPUESTA A LA INTRODUCCIÓN
ANTIGÉNICA**

Se practica una clasificación leucocitaria, reacción de fijación de complemento de GHEDINI - WEINBERG, intradermo - reacción de CASONI y titulación de aglutininas para glóbulos rojos de carnero. Si la eosinofilia sobrepasa el 5 % en exámenes repetidos y las otras dos reacciones son positivas, puede casi asegurarse que el sujeto tiene un quiste hidatídico. Si todas o algunas de estas investigaciones son negativas o si se quiere aun ampliar la seguridad del diagnóstico, se someterá al enfermo a lo que llamamos *la prueba de la triple respuesta a la introducción antigénica*, para lo cual se inyectan por vía intradérmica 2 cc. de líquido hidatídico, en distintos sitios de la piel, cada día durante 5 días. Si a las 96 horas y con más razón aun, si a las 48 horas de terminado el tratamiento, la reacción de GHEDINI - WEINBERG de negativa ha pasado a positiva y si los eosinófilos han sobrepasado el 5 %, es necesario pensar en la existencia de un quiste hidatídico, pues los sujetos no parasitados, no reaccionan de este modo en tan corto tiempo (13^a, 16^a).

Pero la reacción biológica más fiel es la que se produce con respecto a los anticuerpos heterófilos. Si 5 a 10 días después de la última inyección, las aglutininas para glóbulos rojos de carnero sobrepasan el título de 1:32 (técnica de PAUL y BUNNELL), podemos asegurar, apoyándonos en nuestra experiencia sobre 45 casos, el diagnóstico biológico de la hidatidosis. En la prueba que proponemos se estudian pues, una vez introducido el antígeno por vía intradérmica, 3 respuestas: a) Citológica (aumento de eosinófilos; b) serológica, por la formación rápida de amboceptores (reacción de GHEDINI - WEINBERG); c) Serológica por la formación de anticuerpos heterófilos (aglutininas para glóbulos rojos de carnero). (1)

1) La hipótesis emitida en uno de nuestros trabajos (14) de que para la aparición de estos anticuerpos heterófilos era necesaria una sensibilización previa al antígeno, ha sido reforzada por la observación ulterior que hemos hecho en varios sujetos sensibles a *Ascaris suum*, los que desarrollan gran cantidad de estos anticuerpos al ser inyectados con el alérgeno correspondiente (15^a).

4) LA HISTAMINEMIA EN LA ALERGIA HIDATÍDICA

Hemos realizado con RECARTE y BALEA¹⁵, determinaciones de la histaminemia en pacientes afectados de hidatidosis con localizaciones variadas de los quistes y con distintos grados de reactividad cutánea evidenciada por la prueba de CASONI. Coincidiendo con lo que pasa en todos los estados alérgicos, puede decirse que los valores de la histaminemia son muy variables de un enfermo a otro, ya que se encuentran cifras normales (2 a 8 gamas %), subnormales, o muy por encima de lo normal. Algunos valores elevados hemos encontrado en pacientes con hidatidosis hepática y en 3 de ellos había calcificación de los quistes. Uno de ellos, portador de un pequeño quiste hidatídico calcificado, tenía grandes trastornos digestivos y su histaminemia alcanzaba la cifra de 48 gamas %. Los valores elevados de histaminemia en algunos casos de este tipo especial de alergia parasitaria, podrían llevarnos a pensar que tuvieran alguna relación con la cantidad de eosinófilos sanguíneos habitualmente elevada en ellos, de acuerdo con la sugerencia de CODE⁴, de que esas células serían portadoras de histamina.

Pero como lo destacan RANDOLPH y RACKEMANN³⁰, esta opinión se basó en el estudio de 4 casos con eosinofilia elevada, que presentaban al mismo tiempo gran histaminemia y de los cuales en 2 casos, el diagnóstico de parasitosis era seguro; sus estudios paralelos de eosinofilia sanguínea e histaminemia, no le permiten aceptar la sugerencia de CODE. En 11 de nuestros casos hemos hecho la determinación del número absoluto y relativo de eosinófilos al lado de la determinación de la histaminemia, sin encontrar relación entre ambos valores. Tampoco hemos encontrado histamina revelable por el método biológico en el líquido de flictenas provocadas por la inyección de líquido hidatídico a pesar de que en él había 29 % de eosinófilos.

5) LA ALERGIA HIDATÍDICA EN CLÍNICA

El portador de un quiste hidatídico puede tener una serie de manifestaciones que entran en la esfera de las manifestaciones alérgicas clásicas (asma, urticaria, edema angioneurótico) y otro tipo de trastornos que por la rapidez con que ceden a la desensi-

bilización por líquido hidatídico, pueden interpretarse como **causadas** por el mecanismo etiopatogénico de la alergia. **MUSSIO FOURNIER** y **SEOANE** (citado en ¹⁸), citan un caso donde el asma era claramente de origen hidatídico y se asociaba en el enfermo a urticaria y edema angioneurótico. Por otro lado, **CALCAGNO** ha observado que la inyección de una cantidad excesiva de antígeno hidatídico en un paciente portador de un quiste hidatídico de pulmón, provocó un estado de mal asmático que duró 2 días. **JÁUREGUY** y **SOTO** ¹⁸, interpretan algunas sombras radiológicas que aparecen en el pulmón, *cerca del quiste hidatídico*, después de la punción o de la vómica, como de origen alérgico. Han sido descritos numerosos casos de urticaria crónica rebelde, cuyo origen hidatídico está bien probado, puesto que desapareció una vez extirpado el quiste. Hemos tenido oportunidad de observar uno de estos casos de urticaria rebelde a todas las terapéuticas, en un portador de quiste hidatídico de hígado; la urticaria desapareció a las primeras inyecciones de líquido hidatídico empleado como desensibilizante. Al lado de estas manifestaciones de alergia clásica, el portador de un quiste hidatídico tiene a veces una serie de trastornos en distintos sectores del organismo, que por la rapidez con que ceden a la inyección de antígenos hidatídicos pueden ser interpretadas por el mismo mecanismo de la alergia. Uno de los hechos más notables que se observan con el empleo de la terapéutica biológica de **CALCAGNO** ³ es la desaparición rápida de los dolores en sujetos afectados de hidatidosis vertebral, lo que lleva a pensar que ello se deba a la desaparición del edema perirradicular y mismo meníngeo bajo la acción de la terapéutica desensibilizante. Es decir que la terapéutica biológica, — que es ante todo una terapéutica desensibilizante — obraría sobre la inflamación alérgica que sería el substratum de los fenómenos dolorosos, como lo piensan **CHIFFLET** y **ARDAO** ⁶ para la hidatidosis peritoneal.

A) ANAFILAXIS HIDATÍDICA EN CLÍNICA

Como se dijo anteriormente, podemos observar en el portador de un quiste hidatídico, manifestaciones similares a las del choque anafiláctico del animal y que por tratarse del hombre lo llamamos *choque alérgico*. En efecto, cuando se produce una rotura accidental u operatoria de un quiste hidatídico en una

cavidad serosa, la absorción de antígeno es rápida y masiva y el hombre se encuentra entonces en las condiciones experimentales del animal sensibilizado previamente. Como consecuencia de esa absorción masiva de líquido hidatídico aparecen un conjunto de ruidosas manifestaciones que CHAUFFARD fué el primero en interpretar como manifestaciones de anafilaxis hidatídica, frente al concepto que dominaba en ese momento, de las manifestaciones tóxicas primitivas del líquido hidático. CHAUFFARD decía que estos fenómenos de anafilaxis se explicaban como una consecuencia de la sensibilización previa, lenta y crónica, consecutiva al pasaje del líquido hidatídico a través de la pared del quiste intacto o de pequeñas fisuras, lo que daba lugar a la formación de anticuerpos que fijados a las células permanecían silenciosos esperando el antígeno para dar las manifestaciones similares al choque anafiláctico del animal. Sus síntomas, que a veces se desarrollaban ante los ojos del cirujano cuando se realizaban las punciones terapéuticas o diagnósticas de los quistes a través de la pared, se traducen por una sintomatología subjetiva que va desde el simple malestar general hasta la inminente sensación de muerte. Se producen además manifestaciones en la esfera cardiovascular, traducidas por taquicardia con pulso filiforme, hipotensión sanguínea y síndrome de colapso; en la esfera digestiva, por náuseas, vómitos, diarreas y cólicos intestinales; en la esfera respiratoria, por disnea y a veces por cuadros asmátiformes; en la piel, por una urticaria intensa y generalizada, acompañada a veces por edema angioneurótico. Estos trastornos pueden llevar al sujeto hasta la muerte y son numerosos los casos descritos en la bibliografía.

LOZANO (²²) relataba un caso en que el portador de un quiste hidatídico de hígado fué puncionado antes de la intervención para verificar el diagnóstico, extrayéndose unos centímetros de líquido hidatídico. A los 25 minutos el enfermo hizo un choque hidatídico mortal con predominio de fenómenos respiratorios, principalmente cianosis y síntomas cutáneos. LOZANO lo interpreta como un fenómeno de anafilaxis, puesto que ese enfermo había dado una intensa reacción de Casoni.

Pero fuera de esta ruidosa sintomatología, a veces mortal, tan bien descripta por los clásicos, DEVE¹⁰ insiste en lo que él llama "intoxicación hidatídica post - operatoria"; bajo este nombre agrupa un conjunto de trastornos de etiología mal definida

que aparecen en el postoperatorio de un paciente con quiste hidatídico y que según él corresponden a fenómenos de anafilaxis por la reabsorción de líquido hidatídico. Estos trastornos que no aparecerían durante el acto operatorio porque la anestesia general inhibe las manifestaciones del choque, pueden ser benignos, graves o aún mortales y se traducen por fiebre, urticaria, fenómenos peritoneales, náuseas, vómitos, fenómenos nerviosos y respiratorios que pueden llevar al colapso o al síncope.

El concepto de la anafilaxis hidatídica que introdujo CHAUFFARD en la era en que habían revolucionado el campo de la patología, las ideas de RICHEL, es posible que tenga que ser revisado a la luz de nuevas investigaciones experimentales. Como veremos en los estudios de anafilaxis hidatídica experimental, el líquido hidatídico es un tóxico primitivo para las células, y es posible que en el ser humano lo que se interpretó como fenómeno de anafilaxis pura, sea una acción combinada de fenómenos anafilácticos y de toxicidad primitiva del líquido hidatídico.

B) ANAFILAXIS HIDATÍDICA EXPERIMENTAL

WEINBERG y CIUCA, consiguen desencadenar choques anafilácticos en cobayos sensibilizados previamente con 2 c.c. de líquido hidatídico por vía subcutánea, usando como dosis desencadenante, 2 c.c. de líquido por vía intravenosa dado después de 21 días. DE LUCA⁹ no consigue sensibilizar cobayos con el líquido hidatídico, pero sí con membranas y de 100 cobayos empleados, 10 presentaron *choque anafiláctico grave*, de los cuales 3 murieron. Pero también demuestra que el líquido hidatídico tiene una toxicidad primitiva, pues los cobayos inyectados con 10 c.c. de líquido por vía intravenosa, sin estar sensibilizados, mueren en pocos minutos. En el mismo año BACIGALUPO y GROSSO no lograron sensibilizar al conejo para el desencadenamiento del choque anafiláctico, tanto usando líquido, como membrana hidatídica, hecho que en parte se explica por la resistencia natural del conejo para el desencadenamiento de la anafilaxis. WEINBERG y CIUCA consiguen realizar la anafilaxis pasiva en cobayos, inyectándoles suero de pacientes con quiste hidatídico y reacción de fijación de complemento positiva. Revisando los trabajos experimentales no se encuentran opiniones concordantes sobre la posibilidad de provocar la anafilaxis experimental con el líquido hidatídico y esta

dificultad en provocarla, se debería según LEMAIRE, a su pobreza en proteínas. En cambio hay una opinión casi unánime que afirma la toxicidad primitiva del líquido hidatídico. Es así que GIUSTI y HUG¹⁷ en experiencias muy bien realizadas, estudiaron la toxicidad primitiva en el perro. Observaron, confirmando las investigaciones de DESSY y MAROTTA en 1912, que la inyección de 20 c.c. de líquido hidatídico por vía endovenosa en perros anestesiados con cloralosa, les produce un choque similar al peptónico con hipotensión, leucopenia e incoagulabilidad sanguínea. Este choque no es inhibido por la atropinización del animal y es igualmente provocado por el líquido hervido o el ultrafiltrado del líquido. Las dosificaciones colorimétricas de histamina en el líquido, les revelan cantidades tan pequeñas que permiten excluirla como causa del choque.

Hemos repetido estas experiencias confirmando las observaciones de GIUSTI y HUG y hemos obtenido el choque tanto con el líquido hervido durante una hora como con el líquido desalbuminado con ácido tricloroacético al 5 %. Todas las experiencias han sido realizadas con un mismo líquido hidatídico en el cual la dosificación de histamina por el método de CODE⁴, modificación de Barsoum - Gaddum, ha dado 2 gamas por 100 c.c., lo que confirma nuevamente que la histamina no es la responsable del choque. (16)

En 10 perros hemos dosificado con el método de CODE, la histamina en la sangre antes y a intervalos variables después de inyectado el líquido, encontrando en algunos un aumento de esta substancia.

Sumario

En el presente capítulo se estudia la posibilidad de la coexistencia en un sujeto portador de un quiste hidatídico, de manifestaciones de alergia hidatídica, junto a fenómenos considerados como del tipo del choque anafiláctico experimental.

Se analiza en forma detallada la reacción alérgica de piel (reacción de CASONI) estableciéndose la forma en que ella debe realizarse, el mejor líquido a emplear, la naturaleza de los antígenos que en ella intervienen, así como su significado en el diagnóstico de la hidatidosis.

Las modificaciones que las inyecciones intradérmicas del líquido hidatídico producen al paciente portador de quiste hidatídico, ilustran varios aspectos de los fenómenos de memoria celular. Estas modificaciones consideradas en su conjunto, nos han permitido proponer un nuevo tipo de investigación diagnóstica que se designa con el nombre de *prueba de la triple respuesta, a la introducción antigénica*.

En la última parte del presente capítulo se hace el estudio de las manifestaciones clínicas de la alergia y anafilaxis hidatídica, junto a un estudio de la anafilaxis experimental. La toxicidad primitiva del líquido hidatídico, para los animales de experimentación, lleva a la hipótesis de que los accidentes graves que a veces aparecen en un paciente, por la rotura de un quiste hidatídico, puedan ser la consecuencia de la acción combinada del fenómeno anafiláctico y de la toxicidad primitiva de dicho líquido.

BIBLIOGRAFIA

- 1) BOTTERI (J. H.). — Echinokokenantigen. Klin. Woch. 1929, 8, 836.
- 1a) BOTTERI (J. H.). — Wien. Klin. Woch., 1922, 35, 473.
- 1b) BOTTERI (J. H.). — Z. Exper. Med., 1925, 44, 774.
- 2) CAMPBELL (D. H.). — Experimental eosinophilia with keratin from *Ascaris suum* and other sources. Journ. Infec. Diseases. 1942, 79, 270.
- 3) CALCAGNO (B.). Terapéutica biológica de la hidatidosis. Boletines y Trabajos de la Acad. Argent. de Ciruj. 1939.
- 4) CODE (C. F.). — The histamine-like activity of white blood cells. J. Physiol. 1937, 90, 485.
- 5) CANZANI (R.). — La suerología de la fiebre ganglionar o mononucleosis infecciosa. Arch. Urug. Med. Cirg. y Esp. 1942, 20, 104.
- 6) CHIFFLET (A.). — Alergia tisural y quiste hidatídico. Rev. Med. Latino-Americana. 1941, 27, N° 313.

- 7) DEW (H.) — Hydatid disease. Ed. Sidney. Australasian Publis. 1928.
- 8) DENNIS (E. W.). — A stable purified antigen for the immunological study of hydatid disease. Journ. of Parasitology. 1937, **23**, 60.
- 9) DE LUCA. — La anafilaxia en la hidatidosis. IIº Congreso Nacional de Medicina B Aires. 1922, **1**, 707.
- 10) DEVE. — L'intoxication hydatique post-operative. Rev. de Chir. 1911, **1**, 153.
- 11) FAIRLEY (K. D.). — Med. Journ. Australia. 1929, **1**, 472.
- 12) FERNANDEZ ITHURRAT y CALCAGNO (B. N.). — Reacciones biológicas de la hidatidosis. IIº Congreso Nacional de Medicina. B. Aires, 1922, **1**, 341.
- 13) GRANA (A.). — Terapéutica biológica de la hidatidosis. Su acción sobre algunas manifestaciones de alergia hidatídica y las modificaciones serológicas que produce". Día Médico B. Aires. 1942, **14**, 1092.
- 13a) GRANA (A.). — El diagnóstico biológico de la hidatidosis. Prueba de la triple respuesta a la introducción antigénica. Arch. de Med. Cir. y Esp., 1944, **24**, 471.
- 14) GRANA (A.). — Antibodies againts sheep erythrocytes produced by the injection of hydatid liquid in patients with hydatid cysts. I paper. J. Immunol. 1944, **48**, 203. II Paper. En publicación en J. Immunol. 1944.
- 15) GRANA (A.), RECARTE (P.) y BALEA (E.). — La histaminemia en la alergia hidatídica. Medicina. B. Aires. 1943, **3**, 198.
- 15a) GRANA (A.). — Anticuerpos heterófilos. Clínica e Inmunología. Edit. Espasa Calpe. 1944.
- 16) GRANA (A.), RECARTE (P.) y BALEA (E.). — La histaminemia en el choque producido por el líquido hidático en el perro. Rev. de la Soc. Arg. de Biol., 1943, **19**, 444.
- 16a) GRANA (A.). — Eosinofilias producidas en pacientes con quiste hidatídico inyectados con líquido hidatídico. Medicina. 1944, **4**, 290. B. Aires.
- 17) GIUSTI (L.) y HUG (E.). — Farmacología del líquido hidático. IIº Congreso de Medicina. 1922, **1**, 691. B. Aires.
- 17a) GLENNY (A. T.) and ALLEN (K.). — J. Hyg. 1922, **21**, 104.
- 17b) GLENNY (A. T.). — J. Hyg. 1925, **24**, 301.
- 18) JAUREGUY (M. A.) y SOTO (J. A.). — Alergia hidática pulmonar. Monografía. Imprenta Rosal. Montevideo. 1941.
- 19) KELLAWAY (C. H.). — Hidatid fluid as an anaphylactic antigen. Journ. of Pathol. and Bacter. 1928, **31**, 141.
- 20) LEMAIRE (G.). — L'Algerie Médicale. 1928, p. 203.
- 21) LEMAIRE (G.). — Les test biologiques. Arch. Int. de la Hidat. 1934, 1936, 289.
- 22) LOZANO (R.). — Chascos y peligros de la hidatidosis. El shock anafiláctico mortal. Arch. Int. de la Hidat. 1934, 1936, 95.
- 22bis) MOLLOWS (W.). — Die Bedeutung der Reaktion nach Casoni für die diagnosis der Echinokokkenkrankheit der Menschen und ihre Einwirkung auf die anderen biologischen Reaktionen. IIº Cong. Int. Med. Hyg. Trop. (El Cairo, 1928), p. 649.
- 23) PINELLI (L.). — La diagnosi biologica dell echinococcosi. Arch. Intern. de la Hidatid. 1936, pag. 76.
- 24) PRAUSNITZ (C.) and KÜSTNER (H.). — Centralblatt für bacteriologie Orig. 1921, **86**, 160.
- 25) PORZECANSKY (B.). — Reaginas atópicas a la enfermedad hidática y en la enfermedad de Nicolas y Fabre. Anal. del Inst. de Clín. Quir. Montevideo. 1940, 6 Nº 3. Pag. 126.
- 26) PIROSKY (I.), PIROSKY (R. de) y CASIRAGHI (J. C.). — Hipersensibilidad de infestación en la hidatidosis del hombre. J. Rev. Inst. Bact. "Dr. Carlos Malbrán". 1942, **11**, 94.
- 27) PIROSKY (I.), PIROSKY (R. de) y FRANCESCHI (C.). — Polisacárido aislado del quiste hidático. Rev. Inst. Bact. "Dr. Carlos Malbrán". 1941, **10**, p. 210.
- 28) PEREZ FONTANA (V.) y SCALTRITTI. — Comunicado al Congreso de Colonia. Uruguay. 1941.
- 29) RACKEMANN (F. M.) and STEVENS (H. A.). — Skin tests to extracts of echinococcus and ascaris. J. Immun. 1927, **13**, 389.
- 30) RANDOLPH (E. G.) and RACKEMANN (F. M.). — Journ. of Allergy. 1941, **12**, 450.
- 31) SENEKJI (H. A.). — Polysaccharide scolax antigen for the immunological diagnosis of hydatid disease. S. Trans. Roy Soc. Trop. Med. Hyg. 1941, **34**, 401.
- 32) TALICE (R.). — Comunicación personal.
- 33) VILLAFANE, LASTRA (T.), WILDE (H.), CRISCUOLO (E.), WOLAY (I.), CAFFER (V.) y GOOBAR. — Brucelosis crónica. Rev. Argentino-Norteamericana de Ciencias Médicas. Abril de 1943.

El tratamiento biológico de la hidatidosis

SU ACCION SOBRE ALGUNAS MANIFESTACIONES DE ALERGIA HIDATIDICA

A. Graña

En la obra de TALIAFERRO¹³, aun no se señala ningún resultado positivo en las tentativas de obtener inmunidad contra los organismos parásitos. Pero al año siguiente MILLER, MASSIE y KERR (citado en¹⁴), obtienen resultados alentadores en ensayos de inmunización de ratas blancas contra "*Tænia tæniæforme*" utilizando un antígeno proveniente de dicho parásito que era inyectado por vía subcutánea e intraperitoneal. Como lo destaca CULBERSTON¹ hoy son ya numerosos los trabajos que demuestran la existencia real de una inmunidad parasitaria. En el año 1927 DEVÉ³ fracasó en sus intentos de vacunar ratas y conejos contra el desarrollo del quiste hidatídico, pero en el año 1935 TURNER, BERBERIAN y DENNIS¹⁴ obtuvieron una reacción protectora parcial en perros que habían sido vacunados con una suspensión de la tenia equinococo previamente a la infestación por vía intestinal. Al año siguiente los mismos autores (¹⁵), comunican los brillantes resultados obtenidos en la vacunación del huésped intermediario, utilizando para ello 115 corderos infestados por vía intestinal. Al cabo de 10 meses en los animales vacunados previamente, los quistes se habían desarrollado en pequeña cantidad y estaban muertos y calcificados, cosa que no sucedía en los corderos tes-

tigos. Es interesante señalar el número escaso de inyecciones vacunadoras utilizadas, que llegó en su número máximo a 5 y que consistía en un macerado de membranas hidatídicas en suero fisiológico. De sus trabajos TURNER y colaboradores llegan a la conclusión que si bien la vacunación antihidatídica no evita la infestación, reduce sin embargo, el número de quistes y los hace degenerar.

En el año 1939, CALCAGNO² comunicó los resultados obtenidos en ensayos en los que se trata de atacar en el hombre al elemento vesicular ya desarrollado de la tenia equinococo, es decir, al quiste hidatídico. Designa su procedimiento con el nombre de *tratamiento biológico de la hidatidosis*. En estos ensayos había sido precedido por PETROW quien realizó un ensayo aislado sin llegar a ninguna conclusión. En los años siguientes a su primera publicación, CALCAGNO hizo numerosas comunicaciones a la Academia de Cirugía de Buenos Aires, en las cuales puso en evidencia que en los enfermos con caquexia de origen hidatídico sometidos a las inyecciones progresivas de líquido hidatídico, se producen aumentos de peso y desaparece la anemia al mismo tiempo que su sedimentación globular disminuye en valor y sus quistes disminuyen en tamaño. En estudios anatomo - patológicos realizados con VIVOLI y en piezas obtenidas de sujetos intensamente tratados, encuentra quistes con marcada degeneración caseosa y calcificación de sus paredes, al mismo tiempo que las reacciones de glucosa y glucógeno realizadas en el líquido son completamente negativas, según los estudios de PIROSKY y SCHROEDER, JORGE, ARCE, IVANISSEVICH, BUSTOS, etc. sostienen que el tratamiento del quiste hidatídico es quirúrgico, mientras CALCAGNO y sus colaboradores, apoyados en una estadística de 100 casos tratados biológicamente, siguen sosteniendo la eficacia del tratamiento biológico, sobre todo en la hidatidosis vertebral. En la actualidad utilizan antígenos concentrados, preparados por SORDELLI y PIROSKY¹². Después de emplear esta terapéutica en numerosos pacientes con hidatidosis de todos los tipos, creemos que es necesario delimitar bien los fines que se persiguen para hablar de su eficacia o de su ineficacia. Si se persigue con ella matar los quistes ya desarrollados, se puede decir que eso es muy discutible y algunos casos bien seguidos por nosotros durante largo tiempo, tienden a probar su ineficacia en ese sentido.

Un enfermo con siembra hidatídica peritoneal fué intervenido (Dr. DIEGO LAMAS), extrayéndosele numerosos quistes y comprobando la existencia de otros que no pudieron ser extirpados por su cantidad. Le iniciamos la terapéutica biológica, llegándole a dar unos 700 c.c. de líquido hidatídico en el curso de un año y además el antígeno integral de Sordelli y Pirofsky. El enfermo aumentó notablemente de peso, desapareció su anemia, aumentaron sus eosinófilos y aparecieron en su suero enorme cantidad de anticuerpos heterófilos (hemolisinas y aglutininas para glóbulos rojos de carnero). Al cabo de este año, el enfermo es reoperado con un magnífico estado general y se encuentran quistes sin ninguna modificación de sus paredes y con escólices vivos en su interior. Ocho meses después de esta operación y a pesar de seguir el tratamiento en forma intermitente, se desarrolla un nuevo quiste perfectamente palpable en el hipocondrio izquierdo. Otro tanto podríamos decir de un quiste hidatídico de pulmón, donde a pesar del tratamiento, las radiografías seriadas indicaban el crecimiento progresivo. Una enferma del Dr. ABEL CHIFFLET tenía una hidatidosis vertebral, por la que fué tratada por nosotros con distintos antígenos durante 2 años, con lo cual desaparecieron los dolores a tipo radicular y mejoró notablemente el estado general. Sin embargo nuevas vértebras han sido invadidas por el parásito.

Pero si se considera a la terapéutica biológica como complementaria de la quirúrgica, el problema presenta aspectos dignos de ser tenidos en cuenta y en algunos casos es la única terapéutica actualmente disponible, en enfermos en los cuales no puede recurrirse a la operación.

1) ACCIÓN DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO SOBRE LAS MANIFESTACIONES DE ALERGIA HIDATÍDICA

El portador de un quiste hidatídico, además de los trastornos propios que produce dicho cuerpo extraño al organismo, tiene un conjunto de manifestaciones patológicas imputables a una alteración reaccional específica que constituye la *alergia hidatídica*.

Empleando el tratamiento biológico, hemos observado que además de la mejoría notable del estado general que rápidamente se produce en los pacientes como lo ha señalado CALCAGNO, desaparecen un conjunto de trastornos que por la misma rapidez con que ceden a esta desensibilización específica, deben colocarse en el capítulo de las manifestaciones alérgicas.

La terapéutica biológica sería pues, ante todo, una terapéutica general y una terapéutica desensibilizante. Basados en estos

hechos hemos dado una nueva interpretación ⁽⁵⁾ a la llamada *seudolitiasis biliar* de QUÉNU. Con este nombre describió QUÉNU ¹¹ los cólicos hepáticos típicos que se presentan en pacientes con vías biliares sanas y portadores de quistes hidatídicos cerrados en cualquier sitio del parénquima hepático. Coloca al lado de esta forma "seudolitiásica" una forma "gastrálgica" y propone como patogenia para estas manifestaciones, la pleuritis y peritonitis aséptica reaccional, que se producen por la presencia del quiste. IVANISSEVICH ⁹ en 1927 después de un amplio estudio estadístico, comparte la opinión de DEVÉ, de que en el 95 % de los casos, dichos cólicos traducen la invasión de vesículas y membranas hidatídicas en los conductos biliares. Para el número menor de casos en los cuales no hay ningún signo de rotura del quiste, piensa que éstos antes de abrirse pueden lanzar al torrente biliar, películas de descamación de la membrana madre, que al circular dentro de la vía biliar, desencadenarían el síndrome doloroso. VARELA FUENTES ¹⁶ hizo la exploración funcional vesicular por la colecistografía y el Meltzer - Lyon en 12 casos de estas formas dolorosas del quiste hidatídico del hígado. En 9 de éstos el colecistograma muestra ausencia total de sombra vesicular, y en 8, la prueba de Meltzer - Lyon es negativa. En uno de esos casos, la funcionalidad vesicular se hizo normal a los 34 días de extirpado el quiste. Recordando que la *estasis vesicular* basta por sí misma para provocar cólicos hepáticos, llama la atención sobre la frecuencia con que la encuentra en esta forma "seudolitiásica", lo que podría servir de base para la explicación de los cólicos. En realidad en la época actual no hablaríamos de una "seudolitis biliar", porque el capítulo de los cólicos hepáticos de origen no litiásico, se ha ido ampliando a medida que progresaban los medios de exploración funcional vesicular y las investigaciones alérgicas. Es así que son ya bien conocidos los cólicos hepáticos de las estasis vesiculares hipo o hipertónicas ¹⁷ y sobre todo los cólicos aparecidos en el curso de las colecistopatías de origen alérgico (pág. 270).

En dos enfermos con el cuadro de esta "seudolitis biliar" por quiste hidatídico calcificado de hígado, hemos visto desaparecer estas manifestaciones dolorosas desde las primeras inyecciones de líquido hidatídico y ellas no se han presentado en el curso de un año a pesar de volver los enfermos a un régimen

alimenticio normal. Observaciones similares ha hecho CALCAGNO en enfermos sometidos a la terapéutica biológica. A la luz de estos hechos y apoyados por el resultado obtenido con esta terapéutica desensibilizante, interpretamos la "seudo-litiasis" biliar de QUÉNU como *manifestaciones biliares de alergia hidatídica*. Si se tiene en cuenta que en el mecanismo de los fenómenos alérgicos lo fundamental está constituido en último término por el edema local o por la contracción espasmódica de las fibras musculares lisas en el órgano de choque correspondiente, no es de extrañar que estas manifestaciones dolorosas paroxísticas correspondan a este mecanismo. Otras manifestaciones hepáticas que podrían corresponder al mecanismo de la alergia, son expuestas por CENDÁN en su tesis (ver ⁵). Por otra parte uno de los hechos más interesantes señalados por CALCAGNO y que hemos tenido oportunidad de confirmar, es la desaparición rápida de los dolores a tipo radicular en los enfermos con hidatidosis vertebral cuando se les somete a la terapéutica biológica. La rapidez con que ceden estos dolores a las inyecciones de líquido hidatídico hace pensar que en algunos casos, su causa esté en el *edema perirradicular* o mismo meníngeo, que cedería por la acción desensibilizante. Con el Dr. CASIRAGHI hemos visto un enfermo portador de un quiste hidatídico central de hígado que tenía crisis urticarianas de planta de pie y mano, desesperantes, por el prurito que producían y rebeldes a toda terapéutica; la urticaria de este enfermo desapareció desde las primeras inyecciones de líquido hidatídico, al mismo tiempo que se corregían una serie de trastornos digestivos que el enfermo padecía.

La terapéutica biológica tendría también su aplicación en los pacientes con retenciones pulmonares de membranas hidatídicas que hacen episodios hemoptoicos y trastornos funcionales en la esfera respiratoria; en esos casos además de la acción indudable sobre el estado general del enfermo, tienden a corregirse los fenómenos congestivos perifocales. Esta acción de la terapéutica biológica sobre los procesos pulmonares consecutivos a retenciones de membranas, fué señalado por nosotros en 1942 (⁴) y luego RÍOS y LAMAS (^{11bis}), han hecho observaciones similares; piensan además que el tratamiento biológico facilita la expulsión de la membrana retenida. En algunos enfermos con quiste hidatídico cerrado, CALCAGNO ha observado que la terapéutica bioló-

gica fué seguida por la rotura del quiste. Al lado de estas observaciones clínicas, ITOIZ¹⁰ hace observaciones experimentales, interpretando como fenómenos alérgicos las modificaciones anatómicas de la adventicia que se producen como consecuencia del tratamiento biológico en los animales infestados por el equinococo. Pasaremos a estudiar las modificaciones sanguíneas que apoyan la idea de que el tratamiento biológico de la hidatidosis es ante todo una terapéutica desensibilizante.

2) MODIFICACIONES SANGUÍNEAS QUE PRODUCE EL TRATAMIENTO BIOLÓGICO DE LA HIDATIDOSIS

Al principio hacíamos el tratamiento biológico con líquido hidatídico dado por vía subcutánea, empezando con dosis de 0.5 c.c. y subiendo progresivamente las dosis hasta llegar a dar 20 c.c. 3 veces por semana. Podíamos así observar el aumento de eosinófilos, que es una de las modificaciones con las cuales CALCAGNO sigue la evolución de sus enfermos. Posteriormente hemos utilizado la vía intradérmica y hemos visto que las modificaciones sanguíneas son rápidas y claras (1). Podemos así observar una elevación de la eosinofilia relativa y absoluta, un descenso de la histaminemia si está elevada y una elevación del título de anticuerpos heterófilos (hemolisinas y aglutininas para glóbulos rojos de carnero) (8). Es interesante señalar este hecho del aumento de aglutininas para glóbulos rojos de carnero, lo que hace que los sueros de pacientes en tratamiento, den reacciones falsas positivas de PAUL y BUNNELL para el diagnóstico de la mononucleosis infecciosa. Pero hay un hecho que hemos podido observar en dos pacientes que tenían además de la reacción de GHEDINI-WEINBERG positiva, un Wassermann y Kahn intensamente positivos sin ningún antecedente ni síntoma clínico que hiciera pensar en sífilis. Después de 20 días de inyecciones de líquido hidatídico por vía intradérmica, el Wassermann y Kahn se hicieron negativos, sin ningún tratamiento antilúético.

Basados en observaciones que hemos hecho con TORRES⁶ de

(1) Para realizar el tratamiento en esta forma empezamos por 0.2 c.c. por vía intradérmica de un líquido bien probado como antígeno fiel y luego vamos ascendiendo en las cantidades hasta dar 1 a 2 c.c. 3 veces a la semana. El tiempo de duración de este tratamiento será indicado por la marcha clínica.

reacciones de sífilis transitorias, en pacientes con quiste hidatídico de pulmón, creemos que en estos dos casos estaríamos también frente a reacciones "falsas - positivas" de sífilis. Lo interesante a señalar, es cómo las inyecciones de líquido hidatídico han negativizado rápidamente estas reacciones "falsas - positivas" de sífilis, cosa que no sucedió con otros dos pacientes portadores de quiste hidatídico con reacciones serológicas positivas, correspondiendo a una sífilis verdadera, que hemos también sometido al tratamiento biológico. Esto descarta que las reacciones se hagan negativas por el exceso de hemolisinas que el tratamiento crea en estos pacientes y plantea la posibilidad de que el líquido inyectado sature el exceso de anticuerpos hidatídicos que daban lugar a las reacciones de fijación de complemento y de floculación para la sífilis.

3) LA POSICIÓN A ADOPTAR FRENTE AL TRATAMIENTO BIOLÓGICO

Resumiendo lo dicho anteriormente se puede decir: 1º) No está demostrado en forma indiscutible, que el tratamiento biológico de la hidatidosis, tal como ha sido propuesto por CALCAGNO, esterilice los quistes hidatídicos desarrollados. 2º) Hay hechos experimentales indiscutibles por los cuales se llega a la conclusión de que es posible vacunar al huésped intermediario (Oveja) para evitar la infestación hidatídica, lo que plantea la posibilidad de que el hombre pueda ser vacunado para evitar el desarrollo de los escólices en los casos de rotura accidental u operatoria de un quiste hidatídico. Es natural que esta vacunación deberá ser previa a la siembra de escólices (7) o lo más rápidamente posible después de ella; 3º) El tratamiento biológico de la hidatidosis tiene un efecto indudable sobre el estado general del enfermo, lo saca de la caquexia hidatídica y lo prepara para ulteriores actos operatorios; por estas razones deberá ser empleado también en aquellos cuadros de hidatidosis que escapan al dominio del cirujano. En este sentido está indicado en los casos de hidatidosis múltiple del peritoneo, procesos pulmonares crónicos (hemoptisis, supuración) consecutivos a retenciones de membranas y sobre todo en la hidatidosis vertebral, donde CALCAGNO ha obtenido resultados alentadores. 4º) Las observaciones clínicas y biológicas nos hacen pensar que ésta es ante todo una terapéu-

tica desensibilizante, y en ese sentido será empleada para combatir los cólicos hepáticos de la “seudo - litiasis” biliar de QUENU, urticarias de origen hidatídico, manifestaciones dolorosas en la hidatidosis vertebral y trastornos funcionales de origen hidatídico en la esfera respiratoria. 5º) El tratamiento biológico produce importantes modificaciones sanguíneas, representadas por un aumento de la eosinofilia, un descenso de la histaminemia cuando ella está elevada, y un aumento de los anticuerpos heterófilos (hemolisinas y aglutininas para glóbulos rojos de carnero) que en nuestro concepto traducen la existencia de un estado de irritabilidad alérgica tisural al líquido hidatídico. Debido a este aumento de anticuerpos heterófilos, el suero de pacientes con hidatidosis, así tratados, da falsas reacciones positivas de PAUL y BUNNELL, para la mononucleosis infecciosa. Hacemos notar que las inyecciones de líquido hidatídico nos han permitido negativizar en dos casos, reacciones falsas - positivas de sífilis en pacientes portadores de quiste hidatídico, cosa que no sucedió en dos casos de asociación de quiste hidatídico y sífilis. Este hecho plantea, a nuestro entender, un problema de proyecciones en el campo de la serología.

Sumario

En este capítulo se describen las diversas tentativas hechas para obtener una inmunización contra el desarrollo del quiste hidatídico en los animales de experimentación, exponiendo luego la posición que se puede adoptar en la clínica frente a la llamada terapéutica biológica de la hidatidosis.

Se analiza el efecto de esta terapéutica sobre las manifestaciones de alergia hidatídica y las modificaciones hematológicas y serológicas que ella produce, llamando especialmente la atención sobre la negativación de algunas "falsas reacciones positivas" de sífilis y sobre la aparición de falsas reacciones positivas de PAUL y BUNNELL para el diagnóstico de la mononucleosis infecciosa.

Finaliza el capítulo haciendo un resumen del estado actual de la vacunación antihidatídica y deduciendo por múltiples razones que la terapéutica biológica, tal como se realiza actualmente, es ante todo una terapéutica general y desensibilizante.

BIBLIOGRAFIA

- 1) CULBERTSON. — "Immunitiy againts animal parasites". Columbia University Press, 1941.
- 2) CALCAGNO (B.). — "Tratamiento biológico de la hidatidosis". Bolet. y Trab. de la Academ. Argent. de Cirug. 1939, 1940, 1941, 1942.
- 3) DEVE (F.). — "Essai d'immunisation anti-echinococque par injections sous-cutanéés de membranes hydatiques broyées al l'état frais". Comp. Rend. Soc. Biol., 1934, **115**, 1025.
- 4) GRAÑA (A.). — "El tratamiento biológico de la hidatidosis. Su acción sobre algunas manifestaciones de alergia hidatídica y las modificaciones serológicas que produce". El Día Médico, Buenos Aires, 1942, **14**, Nº 42, p. 1092.
- 5) GRAÑA (A.). — "Acción del tratamiento biológico de la hidatidosis sobre la llamada pseudo-litiasis biliar". Bolet. de la Soc. de Cirug. de Montevideo. Mayo de 1943.
- 6) GRAÑA (A.) y TORRES (L. A.). — "Reacciones de sífilis falsas-positivas en quistes hidatídicos de pulmón abiertos y supurados". Arch. Urug. de Med., Cirug. y Esp., 1943, **12**, 202.
- 7) GRAÑA (A.) y BAZZANO (H. R.). — "Hidroneumotórax hidático. Observaciones clínicas y biológicas". Arch. de Med. Cirg. y Esp., 1943, **12**, 320.
- 8) GRAÑA (A.). — "Manifestaciones clínicas y humorales de algunos quistes hidáticos calcificados de hígado. Resultados obtenidos con la terapéutica biológica". Libro de "Patología Digestiva". de VARELA FUENTES y GARCIA CAPURRO, Edit. Espasa-Calpe, 1943.
- 9) IVANISSEVICH. — "¿Litiasis biliar? ¿Quiste hidático? El cólico hepático de origen hidático". Bolet. del Inst. de Clín. Quirúrg., 1927, **3**, 311.
- 10) ITOIZ (O. A.). — "Equinocosis primitiva experimental. Inmunidad y alergia en la hidatidosis. Su expresión anatómica". Bolet. del Inst. de Clín. Quir., 1942, **18**, 49.
- 11) QUENÜ. — "Douleur dans les kystes hydatiques". Rev. de Chir., 1910, **2**, 945.
- 11 bis) RIOS (B.) y LAMAS (R.). — "Tratamiento biológico de la hidatidosis pulmonar". Bolet. de la Soc. Méd. Quirúrg. del Centro de la República, 1943, Nº 39 y 40, pág. 77.
- 12) SORDELLI (A.), PIROSKY (I.) y PIROSKY (R. de). — "Antígeno para el tratamiento biológico de la hidatidosis". Rev. del Inst. Bact. "Dr. Carlos Malbrán", 1942, **11**, 226.
- 13) TALIAFERRO. — "The immunology of parasitic infections". Edic. The Century Co. N. York, 1929.
- 14) TURNER, BERBERIAN y DENNIS. — "The production of artificial immunity in dogs against echinococcus granulosus". Journ. of Parasit., 1936, **22**.
- 15) TURNER, BERBERIAN y DENNIS. — "The production of artificial immunity against hydatid disease in sheep". Journ. of Parasit., 1937, **23**, 43.
- 16) VARELA FUENTES (B.). — "Pseudo-litiasis biliar por quiste hidático del hígado". Bolet. de la Soc. de Cirg. de Montev., 1931, **2**, 214.
- 17) VARELA FUENTES (B.). — En "Patología Digestiva", pág. 388 y 480. II Edición Espasa-Calpe, 1944, Buenos Aires.

Alergia digestiva

B. Varela Fuentes y P. Recarte

I) El concepto de "Alergia Digestiva"

La aparición de trastornos patológicos a nivel de cualquiera de los segmentos del tubo digestivo y de sus glándulas anexas, puede ser provocada por el mecanismo etio-patogénico de la alergia (pág. 45). En tales circunstancias se habla de **alergia digestiva**. Los trastornos pueden ser puramente funcionales, pero en algunos casos pueden acompañarse además de alteraciones anatómicas, transitorias o permanentes, de los tejidos afectados.

Habitualmente el agente etiológico, es decir el **alérgeno** que provoca la aparición de los trastornos, está representado por una sustancia ingerida. Esta categoría de alérgenos se denominan **ingestantes**, diferenciándose así de los *inhalantes* que penetran en el organismo por las vías respiratorias; de los *contactantes* que ejercen su acción al entrar en contacto con la piel; de los *inyectantes*, introducidos por la vía paraentérica, etc. Y en la gran mayoría de los casos, el ingestante no es otra cosa que un *alimento* cualquiera, cuya introducción en el tubo digestivo es normalmente inofensiva, pero que en algunos sujetos se demuestra capaz de actuar aun en cantidades mínimas, como si se tratara de un verdadero tóxico. Pero puede tratarse también de *drogas* diversas, que al margen de su acción fármaco-dinámica peculiar, son capaces también de actuar como alérgenos específicos y de provocar así trastornos alérgicos digestivos.

Se acepta además que en casos especiales, éstos últimos pueden ser provocados por *bacterias* del contenido intestinal normal,

para las cuales se ha sensibilizado el tubo digestivo de una manera específica, esencialmente alérgica; se dice en tales casos que existe una *alergia bacteriana*, a localización digestiva.

Tanto los alérgenos ingestantes (alimentos o drogas), como los productos derivados del metabolismo de las bacterias del contenido intestinal en el caso de la alergia bacteriana, pueden desarrollar su actividad patológica por simple contacto con la mucosa de los diversos segmentos del canal digestivo, tal como lo hacen p. ej., los “contactantes” que provocan al ser depositados sobre la piel el eczema (*dermatitis venenata*). Pero en muchos casos aquella acción se desarrolla de una manera más compleja, requiriéndose previamente la absorción digestiva del alérgeno nocivo, que luego ha de alcanzar al tejido que va a ser afectado, *por la vía sanguínea*. Es así como se explica que pueda afectarse electivamente la túnica muscular de la pared intestinal, p. ej. en los casos de *colitis espasmódica*. Por lo demás, este es el único modo posible de acción de dichos alérgenos sobre las glándulas anexas del aparato digestivo, especialmente sobre el *hígado* o la *vesícula biliar*, frecuentemente afectados.

Este hecho de que los órganos digestivos y sus anexos puedan ser afectados por alérgenos que llegan hasta ellos por la vía sanguínea, explica por qué en circunstancias más raras, los trastornos peculiares de la alergia digestiva pueden ser provocados, no por los ingestantes ya mencionados, sino por alérgenos que han penetrado en la corriente sanguínea por otras vías; p. ej. por *inhalantes* absorbidos a través de las vías respiratorias (pólenes; polvo de habitación, etc.). Es la alergia digestiva *por inhalantes*, que ha sido especialmente estudiada por DUKE^{21°} y otros autores (7a; 29; 62).

De igual manera puede ocurrir que en algunos casos de alergia digestiva de origen bacteriano, no sean las propias bacterias del contenido intestinal las responsables de los trastornos observados, sino los productos del metabolismo de bacterias localizadas en focos lejanos; p. ej. en los *focos de infección ocultos*, sobre todo cefálicos (amígdalas; senos paranasales; granulomas apicales dentarios), que penetran previamente en la sangre antes de alcanzar a los órganos digestivos.

Es decir que las diversas manifestaciones de la alergia digestiva son provocadas habitualmente por los ingestantes (alergia

por alimentos o por drogas), pero en algunos casos se trata de alergia por inhalantes o de alergia bacteriana.

La frecuencia con que los alérgenos ingestantes son previamente absorbidos, para luego difundir por la sangre antes de localizarse en cualquiera de los segmentos del aparato digestivo, explica por qué en muchos casos en vez de realizarse esta localización digestiva, aquellos alérgenos van a afectar a otros órganos lejanos, que constituyen entonces el *órgano de choque* (pág. 52). Aparecerá en tales casos un eczema o urticaria; una crisis de asma bronquial o un coriza vaso-motor, provocados en todos estos casos por los ingestantes. Es decir que *alergia por alimentos o drogas*, no es sinónimo de *alergia digestiva*. En los casos que se acaban de mencionar, se trataría de alergia de la piel; alergia respiratoria o alergia bronquial, provocadas por un alimento o droga, es decir, por un alérgeno ingestante.

El hecho de que *la ingestión de algunos alimentos provoque trastornos digestivos bien definidos*, debe hacer sospechar que se trate de perturbaciones de carácter alérgico. Naturalmente que se debe descartar antes que exista una *intolerancia para determinados grupos de alimentos*, tal como se encuentra de manera característica en ciertos cuadros dispépticos. Es el caso de la intolerancia para las grasas y frituras propias de los vesiculares; para los amiláceos, de las dispepsias intestinales de fermentación; para las frutas y verduras crudas, ricas en materiales de celulosa gruesa, en ciertas colitis con diarrea; para los alimentos flatulentos: coles, coliflor, boniato y leguminosas (porotos, lentejas, garbanzos), que dan origen a la sintomatología de la aerofagia y de la aerocolia, etc. Es el caso también de los *dispépticos* que afirman que no pueden comer ningún alimento "ácido" o ningún dulce. En todas estas circunstancias se trata de manifestaciones patológicas subordinadas a dificultades que surgen durante el proceso de la digestión gástrica e intestinal, de determinado grupo de alimentos afines.

Pero en cambio cuando aparece una intolerancia bien definida para una sola fruta o legumbre o para un solo cereal o su correspondiente harina; para la carne de un determinado animal; para la clara o la yema del huevo, etc., entonces se trata con toda probabilidad de un trastorno de carácter alérgico. Si se demuestra además que el alérgeno del alimento inculpado ha

provocado la aparición de *anticuerpos específicos*, ya sea por el test intradérmico de piel positivo para el extracto de dicho alimento, o por la transmisión del anticuerpo específico en la prueba de Prausnitz-Küstner (pág. 49), entonces la patogenia alérgica del trastorno queda demostrada en forma irrecusable.

II) Frecuencia de la Alergia Digestiva

La alergia digestiva *es de una gran frecuencia* entre nosotros, tal como ocurre en los países donde ya ha sido estudiada especialmente. VAUGHAN ^{84e}, admite que los alimentos actúan como alérgenos nocivos aun con más frecuencia que los alérgenos inhalantes, en la población de Estados Unidos de América. Refiriéndose a lo que llama la *alergia digestiva menor*, en la cual el paciente ha logrado establecer que un determinado alimento le provoca trastornos patológicos más o menos intensos, ROWE ^{67a} encontró una anamnesis positiva en 44 % de los estudiantes considerados sanos, que fueron cuidadosamente interrogados. JIMÉNEZ ⁴⁰ comprobó el mismo hecho en 22 % de los habitantes sanos de una pequeña población. Resultados similares son mencionados por PIPES ⁶¹ y por COCA ^{14b}. ALVAREZ ^{3c} hizo una encuesta en 500 dispépticos que pudieron reconocer cuales eran los alimentos que les hacían mal, llegando así a establecer el siguiente orden de frecuencia de nocividad para dichos alimentos: ajo, leche, manzanas, repollo, cacao, rábanos, tomate, pepino, huevos, melón, carne de vaca, frutillas, café, lechuga, porotos, coliflor, sandía, cerdo, maíz, banana, naranja. En nuestros enfermos gastrointestinales y hepáticos es muy frecuente oír durante la anamnesis, que el paciente ha reconocido que la ingestión de determinados alimentos provoca trastornos bien definidos.

A pesar de esta frecuencia de los trastornos digestivos provocados por la alergia para determinados alimentos, está todavía muy lejos de ser un hecho corriente, el que el médico enfoque con precisión este importante factor etiológico en el diagnóstico y en el tratamiento de sus dispépticos. Las más de las veces, esto se debe a las dificultades técnicas para descubrir con seguridad cuáles son los alimentos que actúan como alérgenos nocivos y que deben ser suprimidos del régimen del enfermo. Pero en muchos

casos ocurre todavía lo que hace resaltar con tanta claridad el azezado gastro-enterólogo ALVAREZ^{8a} de la Clínica Mayo: "hay muchos médicos que piensan que la alergia para los alimentos sólo existe en la imaginación de sus enfermos, en primer lugar porque ellos mismos son capaces de ingerir cualquier alimento sin sentir ninguna molestia y les cuesta admitir que alguno de estos alimentos resulte ser tan nocivo para sus enfermos; y en segundo lugar porque las personas alérgicas son en su mayoría de temperamento nervioso y el médico se siente inclinado a atribuir a trastornos de este último orden, las molestias de origen alérgico. Es verdad que la mayoría de los alérgicos son personas nerviosas, pero esto es lo que debería esperarse, dado que la hipersensibilidad alérgica sería a menudo tan sólo una expresión parcial de una hipersensibilidad generalizada".

En algunos casos todos los trastornos digestivos pueden depender del factor alérgico; son los casos de *alergia digestiva pura*. Pero aun en los casos de afecciones orgánicas bien reconocidas, p. ej., un ulcus gastro-duodenal o una litiasis vesicular, pueden existir simultáneamente trastornos que no dependan de dicha afección orgánica basal, sino de un *factor alérgico asociado*. Esto tiene gran interés para el tratamiento del caso, como se discutirá después a propósito de los enfermos de ulcus que tienen además una intolerancia específica para la leche, y que son sometidos bruscamente al régimen habitual de Sippy, constituido al principio exclusivamente por dicho alimento, nocivo en este caso particular.

Por otra parte es conveniente subrayar la frecuencia con que los trastornos de la alergia digestiva aparecen en segundo plano, en los casos en que existe una afección de carácter alérgico de otros órganos; es el caso del asma, de la urticaria, del eczema alérgico, etc. Y en algunos de estos casos se observa una verdadera alternancia de estos diversos trastornos alérgicos; cuando uno de ellos domina el cuadro clínico, las otras manifestaciones se atenúan o desaparecen completamente.

III) Patogenia de la Alergia Digestiva

Algunos datos concernientes a la *patogenia de la alergia por alimentos*, facilitarán la comprensión de las particularidades que

se observan en la Clínica referentes al modo de aparición de los distintos síntomas patológicos que aquellos provocan después de su ingestión.

1) TRANSFORMACIÓN DE LOS ALIMENTOS EN ALÉRGENOS NOCIVOS

Este hecho puede ocurrir con cualquier alimento en particular, pero con la máxima frecuencia para los que son ingeridos en mayores cantidades, y en forma continuada. De ahí que los alérgenos alimenticios más importantes sean la leche, la harina de trigo, el huevo (sobre todo la clara), el cacao y los cítricos. La sensibilización anormal puede encontrarse para un solo alimento, pero es habitual que exista para varios, hasta 10 ó aun más, en casos excepcionales.

2) IMPORTANCIA DE LOS PRÓTIDOS DE LOS ALIMENTOS

Son las *proteínas de los alimentos* las que constituyen habitualmente el substracto de la actividad alérgica. Las alteraciones provocadas por el simple contacto de dichas proteínas con las mucosas digestivas, se explican satisfactoriamente cuando la digestión de aquéllas aun no se ha realizado. Pero en cambio y dentro de las ideas corrientes, según las cuales las proteínas de los alimentos se absorberían por la mucosa intestinal, recién después que han sido digeridas y desdobladas en aminoácidos, resulta poco claro cómo aquellas proteínas podrían ser capaces de provocar daños de naturaleza alérgica, en órganos alejados, a través de la vía sanguínea.

Este punto ha sido ahora bien aclarado, desde que se demostró que si bien la mayor parte de las proteínas alimenticias es totalmente desdoblada por los jugos digestivos, *siempre queda una fracción más o menos grande que escapa a la digestión*, y que es absorbida inmodificada por la mucosa del intestino. (Véase pág. 59 y ^{10 bis a}) (1). Estas proteínas extrañas al organismo

(1) El hecho fué ya demostrado en 1928 por WALZER⁸⁵ al encontrar en la sangre proteínas inmodificadas de los alimentos. COCA^{14*} demostró además que éstas pueden aparecer en las secreciones glandulares y especialmente en la *leche materna*. DONNOLLY¹⁸, demostró después el hecho con una técnica interesante; sensibilizó en un sujeto normal algunas áreas de la piel inyectando en ellas, intradérmico, el suero sanguíneo procedente de un paciente alérgico para la clara de huevo (suero que contiene los anticuerpos o rea-

son así capaces después de penetrar en la vía sanguínea, de provocar en su carácter de antígenos, la formación de los anticuerpos correspondientes y por consiguiente el establecimiento de la reacción alérgica frente a una nueva penetración en el organismo, de aquel alérgeno alimenticio.

Son las *proteínas* de los alimentos, las que pueden transformarse en alérgenos específicos de los mismos en forma casi exclusiva, en el caso de los *alimentos de origen animal*. Pero en cambio en los alimentos vegetales, puede ocurrir que además de sus proteínas otras sustancias de muy variada composición química (hidrocarbonados complejos, grasas, ácidos, sales), puedan transformarse en alérgenos específicos nocivos (URBACH ^{79e}). La demostración más concreta de este hecho ha sido suministrada por las observaciones de VALLERY-RADOT y ROUQUÈS ⁸¹ sobre la urticaria provocada específicamente por la ingestión de *sal común* (con test intradérmico positivo), hecho confirmado después por GUTMANN ^{82b} y más recientemente por URBACH y WILLHEIM ⁸⁰, quienes demostraron además que en su caso (de exantema-prurigo), existía una sensibilidad exclusiva para el anión cloro de la sal y no para las otras sales de sodio. También URBACH ^{79f} demostró que existen casos de alergia para el vinagre que se deben al ácido acético puro, que constituye su integrante esencial.

Desde luego que en el caso en que el alérgeno ingestante está representado por una droga, su composición química puede ser muy variada y nada tiene que ver con las proteínas.

Puede finalmente ocurrir que el alérgeno no esté constituido por una proteína del alimento ingerido, sino por algún producto derivado de su des-

ginas, específicas para la proteína de la clara de huevo). A las 48 horas era fácil demostrar la sensibilización de esas áreas de la piel para la clara de huevo, en la clásica prueba de Prausnitz-Küstner, es decir, inyectando en ellas el extracto de la clara de huevo, que provoca en seguida la aparición de la roncha urticariana típica, por la reunión en el mismo lugar del antígeno y del anticuerpo específico. Pero en estos sujetos normales no era necesario inyectar en las áreas de piel sensibilizadas específicamente, al antígeno; bastaba hacer ingerir la clara de huevo al sujeto, para que poco tiempo después se desarrollara allí la roncha característica, lo que venía a demostrar que las proteínas de la clara habían llegado hasta la piel por la vía sanguínea y por consiguiente que habían sido absorbidas en parte, inmodificadas, por la mucosa digestiva.

Al repetir estas experiencias, BRUNER y WALZER ¹¹ notaron después que la absorción de proteínas inmodificadas de alimentos, parece hacerse con más lentitud en los sujetos alérgicos que en los normales.

Por lo demás, el hecho de que gruesas moléculas de procedencia alimenticia sean habitualmente absorbidas intactas por la mucosa digestiva, lo demuestra p. ej. la observación corriente de la rápida aparición de aceites esenciales de olor muy característico, ya sea en las orinas durante las horas que siguen a la ingestión de espárragos, o en el aire espirado después de la ingestión de ajo. Esto implica que dichos aceites esenciales hayan sido absorbidos prácticamente inmodificados, y que luego de circular en el medio sanguíneo, sean eliminados sin sufrir ninguna alteración por los emuntorios mencionados.

composición en el intestino, provocada por la flora bacteriana (URBACH ^{70a}). Se explica así porque en tales casos, los accidentes alérgicos aparecen recién largo tiempo después de la ingestión del alimento responsable y además porque en ellos, los tests intradérmicos realizados con extractos de dicho alimento, deben resultar negativos. También se explica así satisfactoriamente, porque en estos enfermos los trastornos alérgicos pueden desaparecer transitoriamente, sin necesidad de suprimir la ingestión del alimento nocivo, cuando se modifica la flora intestinal, ya sea por un cambio en el régimen, o por el suministro de bacilos lácticos, de carbón, o por medio de enemas repetidos.

Por análogas razones, una *insuficiencia de los jugos digestivos* puede ser la causa de que se desarrolle una flora intestinal anormal, capaz de provocar después la aparición de trastornos alérgicos por el mecanismo que acabamos de describir; esto ocurre especialmente en el caso tan frecuente de la *aquilia gástrica*. En tales circunstancias la corrección de la aquilia, con el suministro en las comidas de ácido clorhídrico - pepsina, puede contribuir indirectamente a corregir los trastornos propiamente alérgicos (WALZER y WALZER ⁸⁶; BARBER y ORIEL ⁶).

3) FRECUENCIA RELATIVA CON QUE INTERVIENEN LOS DIVERSOS ALIMENTOS COMO ALÉRGENOS NOCIVOS

En general los investigadores están de acuerdo, y con esto concuerda nuestra experiencia local, en que *los alimentos más peligrosos son los que se ingieren con mayor frecuencia* y en mayores cantidades: leche, huevo y harina de trigo en primer término. Sin embargo llama la atención en nuestra casuística, el hecho de que *la carne de vaca* que es un alimento de uso diario entre nosotros, *sea habitualmente bien tolerada por los alérgicos digestivos*, al punto que son pocos los casos en los que hemos encontrado una sensibilización positiva para dicho alimento. No ocurre en cambio lo mismo con la carne de numerosos peces, que a menudo provoca trastornos alérgicos, a pesar de ser ingerida con una frecuencia mucho menor que la carne de vaca.

Entre los vegetales, actúan sobre todo como alérgenos nocivos, la frutilla, las naranjas, la banana, el melón, el cacao, etc.

Haremos aquí una breve reseña sobre algunas particularidades salientes que han sido observadas en el terreno de la alergia, con respecto a cada alimento o grupos de alimentos afines, importantes.

LECHE. — Es quizá el alimento para el cual existen intolerancias más frecuentes en nuestros alérgicos. ALVAREZ ^{3c} destaca que el 25 % de sus dispépticos, demuestra una franca intoleran-

cia para este alimento. Los trastornos digestivos que provoca son muy variados: ardores gástricos; pesadez de estómago con eructos abundantes; diarreas o en otros casos estreñimiento tenaz; gases intestinales con borborigmos y distensión abdominal, etc. En lactantes RUBIN⁶⁹ describió 4 casos de melenas a repetición provocados por la leche de vaca.

De las proteínas de la leche, las que actúan habitualmente como alérgenos, son la *lactalbúmina* y la *caseína*. Siendo la primera una proteína específica para cada leche en particular, se explica que en casos de sensibilización a la lactalbúmina de la leche de vaca, pueda ser bien tolerada la leche de chiva o de yegua; este dato es útil para el tratamiento porque nos permite en algunos casos reemplazar en la dieta la leche de vaca por leche de chiva, en vez de suprimir este importante alimento, especialmente en los niños. Se han observado algunos casos excepcionales de sensibilización de lactantes a la lactalbúmina de la leche de madre, tolerando en cambio bien la leche de vaca. En cambio cuando existe sensibilización específica para la caseína, lo que es menos frecuente, todas las leches son mal toleradas.

En lo respectante a los derivados de la leche, el *queso* no es tolerado por los sujetos sensibilizados a la leche, porque este producto contiene, aun más concentradas, las proteínas de la leche. En cambio la *manteca* que contiene en muy pequeña proporción a dichas proteínas, puede ser bien tolerada en los casos en que la sensibilización a las mismas no es demasiado intensa.

Es necesario tener presente que *numerosas preparaciones culinarias son elaboradas con leche*; el pan o bizcochos de alta calidad; casi toda la repostería, tortas, buñuelos; los helados; las sopas de harinas llamadas cremas; la "salsa blanca", el chocolate, los bombones, etc. Todos estos alimentos deben ser evitados por los alérgicos a la leche.

Se verán después las modificaciones que puede aportar la cocción prolongada a la leche, para hacerla mejor tolerada (página 298).

HUEVOS. — Es uno de los alimentos más peligrosos para los alérgicos; provoca no solamente trastornos digestivos, sino además con gran frecuencia alteraciones cutáneas (urticaria, edema de Quincke; neurodermatitis). A menudo *los trastornos son provocados exclusivamente ya sea por la yema o por la clara*; con mucho más frecuencia por esta última, y sobre todo si es ingerida cruda. En los sujetos muy sensibles es necesario tener pre-

sente que el huevo puede ser ingerido en forma inaparente, en un gran número de preparaciones culinarias (pastas, salsas, milanesas, helados, croquetas, rellenos de verdura, la mayoría de los postres de harina, etc.).

Se mencionan casos de accidentes alérgicos en sujetos sensibles al huevo, provocados por la ingestión de vinos blancos, en cuya elaboración se suelen precipitar algunas impurezas que los enturbian, agitándolos con clara de huevo.

PECES Y MARISCOS. — En nuestros dispépticos encontramos con gran frecuencia intolerancia para el pescado; pero es habitual que el paciente se refiera al pescado en general, y sin embargo en la mayoría de los casos, un análisis prolijo permite reconocer después que se trata de casos de alergia para una especie particular, pudiéndose ingerir los demás sin inconvenientes. Hay que descartar desde luego, en lo respectante a accidentes de intolerancia para este alimento, todo lo que pueda haber de intoxicación por ingerir pescado en mal estado de conservación, lo que fácilmente ocurre durante el verano. El dato de que simultáneamente hayan aparecido trastornos gastro-intestinales en varias de las personas que han ingerido el mismo plato de pescado, permite reconocer que se trata de una simple intoxicación por dicha causa.

La alergia para los mariscos es entre nosotros relativamente rara, porque son alimentos de escaso consumo, siendo utilizados a menudo sólo en forma de conservas.

CARNES ROJAS. — Es muy frecuente oír a nuestros dispépticos la mención de que no toleran *la carne de cordero o de cerdo*. En general se trata de *hepato-vesiculares* que no digieren bien estas carnes por su gran riqueza en grasa, íntimamente mezclada con las fibras musculares. No ocurre así con la carne de vaca o ternera, en las cuales la grasa es fácil de separar al ingerir el alimento. Estos mismos pacientes reconocen además que no toleran bien la carne de vaca hervida, del puchero (o cocido), y por otra parte, que pueden ingerir en cambio sin inconveniente el jamón crudo o cocido, apartando su grasa. Nada de esto tiene que ver con las intolerancias a estas mismas carnes rojas, de naturaleza alérgica.

En este sentido debemos mencionar que en nuestra experien-

cia ha sido excepcional encontrar alergia para la carne de vaca o ternera, a pesar de que este alimento es ingerido casi diariamente entre nosotros. Por tal motivo es habitual que incluyamos a este importante alimento en las dietas de eliminación con que se inicia el régimen antialérgico (pág. 287). Es también excepcional encontrar intolerancia para el jamón, aun en pacientes sensibles a la carne de cerdo preparada en otras formas. Es probable que la larga preparación de aquel alimento modifique suficientemente las proteínas de la carne, como para hacerlas tolerables para el sujeto alérgico para las mismas, al estado natural. Con más frecuencia aparecen sensibilizaciones específicas para la carne de gallina.

A menudo ocurre que el sujeto sensible para una carne de una determinada especie animal, lo es también para las vísceras de la misma especie: hígado, riñones, sesos, etc. Pero se han observado casos en que estas últimas son bien toleradas por sujetos sensibles a la carne de la misma especie.

CEREALES. — El trigo es a menudo responsable de los trastornos alérgicos por alimentos. Y es por otra parte el alimento más difícil de suprimir en la dieta, porque interviene en la preparación de un sinnúmero de artículos alimenticios. Además del pan, fideos, pastas y toda la repostería, la harina de trigo se utiliza en la preparación de numerosas salsas, etc. Hay que recordar además que aun los panes de centeno, o de maíz corriente y numerosos preparados de harinas especiales, contienen una elevada proporción de harina de trigo. Para ser utilizados en la dieta de eliminación inicial, hemos debido hacer preparar pan y galleta hechos exclusivamente con harina de centeno o harina de soja; la levadura utilizada para su preparación no puede ser la utilizada corrientemente por los panaderos, porque ella misma contiene harina de trigo; debe ser reemplazada por la levadura de cerveza.

La sensibilización a otros cereales muy próximos al trigo es observada rara vez; tiene importancia la sensibilización a la *cebada*, con intolerancia para la malta y para la cerveza elaboradas con dicho cereal. En cambio no observamos alergia para el *centeno* que no es consumido en nuestro país, lo que nos permite utilizar el pan de centeno puro en las dietas de eliminación, reemplazando al pan de trigo. También son raros los casos de sensibilización para la *avena* a pesar de que este alimento se utiliza habitualmente en forma

de avena laminada, desde la infancia. Un ejemplo de sensibilización para este cereal, es dado en la pág. 240. Más raros aún son los casos de sensibilización para el *arroz* o para el *maíz* y sus derivados (harina de maíz; choclo; maicena; etc.).

En los casos de sensibilización simultánea para varios cereales, resulta ser muy útil el *pan de harina de soja*, que es una leguminosa, para la cual no existe sensibilización entre nosotros, porque no es utilizada en la alimentación habitual.

Otros alimentos. — Importantes son en la práctica las intolerancias específicas para las diversas *leguminosas*, especialmente porotos, arvejas, garbanzos, lentejas (se deben descartar aquí previamente, las molestias provocadas por las cáscaras de estas mismas leguminosas, que no son digeribles y se demuestran capaces de provocar una exagerada formación de gases intestinales; en tales casos la harina de estas mismas leguminosas es bien tolerada).

Todas las *legumbres* se han demostrado capaces de provocar intolerancias de naturaleza alérgica; las que son incriminadas con mayor frecuencia en la historia de nuestros enfermos, son el coliflor, tomate, pepino, ajo, cebolla, coles.

Las *frutas frescas* que con más frecuencia provocan molestias son la *naranja*, *frutilla*, *banana*, *melón*, sandía, higos. En algunos pacientes no es tolerada la naranja común y sí las tangerinas y el jugo de limón. A menudo las *frutas cocidas* son mejor toleradas que las mismas frutas crudas. Entre las *frutas secas*, las nueces y el maní se han mostrado ser las más peligrosas.

Muy frecuentes son las reacciones alérgicas digestivas o extradigestivas provocadas por la ingestión del *cacao* (chocolate, bombones, etc.).

Son en cambio excepcionales las intolerancias específicas para el café o para el té. También resultan raras las reacciones alérgicas para los diversos condimentos y especias.

Muy delicada puede ser la interpretación de la intolerancia para alimentos que son aparentemente de composición simple, pero que en realidad resultan ser muy complejos, conteniendo diversas sustancias capaces de actuar como alérgenos nocivos. Y esto se refiere a alimentos de uso muy corriente.

Así ocurre p. ej. con el *pan*. En las muestras de pan muy blanco, de alta calidad, pueden existir muchas sustancias más que la harina de trigo, posibles

responsables de reacciones alérgicas secundarias: la levadura, la leche, la clara de huevo utilizada para abrillantar la superficie lisa de panes especiales; grasas o aceites diversos en panes del tipo "croissant"; y hasta sustancias químicas peligrosas llamadas "mejoradoras" que se agregan a la harina para blanquearla.

También es complejo el problema de los *aceites* de consumo corriente, que rara vez proceden de un material único, sino que son habitualmente mezclas en proporciones diversas, de aceites de maní, de girasol, de oliva, y también quizás de otras procedencias (algodón, semillas de uva, soja, etc.). Puede así ocurrir que un sujeto sensibilizado al maní o al girasol, sufra de trastornos digestivos en forma inexplicable aunque aparentemente no consuma dichos productos, que están sin embargo contenidos en su "aceite de olivas".

Dificultades del mismo orden pueden ocurrir con el *café* cuando no se conoce el hecho de que a menudo el producto que se adquiere con este nombre, sobre todo si está ya tostado y molido, puede contener numerosos sucedáneos de menor costo, al punto que sólo el 60 % o menos del producto está realmente representado por el café puro. Y cualquiera de esos sucedáneos puede ser el responsable de trastornos alérgicos, en sujetos que toleran perfectamente el café puro.

Desde luego que todo esto se refiere tan sólo a los alimentos que podrían ser etiquetados de "simples". Es imposible imaginar la complejidad con que están integrados los alimentos de fabricación más complicada. Así p. ej., se ha podido reunir una lista de 25 ingredientes diferentes entre alimentos y especies variadas, que entran en la elaboración de los diversos tipos de *embutidos* corrientes. Es por este motivo, que ninguno de tales alimentos complejos puede ser utilizado en la dieta de los alérgicos digestivos.

4) ALERGIA POR DROGAS

Son numerosas las drogas capaces de actuar como alérgenos ingestantes, al mismo título que los alimentos. En tales casos la droga ingerida al margen de su acción farmacodinámica específica bien definida, provoca trastornos idénticos a los que provocan los alérgenos alimenticios, es decir perturbaciones digestivas muy variadas (alergia digestiva), o alteraciones también de carácter alérgico en los órganos lejanos que actúan entonces como órganos de choque (alergia de la piel, en forma de urticaria, neurodermatitis, edema de Quincke; alergia respiratoria, en forma de asma o rinitis vasomotora; jaqueca, etc.).

Nada tiene que ver *este concepto de las drogas actuando como alérgenos*, con otro tipo de *hipersensibilidad a las drogas*, que consiste en una reacción exagerada, ya de carácter tóxico,

frente a la introducción de dosis aun pequeñas, de dichas drogas. En estos casos la acción tóxica se desarrolla dentro del marco de la acción farmacodinámica propia de cada droga. Es el caso del sujeto hipersensible, que reacciona frente a 1 mg. de sulfato de atropina, tal como lo hace el sujeto normal cuando se le da una dosis p. ej. de 10 mgs. En estos casos el cuadro de intoxicación típica para cada droga, se desarrolla después de haber suministrado dosis pequeñas, terapéuticas.

Es evidente que en el caso de las drogas, lo que actúa como alérgeno no puede ser una proteína, que no existe en las mismas. Se tiende a aceptar que la droga puede acoplarse en el organismo a determinadas proteínas de la sangre o de los tejidos, (actuando así aquélla como un *hapteno*); esta combinación droga-proteína es capaz de actuar como un antígeno y provocar la formación de anticuerpos específicos, tal como lo hacen las propias proteínas, y de desencadenar secundariamente en el organismo toda la gama de las reacciones alérgicas (OBERMAYER y PICK⁵⁵; LANDSTEINER⁴⁶).

El reconocimiento de que determinada droga provoca trastornos alérgicos típicos, es fácil para el propio enfermo en determinados casos; p. ej. cuando la ingestión de *aspirina* es rápidamente seguida de urticaria, de edema de Quincke, o de un acceso de asma. Más difícil es reconocer el origen de accidentes que aparecen con cierta lentitud por efecto acumulativo de la droga tomada en forma continuada; es el caso p. ej. del *acné* provocado tan a menudo por los *bromuros*.

Pero en muchos otros casos es difícil para el enfermo y aun para el médico, establecer la relación de causa a efecto entre determinada droga ingerida y los accidentes de carácter alérgico que ella provoca. Esto ocurre sobre todo ahora con la infinita serie de específicos cuya composición exacta, integrada muchas veces por una larga lista de drogas diferentes, es difícil de retener, o mismo no aparece totalmente detallada en las etiquetas o prospectos de dichos específicos. Así, p. ej. ocurre con la *fenolftaleína* que con frecuencia da accidentes alérgicos, y que está contenida en forma más o menos disimulada en un sinnúmero de laxantes (píldoras, obleas, vaselina líquida, etc.). Además esta droga puede ser ingerida aún en formas no medicamentosas: así p. ej. se la utiliza para colorear de rosado preparados alimenticios: en re-

postería, bombones y caramelos; en helados y también para colorear aguas o pastas dentífricas.

También ocurre en algunos casos, que el médico pensando en la posibilidad de que exista una alergia por drogas, interroga al paciente sobre si ha ingerido algún medicamento, obteniendo una contestación negativa. Y ocurre sin embargo que el enfermo ingiere alguna droga que considera algo así como un alimento habitual (laxantes; preparados vitamínicos, tónicos).

Algunas veces la situación es aun más compleja como nos ocurrió p. ej. en el caso siguiente: Un colega presentaba un empuje tenaz de *eczema* de los miembros superiores. En la anamnesis dejó bien establecido que no utilizaba durante ese período ningún medicamento; se había insistido a fondo sobre este punto en particular, porque en episodios anteriores se había podido reconocer que el *eczema* reaparecía con violencia cada vez que se le debió aplicar la *novocaina* para realizar alguna anestesia local. Al día siguiente el colega nos informó que conversando con sus familiares, uno de ellos le recordó que utilizaba diariamente desde hacía algún tiempo una pomada antihemorroidaria. Investigado este punto, se comprobó que la pomada contenía *novocaina*. La supresión de la pomada fué seguida de una pronta remisión de su *eczema*. Aquí la *novocaina* absorbida por la mucosa rectal iba a provocar la reacción alérgica característica en la piel, manteniendo en plena actividad a su *eczema*.

5) LA SENSIBILIZACIÓN SIMULTÁNEA PARA GRUPOS DE ALIMENTOS AFINES

Otro hecho que debe ser tenido en cuenta al elaborar la anamnesis del alérgico digestivo, es la posibilidad de que exista una *sensibilización simultánea para varios alimentos afines, por proceder ya sea de una misma familia botánica* (VAUGHAN⁸⁴) o de animales de especies afines (ELLIS²⁴).

El médico no tiene a mano la posibilidad de informarse fácilmente sobre estas afinidades posibles de los distintos alimentos. Y ocurre a menudo que alimentos muy parecidos pertenezcan a familias completamente alejadas (p. ej. la papa y el boniato) o que alimentos aparentemente muy diferentes pertenezcan a la misma familia botánica. Para facilitar la labor en este sentido, se incluye al final (Cap. XIX) una tabla en la que los alimentos más importantes aparecen clasificados convenientemente.

6) MOMENTO EN QUE SE PRODUCE LA SENSIBILIZACIÓN A LOS ALÉRGENOS ALIMENTICIOS

La sensibilización a determinados alérgenos ingestantes puede ocurrir en distintos períodos de la vida.

Se ha observado que dicha sensibilización puede existir ya en el momento del nacimiento, debiéndose entonces al pasaje a través de la placenta, hasta la sangre fetal, de proteínas de los alimentos inmodificadas, o de drogas que han sido ingeridas por la madre, y que van así a sensibilizar específicamente al feto, durante la vida intrauterina. Con mayor frecuencia se han observado casos, en los que aquellos mismos alérgenos ingestantes pasan al niño con la leche materna (COCA ^{14a}; DONNOLLY ¹⁸).

Pero en general la sensibilización para un alimento ocurre más tardíamente, *durante la infancia*. Y puede ocurrir que recién en una edad avanzada se transforme un alimento hasta entonces inofensivo, en un alérgeno nocivo. Inversamente puede ocurrir que el organismo logre desensibilizarse espontáneamente para un alimento, que antes no podía ser tolerado. Esta desensibilización espontánea es favorecida por el hecho de que el alimento en cuestión deje de ser ingerido durante largo tiempo. Para esto bastan en algunos casos pocas semanas; en otros se necesitan años. VAUGHAN ^{84o} estima el promedio del tiempo necesario para que tal cosa ocurra, en 4 1/2 años. En general se nota además una tendencia natural a disminuir la intolerancia para los alimentos, a medida que se avanza en edad.

7) "TIEMPO DE INCUBACIÓN" Y "TIEMPO DE DESPEJO" DE LOS SÍNTOMAS PROVOCADOS POR LOS ALÉRGENOS INGESTANTES

Un hecho fundamental para la interpretación de los síntomas digestivos patológicos y su posible relación con la ingestión de un alimento determinado, está en que *el intervalo que transcurre entre dicha ingestión y la aparición del síntoma correspondiente, puede variar entre pocos minutos y 3 a 4 días*.

Cuando el síntoma aparece con rapidez después de ingerir el alimento nocivo, el enfermo reconoce con facilidad la relación de causa a efecto entre ambos hechos: son las llamadas "idiosincrasias alimenticias" de la vieja medicina, que fueron ya bien detalladas por HUTCHINSON ⁵⁹ en 1886. El hecho resulta de mayor

evidencia aun en los casos en que se provoca en pocos minutos la muerte del paciente, con el cuadro típico del *choque anafiláctico*, que aparece después de la inyección de suero inmune de caballo [Bibliografía detallada por ROWE^{67c} (1)].

Pero en cambio *cuando transcurre un largo plazo después de la ingestión de un alimento, antes de que aparezcan los síntomas mórbidos, resulta ya más difícil relacionar a éstos con dicha ingestión*. Así sucedió p. ej. en un caso de ROWE^{67b}, en el cual el acceso de asma era provocado exclusivamente por la ingestión de leche. Después de 3 meses de suprimido este alimento, que pasaron libres de asma, se dió a ingerir la leche durante un día solamente; el acceso de asma apareció recién 4 días después. La experiencia pudo ser repetida varias veces con análogos resultados.

En la mayoría de los casos, la aparición de los trastornos se realiza en plazos intermediarios entre los dos extremos que se acaban de mencionar. Es frecuente que transcurra de media hora a dos horas antes de que aparezcan los trastornos. Esto ocurre

(1) Observaciones de este tipo aunque de menor gravedad, son las dos siguientes, de verdadero choque anafiláctico, provocado por *la ingestión de nueces*. La primera nos fué relatada así por el Dr. LOZA ZAPATA⁵¹, de Bel Ville, Córdoba:

"Sr. J. M., de 55 años, que padece de asma bronquial. En marzo de 1941, al terminar su almuerzo, coloca una nuez en la boca e inmediatamente se siente mal. Lo veo recién una hora después, encontrándolo en estado semicomatoso, con respiración difícil, estertorosa, pulso inconstante, filiforme, rostro vultuoso, cianosis de las extremidades, sudor frío, incontinencia de orinas y heces. Se inyecta suero glucosado hipertónico intravenoso y estricina subcutánea, reaccionando lentamente. Curó bien. El antecedente de la nuez resultó por la historia harto sospechoso. Pero su intervención resultó indiscutible, cuando 6 meses después el mismo enfermo es traído a mi consultorio en estado sumamente grave. El acompañante me explica que habían estado almorzando juntos; al terminar la comida, el paciente tomó una nuez y apenas la puso en la boca se sintió muy mal. Se reprodujo el cuadro anterior, con vómitos, pulso filiforme, tonos cardíacos casi imperceptibles, cianosis, sudores fríos y respiración estertorosa, sin llegar todavía a la incontinencia de los esfínteres. Tratado como la vez anterior, reaccionó favorablemente. Era ahora indiscutible que se trataba de un accidente de anafilaxia provocada por la nuez".

El *segundo caso* es el del Sr. J. O., de 57 años, que nos consulta por jaqueca y que había sufrido de bronquitis asmática en su infancia. Hace 6 semanas comió 2 nueces, que le provocaron casi inmediatamente un gran malestar de estómago, con dolor intenso epigástrico, seguido pronto de vómitos y diarrea intensos. Este trastorno digestivo se acompañó de una gran sensación de angustia "como si fuera a morirse", con tendencia lipotímica. Este grave accidente se prolongó más de una hora, cediendo con lentitud. Al día siguiente ya se encontraba bien. Interrogado, nos afirma que no recordaba haber comido nueces desde niño, porque entonces una vez "le habían sentado muy mal".

sobre todo con los ardores gástricos después del desayuno y la pesadez gástrica con sensación de distensión local y abundantes eructos, o con las diarreas post-prandiales que aparecen con frecuencia en nuestros dispépticos, después de la ingestión de determinados alimentos.

En otros casos el síntoma aparece recién 1 a 3 días después de ingerir determinado alimento; así ocurre sobre todo con la anorexia, el estreñimiento, la astenia, las cefaleas y la urticaria. Finalmente hay síntomas aun más tardíos; tal la descamación de la piel de las palmas de las manos, que aparece a menudo 3 a 4 días después de ingerir el alimento nocivo (síntoma muy frecuente en nuestros dispépticos, que a menudo lo atribuyen a una "afección del hígado"), y sobre todo con el eczema alérgico o los eritemas polimorfos que pueden aparecer una semana o más después de ingerir el alimento responsable (1).

Al tiempo que transcurre así entre la ingestión del alérgeno nocivo y la aparición del síntoma mórbido, lo hemos denominado "*tiempo de incubación*", que como se ha visto oscila entre algunos minutos o menos, hasta una semana o algo más. Se comprende que el enfermo sea capaz de reconocer con claridad cuáles son los alimentos responsables de sus trastornos, solamente cuando dicho tiempo de incubación no sobrepase de algunas horas.

Muy importante es también lo que hemos denominado "*tiempo de despejo*", es decir, el tiempo durante el cual persiste el síntoma anormal una vez que ha sido provocado, a pesar de haber sido suprimida toda nueva ingestión del alimento responsable. Puede ser de pocas horas; pero puede prolongarse hasta algunos días. En general cuanto más largo es el tiempo de incubación del síntoma, tanto más largo resulta ser también el tiempo de despejo; p. ej. un eczema alérgico una vez puesto tardíamente en marcha, puede persistir durante muchos días, largo tiempo después que ha sido suprimido de la dieta el alimento nocivo.

Debemos destacar además que cuando un mismo alimento es capaz de provocar en un paciente diversos síntomas digestivos o extra-digestivos, como ocurre con frecuencia, el tiempo de incu-

(1) En los casos en que el "tiempo de incubación" es muy largo, de varios días, se supone que lo que actúa como alérgeno específico, no son las proteínas primitivas del alimento, sino productos de su desdoblamiento tardío, que aparecen p. ej. durante su ataque por las bacterias del colon, capaces de provocar la putrefacción de aquellas proteínas.

bación y asimismo el tiempo de despejo para cada uno de los diversos síntomas, resultan ser completamente independientes. Análoga cosa ocurre cuando varios alimentos diferentes provocan trastornos similares o distintos en el mismo enfermo.

8) EL "MARGEN DE INNOCUIDAD" DE LOS ALÉRGENOS INGESTANTES

Otro hecho importante a tener en cuenta en la patogenia de la alergia digestiva, es que la provocación de los trastornos por un determinado alimento, puede estar subordinada al *factor cantidad del alimento ingerido*. Esto es lo que constituye lo que hemos denominado "*margen de inocuidad*" de un alimento determinado. Así p. ej. un alimento puede provocar trastornos por pequeña que sea la cantidad ingerida; en este caso no existirá ningún margen propiamente dicho. Pero en cambio en la mayor parte de los casos, la aparición del trastorno está subordinada al factor cuantitativo. Así una pequeña cantidad ingerida una sola vez, es bien tolerada y no lo es en cambio una cantidad muy grande del mismo alimento. O una cantidad determinada se tolera cuando es ingerida una vez por semana y no cuando lo es diariamente. Es decir que el factor cantidad y el factor frecuencia de la ingestión, intervienen para decidir si el margen de inocuidad ha sido ya sobrepasado, es decir si los síntomas mórbidos deberán ya aparecer claramente. Se verá después que esta noción es de gran importancia, cuando se intenta ampliar progresivamente agregando nuevos alimentos, la dieta de eliminación inicial (pág. 297).

Un hecho que se ha reconocido en la práctica, es que después de suprimir durante largo tiempo la ingestión de un alimento nocivo, tal como se hace durante la dieta de eliminación, al volverlo a ingerir de nuevo puede ocurrir excepcionalmente que provoque una reacción violenta; lo habitual es que sea mejor tolerado que antes; pero luego si se continúa ingiriendo con frecuencia puede volver a provocar los mismos trastornos que antes.

Se ve así cómo el margen de inocuidad puede estar sujeto a variaciones amplias, para cada alérgeno alimenticio y en un mismo sujeto, que dependen de factores fáciles de reconocer para el médico, pero no así en cambio para el enfermo, que a menudo

se desorienta respecto a este punto tan importante y lo refleja diciendo: "tal alimento parece hacerme mal algunas veces, pero otras lo tolero bien". Este hecho se exagera aun más por la intervención de otro factor capaz de hacer variar notablemente este margen de inocuidad elevándolo o deprimiéndolo: es el llamado "*equilibrio alérgico*" de VAUGHAN^{84*} sobre el cual insistiremos a propósito del tratamiento de la alergia digestiva (página 294).

9) CRISIS ALÉRGICAS CÍCLICAS, EN RESPUESTA A LA INGESTIÓN CONTINUADA DE ALÉRGENOS INGESTANTES

ROWE^{67*} destaca el hecho de que la *ingestión continuada de un alimento* que actúa como alérgeno nocivo, puede dar lugar a la provocación de trastornos que aparecen no en forma continuada, sino en *episodios agudos aislados, en forma cíclica*. Son, p. ej., crisis de jaqueca, de asma, o de urticaria (el órgano de choque está aquí alejado del propio tubo digestivo), que sobrevienen cada mes o más alejadas aún. La explicación de hecho tan importante sería la siguiente: durante la crisis aguda se agotaría el stock de anticuerpos (reaginas) en el órgano de choque, al ser neutralizados por su unión con el antígeno. A partir de ese momento, la ingestión del antígeno provoca de nuevo la formación de anticuerpos que se acumulan progresivamente, hasta concentrarse lo suficiente como para provocar una nueva crisis al encontrarse frente al antígeno. También se explicaría así la influencia desfavorable de ciertos factores coadyuvantes: p. ej. el de la menstruación, que sería capaz de precipitar la crisis cuando todavía la concentración de las reaginas no ha alcanzado el alto nivel necesario por sí mismo, para que se desencadene la crisis paroxística.

10) ALGUNOS EJEMPLOS TÍPICOS DE LOS ELEMENTOS FUNDAMENTALES REFERENTES A LA PATOGENIA DE LA ALERGI A DIGESTIVA

Todos estos datos referentes a la patogenia de la alergia alimenticia, tienen gran valor para la interpretación de los hechos observados en la Clínica. Resumiremos aquí 3 observaciones personales que destacan algunos de los datos que se acaban de discutir:

OBSERVACION I. — Edema de Quinke de aparición brusca, después de la ingestión del alimento causal.

Enferma de 45 años. Inicia su almuerzo con la ingestión de caviar. Después se pudo aclarar que hacía muchos años la ingestión de este mismo alimento le hizo mal, pero esto lo había olvidado la paciente, de modo que comió el alimento sin ninguna prevención. Quince minutos después, su acompañante fué sorprendida al ver que su cara comenzaba a hincharse, y se lo hizo notar así a la enferma. Rápidamente se acentuó el edema, al punto de tener que interrumpir la comida. Llegamos a ver a la paciente unos 15 minutos después de iniciado el cuadro, comprobando un *edema de Quinke* enorme, limitado a la cabeza y cara; los ojos ya no podían ser abiertos; los labios tumefactos y la lengua engrosada, mantenían la boca entreabierta. La respiración se hacía cada vez más difícil y ruidosa, con fuerte estridor laríngeo traduciendo el *edema de la glotis*. El Dr. P. Martino que nos acompañaba, estaba ya pronto para efectuar una traqueotomía de urgencia. Se hizo inyección de 1 mg. de adrenalina subcutánea; 10 c.c. de la solución de cloruro de calcio al 10 % intravenosa, y una sangría. Comenzó a ceder su dificultad respiratoria, repitiéndose la adrenalina subcutánea. A la noche el edema se había atenuado mucho; al día siguiente ya no existían trazas de él.

Este caso evidencia la rapidez con que pueden aparecer los accidentes de la alergia alimenticia y cómo los síntomas provocados por ella pueden desaparecer también en pocas horas. El *tiempo de incubación* fué de 15 minutos y el *tiempo de despejo* alrededor de 20 horas.

OBSERVACION II. — Alergia de la mucosa bucal y de la piel, y astenia, con aparición muy tardía de los síntomas alérgicos, por ingestión de banana y clara de huevo.

Sr. J. A., de 35 años, que desde hace 8 años sufre de crisis agudas, con los síntomas siguientes: tumefacción de los labios, sobre todo del inferior (*queilitis*), con *aftas* en su cara interna y resquebraaduras de su borde libre, que sangran fácilmente; hay además *aftas* en la lengua. La *piel de la cara* se pone tensa, fuertemente congestionada y pruriginosa; siente también intenso *prurito en el conducto auditivo externo* de ambos lados. Hay gran *malestar epigástrico* con estado nauseoso. Las molestias de la boca y las gástricas son de tal intensidad, que no puede ingerir nada más que un poco de agua durante los 5 ó 10 días que dura la crisis. Finalmente se agrega un estado de *astenia profunda*, que lo obliga a dejar sus tareas. Estas crisis se repiten cada vez con mayor frecuencia: últimamente una y hasta 2 veces en un mes. Todos los tratamientos ensayados han sido inútiles hasta el presente.

Estudiado desde el punto de vista general y digestivo, no se encuentra una explicación satisfactoria de tales accidentes. Se hacen los "tests" de

piel, encontrándose reacciones positivas para la leche, banana, café, té y clara de huevo. Se hace un régimen eliminando todos estos alimentos y además el pan de trigo.

El resultado fué notable: durante 7 meses consecutivos no tuvo ninguna crisis más. Hecho interesante: se pudo comprobar la desaparición de un moderado *engrosamiento del bazo*, que tenía en el primer examen, y que ya había sido comprobado por el colega que nos había enviado este paciente.

Se hizo entonces el ensayo para dilucidar cuáles de los alimentos suprimidos eran realmente los responsables de aquel cuadro, indicándole al enfermo que agregara cada uno de los alimentos mencionados más arriba, comiéndolos diariamente durante 20 días, a los que integraban su régimen actual. Comprobó así el paciente que la leche, el té, el café y la yema de huevo eran inofensivos. En cambio la ingestión de *banana* (6 por día), *provocó recién al tercer día* todos los trastornos típicos gástricos, bucales y de la piel; pero no en cambio la astenia. Los síntomas persistieron durante 8 días, después de suspender la ingestión de bananas. En cuanto a la ingestión de *clara de huevo* fué peor aún; ya a la tarde notó pesadez de estómago; al día siguiente comenzaron las alteraciones de la mucosa bucal y de la piel y al otro día apareció la gran *astenia* de sus crisis. A pesar de suprimir el alimento, ésta se prolongó en total 12 días.

En este caso la aparición de trastornos era más bien tardía, sobre todo con la banana y también la persistencia de los trastornos fué muy larga después de suprimido el alimento dañino. Nótese además cómo *cada uno de los dos alimentos nocivos se comportó de manera distinta*, en cuanto a la provocación del síntoma astenia.

Este último hecho tiene gran importancia en la alergia alimenticia; cuando hay sensibilización para varios alimentos, lo corriente es que cada uno de ellos provoque un cortejo de síntomas que puede diferir mucho de uno a otro, y que es en cierto modo específico para cada alimento.

OBSERVACION III. — Alergia digestiva y de la piel, con toxemia alérgica y cefaleas. “Tiempo de incubación” y “Tiempo de despejo” de los diversos síntomas alérgicos. Test de la taquicardia provocada.

Srta. N. N., de 30 años de edad. Una hermana sufre de urticaria a repetición, a menudo asociada al edema de Quincke.

Después de haber poseído una tolerancia digestiva perfecta, comienza hace 4 años con algunas diarreas poco dolorosas. Notó al día siguiente de haber tomado *cacao* en exceso, violentas cefaleas con una febrícula y ligera rigidez de la nuca. Esta cefalea duró 3 días y obligó a pensar en un tumor

cerebral; una punción lumbar no mejoró su cefalea; líquido céfalo-raquídeo normal; fondo de ojo normal. Pocos días después apareció una erupción en la piel, seguida de amplia descamación escarlatiniforme.

Desde entonces hay trastornos digestivos permanentes: anorexia, distensión epigástrica después de cada comida, con náuseas y eructos; diarrea post-prandial con dolores de cólico; alguna vez llegó a 12 evacuaciones en un día. Se intercalan períodos de estreñimiento con escibalas que obligan a recurrir a laxantes. Estos trastornos digestivos se acompañan de cefalea diaria sobre todo localizada en la nuca y de una astenia psíquica que le impide estudiar. A menudo la cefalea la obliga a permanecer en cama. Con frecuencia hay además descamación furfurácea abundante de la epidermis de la palma de las manos.

La enferma ha descubierto que hay algunos alimentos que le hacen mal; la leche y el huevo le provocan diarrea. También le hacen mal las nueces y el cacao.

El examen clínico demuestra un adelgazamiento marcado (8 kgs.); además un dolor a la presión sobre la vesícula biliar y menos a la presión del colon ílaco. Hay agudo dolor a la presión de los puntos de emergencia de ambos nervios occipitales de Arnold.

Los análisis revelan una anemia normocrómica (3.150.000 eritrocitos, con 68 % de hemoglobina); los demás datos son negativos, incluyendo los del jugo gástrico y de las heces.

El estudio radiológico digestivo revela una ptosis gástrica con hipotonía; aerocolia muy exagerada. El colecistograma muestra una imagen vesicular pálida, de llenamiento tardío, pero sin alteraciones orgánicas comprobables (estasis vesicular simple).

Se destacan en esta historia la tenacidad de los trastornos digestivos y extra-digestivos, que resistieron durante 4 años a todos los tratamientos y regímenes instituidos.

Al hacer los test intradérmicos se encontró una reacción positiva intensa para el extracto de nueces, y reacciones positivas francas para el trigo, la leche y la papa.

Basados en los datos de la anamnesis y en los de los test de piel, se procedió a indicar un régimen de eliminación, que se inició con los alimentos siguientes: boniato, zanahoria, arroz, pan de centeno puro, azúcar, té de pitanga y carne de vaca.

El régimen fué comenzado el 14 de diciembre, y en 10 días se obtuvo la desaparición total de todos los síntomas digestivos y extra-digestivos; es de notar que no se hizo paralelamente ningún otro tratamiento o medicación.

Una vez conseguido el despejo total del cuadro patológico fué posible estudiar la influencia de determinados alimentos no-civos, realizando sucesivamente las siguientes observaciones:

La ingestión de carne de pollo determinó al cabo de pocas horas la sensación de distensión epigástrica, seguida de eructos y de regurgitaciones

con gusto desagradable, relacionado a este mismo alimento. *Tiempo de incubación* de los síntomas: una hora. *Tiempo de despejo*: doce horas. Al día siguiente ninguna molestia. Después se dió a ingerir este mismo alimento dos días seguidos y en mayor cantidad. Entonces se observó que a las 24 horas apareció además cefalea violenta, anorexia y estreñimiento, que persistieron 48 horas. Es decir que para el mismo alimento el tiempo de incubación de estos dos últimos síntomas fué de 24 horas, en vez de un par de horas como sucedía con los síntomas gástricos, y el tiempo de despejo fué también mucho más prolongado.

De gran interés fué la experiencia realizada con la ingestión de *avena*, que fué tomada 4 días seguidos con el desayuno. El primero y segundo días no notó ninguna molestia. *Recién al tercer día* aparece la pesadez, distensión epigástrica y eructos, y al cuarto día aparece fuerte cefalea. Se suspende entonces dicho alimento para volver a la dieta basal. Sin embargo los síntomas gástricos a los que se asoció además la anorexia, persistieron tres días más. El quinto día apareció malestar general y gran astenia y comenzó la *descamación de la epidermis* de la palma de ambas manos. El noveno día desaparecieron todos los síntomas y continuó solamente la descamación antedicha, que persistió hasta el duodécimo día.

Se ve aquí cómo *el tiempo de incubación y el tiempo de despejo han variado para cada síntoma*, respondiendo a la ingestión del mismo alérgeno. En particular llama la atención el tiempo de incubación tan largo de la descamación de la piel (5 días), y el tiempo de despejo que fué para este síntoma, de 9 días.

Conviene todavía mencionar a propósito de la ingestión de *avena*, que se hizo después una nueva experiencia, dando a ingerir el alimento un solo día en el desayuno. Esta ingestión única produjo solamente un malestar pasajero en la región epigástrica, que habría pasado seguramente desapercibido para la enferma, si no hubiese estado esperando atentamente este posible trastorno. Pero en cambio se pudo notar claramente cómo esta ingestión única, que fué incapaz de provocar trastornos clínicos apreciables, produjo en cambio *una modificación amplia de su pulso*; antes del desayuno tenía 62 pulsaciones y una hora después de ingerir la *avena*, el pulso subió a 78; es decir que aumentó en 16 pulsaciones, hecho de importancia para el reconocimiento de los alérgenos alimenticios que ha sido puesto en evidencia por COCA^{14c}. Debemos destacar que esta enferma hizo el recuento de su pulso antes y después del desayuno durante los 10 días que precedieron a esta experiencia, y sin ingerir en él la *avena*, encontrando así variaciones que oscilaban entre 2 y 6 pulsaciones como máximo.

Merece destacarse siempre a propósito de la *avena*, que este alimento era ingerido antes casi diariamente por la enferma, y que tanto ella como los médicos tratantes, consideraban como de costumbre a este alimento, como uno de los más "inofensivos", para su dispepsia. Se comprende bien que los síntomas ya mencionados estuvieran así presentes de una manera continua en el cuadro clínico, y además que la paciente no hubiera podido establecer ninguna relación de causa a efecto entre la ingestión de este alimento y los

síntomas provocados por él, dado que al contrario de lo que sucedía con el pollo, cuyo tiempo de incubación de los primeros síntomas, era sólo de horas, existía aquí un tiempo de incubación de 3 días; además el margen de inocuidad era demasiado alto para este alimento, requiriéndose su ingestión repetida durante 3 días. El único síntoma objetivo a tiempo de incubación muy breve, provocado por dicho alimento, era la *taquicardia*, que pasaba desapercibida para la enferma.

Para terminar el análisis de esta historia, referiremos lo que ocurrió cuando se dió a ingerir el alérgeno más peligroso en este caso, que fué la *clara de huevo*. Estando completamente libre de síntomas desde hacía 16 días, se agregaron a la dieta basal 3 claras de huevo (sin la yema), por día, durante 4 días. Recién al 4º día apareció el primer síntoma: su antigua anorexia. Se suprime de inmediato este alimento, a pesar de lo cual al día siguiente (5º día), se agregó la astenia; al sexto día apareció la cefalea y al séptimo el estreñimiento y el dolor de cólico intestinal. Este séptimo día fué el peor, recuperando en ese momento todo su cuadro clínico que precedió al tratamiento. Las molestias fueron cediendo lentamente para desaparecer por completo recién al 18º día. Obsérvese por consiguiente que *se necesitaron 4 días como tiempo de incubación mínimo para el primer síntoma*, y que *el tiempo de despejo fué para la anorexia de 18 días*, es decir, que persistió este síntoma durante dos semanas después de haberse suprimido la ingestión de la clara de huevo.

Frente a estos datos, se comprende el inconveniente que significa atenderse a la provocación de los síntomas patológicos para decidir recién entonces si un alimento es o no nocivo en el caso particular, cuando el tiempo de incubación de dichos síntomas es demasiado largo. Aquí el ensayo de la clara de huevo costó 14 días de enfermedad a la paciente. En algunos casos se puede ahora evitar este ensayo peligroso, recurriendo al test de la taquicardia provocada. En experiencias posteriores se suministró a esta enferma, una sola clara de huevo durante el almuerzo habitual, que no contenía ningún alérgeno nocivo. Los recuentos de pulso precedentes realizados durante 4 días, demostraron que el aumento máximo provocado por este almuerzo, fué de 14 pulsaciones. En el almuerzo en que se agregó la clara de huevo, el pulso precedente a la comida, fué como de costumbre, de 62, y una hora después tenía 96 pulsaciones controladas en tomas repetidas; es decir que se produjo un aumento de 34 pulsaciones, o sea un 56 % del valor inicial. En las horas siguientes sólo experimentó como síntomas subjetivos, algunos eructos y sensación de plenitud gástrica. Hubo además ligera anorexia al día siguiente y cefalea al tercer día. Pero todos estos síntomas fueron moderados y probablemente existieron también en la primera experiencia, aunque por ese motivo pasaron desapercibidos para la enferma durante los 3 primeros días.

Esta experiencia con la clara de huevo se repitió una semana después, dándola durante la cena, lo que provocó un aumento de 22 pulsaciones, siendo así que hasta entonces la cena habitual sólo había demostrado en muchos días sucesivos, un máximo de aumento de 6 pulsaciones. Como síntoma subjetivo se produjo una pesadez gástrica ligera en las horas siguientes y una moderada anorexia y cefalea en los días que siguieron a la prueba.

Esta historia clínica *encierra muchas nociones fundamentales sobre alergia digestiva*. Constituye en primer término un ejemplo típico del cuadro clínico dominante de dicho trastorno, integrado por molestias digestivas, a las que se asocian perturbaciones de órganos más alejados, sobre todo el sistema nervioso y la piel. Demuestra además cómo un cuadro de tanta severidad puede depender etiológicamente de la ingestión de determinados alimentos, puesto que la dieta de eliminación que suprimió a estos últimos, permitió sin recurrir a ninguna otra medida terapéutica, despejar completamente de síntomas el cuadro clínico que se había demostrado hasta entonces muy tenaz, resistiendo durante 4 años a los tratamientos instituidos.

Permite además apreciar ampliamente las nociones referentes al tiempo de incubación y al tiempo de despejo de los diversos síntomas de origen alérgico y además la noción del margen de inocuidad para cada uno de los alérgenos nocivos que fueron estudiados en este caso. Finalmente nos permite evidenciar también todo el interés que tiene el nuevo test de COCA¹⁴, de la *taquicardia reaccional* (pág. 301), que apareció aquí con la máxima nitidez, permitiendo orientarse rápidamente para clasificar si un alimento es o no un alérgeno nocivo, sin necesidad de esperar para resolver este punto, que su ingestión provoqué todos los síntomas patológicos molestos.

IV) Sintomatología observada en la Alergia Digestiva

Los trastornos de la alergia digestiva pueden abarcar cualquiera de los sectores que integran este aparato, inclusive sus glándulas anexas. Los síntomas así provocados pueden en algunos casos simular algunos de los cuadros más típicos de la patología digestiva, p. ej. el del úlcus gastro-duodenal o el de una colecistitis. Pero lo corriente es que aquellos síntomas se agrupen en forma desordenada, de tal manera que los cuadros resultantes escapen a toda descripción sistematizada.

Es que las *alteraciones anatómicas provocadas por el mecanismo de la alergia* en cualquiera de los segmentos del aparato digestivo (edema agudo y congestión de las mucosas; infiltra-

ción de sus paredes por células eosinófilas; hipersecreción de mucus por el epitelio y espasmo de las tunicas musculares), se traducirán para el clínico por los síntomas corrientes de los trastornos digestivos: dolores de cólico; vómitos y diarreas, expulsión de mucus por el intestino; anorexia, etc.

Procederemos aquí a hacer una revisión del tipo más corriente de los síntomas que presenta cada uno de dichos segmentos digestivos, intercalando algunas de nuestras observaciones más típicas relacionadas con tales perturbaciones.

1) BOCA - FARINGE - ESÓFAGO

La alergia bucal se manifiesta por la aparición de *aftas*, de una *estomatitis* difusa; del *edema de Quincke* de los labios y de la lengua; de *parestias de la mucosa bucal* y especialmente de la lengua; de reacciones inflamatorias de los labios (*queilitis*).

AFTAS BUCALES. — Son de una gran frecuencia en nuestros enfermos gastro-intestinales, sólo que este síntoma es en general omitido en su historia por el enfermo, a menos que se le interrogaue especialmente sobre este punto.

Se trata de pequeñas ulceraciones redondeadas, que algunas veces son precedidas de una vesícula herpética, a menudo de contenido sero-hemático, con un fondo gris blanquecino, rodeado de un área de eritema inflamatorio; los bordes de la ulceración son bien limitados y regulares. Aparecen en la cara interna de los labios, de las mejillas, de los bordes laterales de la lengua, en el paladar, en las encías o en la cara posterior de la faringe. Durante uno o dos días aparece una zona enrojecida, ligeramente tumefacta y dolorosa; luego se forma en el centro de dicha área la pequeña ulceración, que persiste durante unos 5 días; entonces duele al contacto con los alimentos fríos, calientes o ácidos. Las aftas de la lengua pueden hacer muy doloroso el hablar y todo lo que provoque cualquier movimiento de la misma; además estas presentan a menudo una superficie ulcerada hasta de 2 a 3 cm. de largo, a bordes policíclicos. Hay una adenopatía satélite muy dolorosa desde los primeros días, que afecta el ganglio sub-ángulo maxilar. Una vez comenzada la cicatrización de las aftas, se termina en un par de días sin dejar ninguna cicatriz. En total cada afta dura de 6 a 10 días.

Aftas aisladas de origen alérgico, que se reproducen de tiempo en tiempo, son frecuentes en los dispépticos. La molestia que producen es insignificante y por ese motivo no son mencio-

nadas en la anamnesis por los pacientes. Pero muy diferentes son los casos en que *las aftas se reproducen en forma permanente*, de tal manera que el paciente puede mostrar siempre alguna en su boca; cuando una está en vías de cicatrizar, ya aparece otra nueva. Y peor aún son los casos en los cuales *existen siempre varias aftas simultáneamente en la boca*. La alimentación así como el acto de hablar, resultan entonces una verdadera tortura.

El tratamiento de tales aftas es habitualmente infructuoso; se han utilizado toda clase de tópicos locales; cauterización del fondo del afta, hecha en sus comienzos, etc., pero sin resultados prácticos apreciables. Una vez aparecida, el afta cumple toda su evolución a pesar de tales tratamientos. Lo único que hemos encontrado útil, es la aplicación local por simple contacto, de la solución de *pantocaína* al 2 %, practicada unos minutos antes de las comidas, para insensibilizar la mucosa lesionada. De esta manera, la anestesia local que persiste alrededor de 1/2 hora, permite que se haga la comida sin ninguna molestia. También se puede utilizar el método si el paciente tiene necesidad de hablar largo rato; esta precaución es especialmente útil en el caso de las aftas de grandes dimensiones colocadas en las caras laterales de la lengua. No resulta ningún inconveniente de la repetición varias veces al día, de estas aplicaciones locales de la solución de *pantocaína*.

En lo respectante a su patogenia URBACH ^{79*} admite que las aftas no son provocadas por el contacto con los alérgenos alimenticios, sino en general por la llegada de éstos hasta la mucosa bucal, por la vía hematógena.

Lo fundamental en los casos en que las aftas se repiten con demasiada frecuencia o mismo son permanentes, es su *profilaxis*; planteada su naturaleza alérgica y descubiertos cuáles son los alimentos que las provocan en cada caso particular, recurriendo a los métodos de diagnóstico que se detallarán después, es fácil evitar su reaparición suprimiendo del régimen los alimentos responsables. Así lo observamos en el caso siguiente:

OBSERVACION IV. — Aftas múltiples, permanentes, provocadas sobre todo por el trigo.

Sra. de L., 34 años. Sufré de *aftas* desde su menarca, hace 22 años, en forma permanente, al punto que siempre puede mostrar de 4 a 8 aftas si-

multáneas en períodos diferentes de su evolución individual, **diseminadas en la mucosa de la cara interna de labios, mejillas y lengua. Hasta ahora ningún tratamiento ha conseguido librarla de sus aftas por algunos días.** De interés es el dato de que la enferma considera a esta afección como *hereditaria*. El abuelo materno, el padre y numerosos tíos y primos de la línea paterna, sufren de aftas; además la enferma afirma que las mujeres de su familia comienzan a sufrir de aftas en la menarca y se curan al llegar a la menopausia. Las aftas recrudecen en los días que preceden a la menstruación.

Sufre además de fuertes *dolores epigástricos*, que ya fueron interpretados antes como debidos probablemente a aftas de la mucosa gástrica. También hay intensos dolores de *cólico intestinal*, subumbilicales; gran *astenia*, fuertes *jaquecas* y *lumbago*. Todos estos trastornos aparecen de manera irregular y sin relación con las comidas. Hay además un dato de gran interés; tiene un *eczema* que aparece en las zonas de piel que entran en contacto con algún artículo que contenga goma (*dermatitis por contacto*). Analizando los diferentes tratamientos que hizo durante los 22 años que sufre de sus aftas, se comprueba que no fué considerada la posibilidad de un origen alérgico, alimenticio. Los datos de la anamnesis no permiten orientarse sobre la influencia clara de determinados alimentos; sólo resulta evidente la *agravación premenstrual*, que no ha sido mejorada con la opoterapia ovárica.

Los *test de piel* demuestran reacciones positivas intensas para la papa, tomate, radicha, lentejas, banana, melón, cebada, leche, té, yema, clara de huevo, carne de pollo y varios peces. Además para el piretro (no tolera el "flit" que contiene piretro). Dato importante a destacar: el extracto de trigo dió reacción negativa, a pesar de demostrarse después su importancia en la provocación de las aftas.

Se hizo un *régimen de eliminación* excluyendo todos los alimentos ya señalados, pero además y por precaución el trigo, reemplazando el pan común por el pan de centeno puro.

El resultado de este régimen fué extraordinario, pues la boca se limpió de aftas en 12 días. Además desaparecieron más lentamente sus dolores epigástricos y los cólicos intestinales, así como su *astenia*. Persistieron en cambio sus dolores pelvianos, atribuidos por el ginecólogo a una *anexitis* derecha, que cedió lentamente con tratamiento local y diatermia.

Se mantuvo un mes sin aftas y en buen estado general. Experiencias escalonadas para demostrar cuáles eran entre los alimentos suprimidos, los responsables de los trastornos, demostraron que el más importante era el *pan de trigo*. Al dar de nuevo este alimento, pasó tres días sin accidentes; a los tres días y medio, aparecieron molestias abdominales difusas; luego dolores epigástricos intensos, *jaqueca*, y en seguida aftas. Se suprimió el pan pero las molestias persistieron 15 días, con profunda *astenia*, al punto que tuvo que estar *varios días en cama*. Siguieron apareciendo nuevas aftas a pesar de haberse suprimido el pan, durante 3 días; entonces se contaban 10 en total, que fueron curando sucesivamente en el orden en que habían *aparecido*.

También se demostraron capaces de provocar las aftas, (una o dos por vez solamente), asociadas a dolores epigástricos e intestinales, pero no a la astenia y cefaleas: las espinacas, cacao, chauchas y damascos. Ahora la enferma sabe como evitar sus aftas y los trastornos generales asociados, manejando su régimen de alimentación en forma apropiada.

ESTOMATITIS. — Afectan habitualmente a la mucosa bucal en forma difusa, con aspecto ulcerativo o vesiculoso y son provocadas en general por el contacto directo con drogas (antipirina, fenolftaleína, bromuros y sobre todo *barbitúricos* (16; 89). Se han descrito observaciones en que la estomatitis fué provocada por el contacto con materiales plásticos de placas dentales (15).

Parestesias de la lengua. — Pueden existir sensaciones desagradables de hormigueo o de quemadura o de ardor, bien localizadas en los bordes de la lengua o en la mucosa palatina y de la faringe; a menudo estas parestesias tenaces no se acompañan de ninguna alteración visible de la mucosa en esas zonas.

Este trastorno de carácter alérgico, que es fácil de diferenciar de las parestesias similares de la *anemia perniciosa*, porque en esta última asientan sobre una lengua lisa típica, es en general provocado por el contacto con determinados alimentos, como resultó en el siguiente caso:

OBSERVACION V. — Ardores de los bordes de la lengua, provocados por la ingestión de frutas cítricas.

Sra. de B., 58 años. Desde hace 4 meses se queja de *ardor de los bordes de la lengua*, que se extiende además a la bóveda palatina. El dentista aconsejó la supresión temporaria de su aparato de prótesis (dentadura superior completa), por resultar intolerable su uso; a pesar de eso continuaron sus molestias con la misma intensidad. La exploración directa no permite ver nada anormal en las zonas en que aparecen sus parestesias. El uso continuo de colutorios alcalinos, no bastó para mejorar su molestia. Los *test de piel* demostraron una reacción positiva intensa exclusivamente para los *cítricos*, de los cuáles venía ingiriendo diariamente una buena cantidad. La supresión de estos alimentos se acompañó de una rápida desaparición de sus molestias locales.

LABIOS. — La inflamación de la mucosa labial (*queilitis*), sobre todo de su borde libre, con enrojecimiento difuso, tumefacción edematosa, formación de vesículas y luego de resquebrajaduras múltiples que sangran con facilidad, *es con frecuencia de*

origen alérgico. Es habitualmente provocada por contacto directo con el alérgeno específico (⁷⁵) que está contenido en pastas dentífricas (hexilresorcinol ⁷⁶); en los lápices de tocador (sustancias colorantes ^{70h}); en el tabaco. En tales casos los test de piel realizados con dichos alérgenos son negativos, pero pueden obtenerse reacciones positivas por aplicación directa del alérgeno específico sospechado, sobre la mucosa bucal, en forma de *parches*, tal como se hace en la piel para estudiar las dermatosis por contacto (Cap. XV).

En otros casos la queilitis es provocada por contacto o por la vía hematógena, por alérgenos de los alimentos (ver observación II, pág. 237). En algunos casos la queilitis alérgica se localiza de preferencia en la *comisura de los labios*, uni o bilateral, afectando a menudo un carácter herpético, tomando piel y mucosa simultáneamente.

Es frecuente la localización en los labios del *edema angioneurótico*, provocado ya sea por el contacto directo con alérgenos de los alimentos (ver obs. I, pág. 237), de diversas drogas (antipirina, barbitúricos, toques de salvarsán, yodo), o de algunos alérgenos inhalantes (humo de tabaco). Pero a menudo se debe a la *alergia bacteriana* (focos de infección ocultos, próximos, de las amígdalas o senos paranasales, ápices dentarios; o lejanos: bacterias del contenido intestinal. En estos casos pueden resultar positivos, los test intradérmicos con diluciones de cultivos de las bacterias de los focos responsables, y lograrse la curación ya sea inyectando las *autovacunas* correspondientes (¹⁹), o con la extirpación radical de aquellos focos de infección (^{5b1s}; ⁷⁹¹).

En el niño, PINESS y MILLER ^{60b} describen un cuadro alérgico, con *edema angioneurótico de los labios*, que se extiende algo a la cara, y que aparece en crisis espaciadas, asociándose a dolores de *cólico intestinal y vómitos* y a veces también con accesos de bronquitis asmática o de coriza vasomotor. En algunos casos el edema de los labios puede ser muy discreto, o mismo ser reemplazado por un simple eritema perioral. Los autores destacan el efecto favorable de las inyecciones de *adrenalina* repetidas, durante estas crisis agudas, en el niño.

ROWE ^{67r} atribuye la *lengua saburral* y el *aliento fétido*, presente en algunos casos, a la alergia para determinados alimentos, logrando hacer desaparecer tales síntomas en dichos casos,

con la supresión de los alimentos responsables. También la *anorexía* tenaz en algunos niños, sería debida según aquel autor, a la ingestión de alimentos nocivos. Finalmente la alergia por alimentos puede ser responsable de algunos casos de *piorrea* o de *gingivitis simple* (36). En una observación de ANNES DIAS 47, se manifestaba esta última por crisis de fuerte dolor local con gran palidez de la encía.

FARINGE - ESÓFAGO. — *La congestión permanente de la mucosa faríngea*, que aparece muy roja y con granulaciones salientes y que provoca sensación de irritación dolorosa continua, puede ser provocada por la alergia para ciertos alimentos o drogas.

Se han descrito observaciones de *disfagia intermitente* provocada por la ingestión de determinados alimentos (91). En una observación de GUTMANN 35b la disfagia aparecía asociada con un intenso *dolor retroesternal*, cada vez que el paciente ingería *frutillas*.

2) TRASTORNOS GÁSTRICOS (GASTROPATÍAS ALÉRGICAS)

Diversos síntomas gástricos; náuseas, vómitos, sensación de distensión gástrica con abundantes eructos, fuertes ardores, pueden ser provocados por el mecanismo de la *alergia por alimentos o drogas*. Es decir que en los casos en los que el examen previo clínico-radiológico, no explica satisfactoriamente el origen de dichos síntomas, es necesario discutir además su posible origen alérgico; sobre la frecuencia de este origen han insistido muchos autores 12 bis. y en especial, recientemente, RUIZ MORENO 68 bis.

ARDORES GÁSTRICOS. — Los ardores que se presentan especialmente durante la mañana, 1 a 2 horas después del desayuno, tan frecuentes de observar en nuestros dispépticos, se deben a menudo a una *intolerancia para la leche o para el pan* que se ingieren con el desayuno. En cambio la ingestión de té solo, aunque se tomen varias tazas del mismo, no produce en la mayoría de estos casos ninguna molestia. No sucede así con el *café negro* y sobre todo con el *mate*, los cuales suelen provocar también los ardores. Es notable que en estos casos basta la adición al té, de una mínima cantidad de pan o de leche, para que los ardores aparezcan. Cuando hay interés en reforzar el valor calórico del

desayuno, entonces aconsejamos comer carne fría además del té, que es bien tolerada.

Más importantes son los casos en los cuales los ardores se presentan con regularidad pocas horas después de todas las comidas, acompañándose de regurgitaciones ácidas hasta la faringe, muy molestas. En nuestra experiencia nos ha llamado la atención el hallazgo frecuente e inesperado en tales casos, de una *anaclorhidria en el jugo gástrico* obtenido después de la comida de prueba, que resulta paradójal en estos enfermos que clínicamente son etiquetados de *hiperclorhídricos*. El caso siguiente es muy ilustrativo:

OBSERVACION VI. — Ardores gástricos tenaces provocados por la alergia para determinados alimentos, en una aquilia gástrica.

Sr. I. B., 30 años. Sufre de *ardores gástricos intensos 2 horas después de cada comida*, desde hace 4 años. El ardor se calma transitoriamente con la ingestión de alimentos o de alcalinos. En los múltiples exámenes realizados no se ha podido comprobar *ninguna lesión orgánica gastro-duodeno-vesicular*. El tratamiento con régimen apropiado para la hiperclorhidria o para trastornos hepático-vesiculares, no da resultados satisfactorios, debiendo recurrir continuamente al bicarbonato de sodio, que ingiere varias veces al día. El hecho de que se encontrara aquí una *anaclorhidria en el jugo gástrico*, unido al dato de que existen violentas *jaquecas* y una *eosinofilia* de 9 % nos llevó a pensar en la etiología alérgica de sus ardores. Los test de piel demostraron reacciones positivas al trigo, avena, cítricos, maní y café, y una reacción de gran intensidad a la yerbamate.

Una *dieta de eliminación*, completada lentamente con leche, manteca, huevos, churrascos, arroz, tapioca, papas y maizena, fué bien tolerada, sin dar lugar a ningún ardor. En la segunda semana del tratamiento, el paciente concurrió a un banquete donde decidió comer de todo, y tuvo en la noche violentos ardores y una *jaqueca* intensa, la que también había mejorado durante el régimen. La vuelta a este último suprimió de nuevo sus ardores. Ahora el paciente gobierna su régimen y sabe de antemano cuando van a reaparecer sus ardores, cada vez que decide salir de su régimen basal.

DOLORES EPIGÁSTRICOS DE TIPO ULCEROSO. — En algunos casos se observa un *síndrome doloroso muy semejante al del ulcus*, aunque no tiene en general la regularidad de este último en su sintomatología. Un ejemplo lo da la observación siguiente:

OBSERVACION VII. — Ardores gástricos y dolores de tipo ulceroso.

Sr. C. P., 25 años; hace 18 meses tuvo *colitis aguda* con fiebre y diarrea intensa durante 15 días; desde entonces su intestino funciona irregularmente y comenzó a tener *ardores* y fuertes *dolores epigástricos*, 2 horas después de las comidas, que en general aliviaban su dolor. En algunos períodos *los dolores lo despertaban durante la noche*. Se hizo al principio diagnóstico de *ulcus*, a pesar de 2 exámenes radiológicos negativos; pero el régimen exclusivo de leche y papas no consiguió mejorarlo. Atribuidas después sus molestias a una afección vesicular, se hizo régimen de verduras y carne, también sin resultado. Un tercer régimen a leche y harinas tampoco lo mejoró. Dos nuevos exámenes radiológicos dieron resultados contradictorios. Rebajó en total 10 kgs.

Al ser entonces consultados, tenemos la impresión por la anamnesis que existe un *síndrome ulceroso*, aunque algo atípico. El *examen radiológico* demuestra solamente un *edema* localizado en la zona *de la pequeña curvatura del bulbo duodenal*; no se ven imágenes de nicho. Los valores de acidez del jugo gástrico son normales. A pesar de esto hacemos una cura de Sippy rigurosa, pero no obtenemos el resultado evidente que es habitual con este tratamiento, cuando hay un *ulcus* en actividad.

La *exploración de vesícula* (colecistografía y prueba de Meltzer-Lyon), dan resultados normales. *Se piensa entonces en la posible alergia digestiva*, y los tests de piel demuestran una reacción positiva intensa para la leche, café, té, harina de trigo y lechuga. Un *régimen donde se suprimieron los alimentos mencionados y totalmente la leche*, permitió obtener un resultado notable y permanente. Han desaparecido sus ardores y dolores y ha recuperado lentamente los 10 kgs. que había perdido, así como un estado general normal. Cuando hace el ensayo de tomar de nuevo pequeñas cantidades de leche reaparecen rápidamente sus molestias.

Un interés especial de este caso, lo da el hecho de que *se descartó aquí todo factor sugestivo* que a menudo acompaña en los dispépticos al cambio de médico y de tratamiento, obteniendo por tal mecanismo una mejoría temporaria. Nuestra primera tentativa de tratamiento basada en el diagnóstico de probabilidad del *ulcus*, fracasó totalmente, como había pasado con todos los tratamientos anteriores. Fué recién cuando se orientó la terapéutica en el sentido de la alergia digestiva, que pudo obtenerse un resultado brillante.

Otro hecho de interés fué aquí el hallazgo de un *edema de la mucosa del bulbo duodenal*, sobre la pequeña curvatura. Estos edemas, característicos de la *duodenitis*, los vemos habitualmente

asociados al nicho del ulcus y constituyen uno de los signos indirectos de esta afección duodenal.

La radiografía siguiente, es *un ejemplo típico de este edema de la mucosa duodenal*. Pero es probable que tenga cierta



Rad. 1. — Edema de la mucosa del antro pilórico y del bulbo duodenal.

autonomía en algunos casos y que su aparición esté puramente ligada a la existencia de un estado alérgico de la mucosa digestiva. HANSEN ³⁵ admite que la *gastritis alérgica*, que constituiría alrededor del 20 a 30 % de todas las *gastritis crónicas*, sería

esencialmente *un edema angioneurótico de la mucosa gastro-duodenal*. Se basa para ello en el estudio radiológico de los pliegues de la mucosa que aparecen notablemente engrosados en estos casos. La observación directa de la provocación de un estado edematoso de la mucosa gástrica, localizado sobre todo en el antro y pequeña curvadura, siguiendo a la introducción del alérgeno responsable, ha sido realizada directamente por medio de la *gastros-copia* ^{58; 63}).

LA COEXISTENCIA DEL ULCUS CON LA ALERGIA GASTRO-DUODENAL. — Ya mencionamos antes la posible existencia de la *alergia para la leche*, en enfermos de ulcus, en los cuales al hacer el régimen de Sippy no se puede obtener ningún resultado satisfactorio. Hemos tenido oportunidad de observar ya varios casos de este tipo, en los cuales debimos suprimir totalmente la leche desde el primer momento, reemplazándola con sopas de harinas preparadas con caldo de verduras. Pero la observación siguiente pone en evidencia la posibilidad de que la propia actividad del ulcus continúe siendo mantenida en forma peligrosa por la ingestión de los alimentos nocivos, al punto de plantear un grave problema para el médico y también para el cirujano:

OBSERVACION VIII. — **Ulcus duodenal rebelde mantenido en actividad por la alergia alimenticia.**

Sr. V. P., 44 años. Sufre de *ulcus duodenal* desde hace 6 años, época en que tuvo su primera gran *hematemesis y melena*. Durante el período transcurrido desde entonces hizo diversos tratamientos médicos que no corrigieron sus molestias abdominales. Hace un año *apendicitis aguda, con peritonitis*, que obligó a una intervención de urgencia. Hace 8 meses vuelve a tener una grave *hematemesis y melena*, quedando con una *anemia intensa*: 2.000.000 de eritrocitos. Como sus dolores abdominales no se corrigieron con la cura de Sippy bien hecha, y las hemorragias se repitieron en pequeño cada poco tiempo, se resolvió el tratamiento quirúrgico. Pero el cirujano encontró una *perigastritis* intensa, probablemente en parte como residuo de su reciente peritonitis apendicular, lo que impidió hacer una gastrectomía o gastroenterostomía, viéndose obligado a limitarse a hacer una *piloroplastia* simple.

El resultado de la intervención ha sido precario, porque se repiten ahora las crisis dolorosas abdominales y ha vuelto a tener en los últimos días una melena importante.

Se hace un Sippy riguroso durante una semana, lo que calma los dolores epigástricos y detiene la hémorragia, pero persiste una dolorosidad difusa de todo el vientre y malestar general. Se hacen entonces los *test de piel*, en-

contrándose una *reacción positiva intensa a la leche, trigo, papa, zapallo, lechuga, remolacha, perejil, café y cítricos*. Hay por lo demás una *historia de colitis espasmódica rebelde, asociada a violentas jaquecas*. Se continúa entonces haciendo el régimen de comidas horarias como en el Sippy habitual, pero reemplazando la leche por los caldos de verduras para las cuales no había intolerancia, con diversos cereales y harinas; agregando huevos que toleró perfectamente a pesar de haberse admitido hasta entonces que tenía una *afección vesicular asociada*; reemplazando el pan de trigo por el de centeno puro, y evitando cuidadosamente las papas y demás legumbres que dieron los tests positivos. *El resultado ha sido excelente, corrigiéndose sus trastornos intestinales, que mantenían su vientre siempre doloroso, durante las curas del ulcus y sobre todo obteniéndose una desaparición del síndrome ulceroso*.

EL FACTOR ALÉRGICO DIGESTIVO EN LA GÉNESIS DEL ULCUS. —

El hecho de la relativa frecuencia con que se encuentra el ulcus asociado a estos disturbios de la alergia digestiva, ha hecho pensar en que pueda tratarse más que de una simple coincidencia. Teniendo en cuenta los datos conocidos acerca de la génesis del ulcus (^{82d}), resulta posible pensar que una de las causas primeras podría estar precisamente en *la formación inicial de pequeñas ulceraciones superficiales de la mucosa, en un todo semejante a las aftas de la mucosa bucal* (⁸³). Sólo que aquí estas pequeñas ulceraciones serían susceptibles de transformarse bajo la acción secundaria del jugo gástrico ácido, *en un verdadero ulcus*, que tendría después una evolución ulterior autónoma (^{67c; 92; 45}). Otro argumento en favor de esta tesis, ha sido expresado por KERN y STEWART ⁴², al destacar *la frecuencia con que se registra una historia personal o familiar alérgica, en los enfermos de ulcus* (50 % de los casos). HANSEN ³⁵ estima que *20 a 30 % de los ulcus, serían de origen alérgico* y pueden curar por la supresión de los alimentos responsables, en cada caso particular. CARVALHO ^{12a} destaca la importancia del *factor alérgico alimenticio*, y sobre todo de la posible *alergia bacteriana* (página 69), para las bacterias localizadas en los focos ocultos de infección, cefálicos (sobre todo amígdalas), en la génesis del ulcus.

Estos nuevos datos obligan a plantear en *todos los casos de ulcus rebeldes al tratamiento dietético-alcalino*, la posibilidad de que intervenga además *el factor alérgico* para favorecer la persistencia de la lesión anatómica; en tales casos los alimentos no-

civos deberán ser cuidadosamente evitados en el régimen, y se deberán tratar radicalmente los focos infecciosos dentarios y amigdalianos.

HEMATEMESIS. — Se han descrito observaciones de hematemesis a repetición apareciendo en forma de crisis espaciadas, de origen exclusivamente alérgico, alimenticio (34; 70).

AEROFAGIA-ERUCTOS. — En los casos tan frecuentes en nuestro medio, de la llamada aerofagia, es necesario discutir el posible origen alérgico del trastorno. El hecho de que muchas personas normales tengan la sensación de distensión gástrica y de eructos muy molestos después de la ingestión de determinados alimentos, como p. ej. el coliflor, sugiere la frecuencia con que estos tipos de síntomas pueden depender de una intolerancia para un alimento en especial. Por lo demás, en los diferentes casos de alergia digestiva, sea cual sea su localización fundamental, es muy frecuente la integración del complejo sintomático con este trastorno gástrico.

INDIGESTIÓN. — El cuadro típico de la llamada “indigestión”, caracterizado por la aparición de trastornos pocas horas después de la ingestión de una comida generalmente distinta de las habituales, consistentes en malestar epigástrico y general, después vómitos alimenticios y diarrea, a veces además estado febril transitorio, puede ser provocado por el mecanismo de la alergia para un determinado alimento, sin que se trate en tales casos de una comida que pudiera ser etiquetada de “demasiado pesada”. Esto se observa con nitidez en la observación siguiente:

OBSERVACION IX. — Indigestión provocada por ingerir pescado.

Sr. P. R., 30 años. Durante algunos años nota que después de concurrir a banquetes es habitual que aparezca al día siguiente un cuadro de *indigestión* más o menos intenso. El último fué de gran severidad, persistiendo los vómitos y diarreas, con fiebre hasta 38° durante 3 días, con intolerancia gástrica absoluta y gran deshidratación. Una encuesta entre los demás concurrentes a la comida, demostró que ninguno de ellos había experimentado molestias. Con la supresión de la ingestión de los platos de pescado, puede desde entonces concurrir a los banquetes sin experimentar después ninguna molestia. Es interesante el hecho de que la intolerancia para el pescado aparece solamente cuando este alimento no es completamente fresco, como puede ocurrir en el caso de las comidas colectivas. La ingestión de grandes canti-

dados de pescado recién extraído del mar, realizada a veces en forma casi exclusiva durante varios días sucesivos, no provocaba en este caso la menor molestia.

Estos cuadros de indigestión pueden adquirir extrema gravedad, con violentos *dolores epigástricos asociados a vómitos incoercibles y diarrea* profusas; que llevan finalmente a una intensa *deshidratación* con el síndrome del *shock circulatorio periférico* (82ª) con su hipotensión arterial característica; pulso imperceptible; colapso venoso periférico con cianosis y enfriamiento de las extremidades. Es el cuadro similar al del *choque anafiláctico* del animal (pág. 3). Ejemplos de este cuadro tan grave fueron ya detallados en las páginas precedentes (pág. 233).

En casos menos severos, algunos autores (53; 35; 79^b) han estudiado radiológicamente el efecto de la introducción del alérgeno ingestante en el estómago, que se llena previamente con pasta de bario. Se observó así que dicha ingestión provoca rápidamente una activación de la peristalsis, que se hace muy irregular, y un fuerte *espasmo pilórico* que retarda la evacuación gástrica. Se explica así que ciertos *cuadros de obstrucción pilórica* puedan ser provocados por alérgenos alimenticios. El hecho ha sido especialmente observado en el lactante por MC CARTHY y WISEMAN 52 bis, en 6 casos de espasmo pilórico provocado en todos ellos por la ingestión de *leche de vaca*.

VÓMITOS. — Los cuadros de vómitos, que aparecen en crisis repetidas más o menos periódicamente en el adulto, rara vez tienen el carácter de los vómitos acetónicos de la infancia, siendo a menudo en cambio provocados por la alergia por alimentos (23ª). También se ha descrito este mismo cuadro durante la segunda infancia (28 bis). En el lactante se han descrito casos típicos de *vómitos cíclicos provocados por el mecanismo alérgico* (71). También existen 5 observaciones típicas de vómitos repetidos en el lactante, a consecuencia de la ingestión de *leche de vaca* (13 bis).

El mecanismo alérgico del vómito está seguramente a menudo en la base de este síntoma, cuando integra las *crisis de jaqueca*.

ANOREXIA. — PINESS y MILLER 60ª destacan la frecuencia con que la *anorexia* del niño, con el rechazo de alguno o de todos los

alimentos, es debida a un origen alérgico. Se asocia habitualmente a dolores intestinales y tendencia a la náusea, que aparecen a veces en forma de crisis siguiendo a la ingestión de los alimentos mal tolerados, que provocan a menudo una exacerbación de síntomas asociados, también de naturaleza alérgica, de la mucosa respiratoria (obstrucción nasal por coriza vasomotor; bronquitis asmática).

3) MANIFESTACIONES INTESTINALES DE LA ALERGIA. ENTEROPATÍA ALÉRGICA

Los trastornos intestinales, sobre todo funcionales, de origen alérgico, deben ser de una gran frecuencia en la clínica. Es precisamente en el intestino y sobre todo en el sector del *ciego - colon ascendente*, en donde se estanca por más largo tiempo el contenido intestinal en el que hay restos de proteínas de los alimentos aun no digeridas, donde el contacto de estas últimas con la mucosa intestinal es más prolongado, y por consiguiente más susceptible de provocar la aparición de los accidentes debidos a la sensibilización de la misma para aquellas proteínas.

El relato de que, p. ej., la *leche* actúa en muchos enfermos a la manera de un *fuerte purgante*, es frecuente en nuestros pacientes; algunos no soportan porciones aun muy pequeñas, sin experimentar diarreas precedidas de dolores de cólico, gases abundantes, etc. En dos de nuestros pacientes, la leche era utilizada deliberadamente como purgante, tomando un vaso pequeño en ayunas. ROWE ⁶⁷ relata un caso extraordinario, en el cual bastaba la ingestión de unas gotas de leche para provocar 5 a 10 evacuaciones intestinales líquidas.

En cambio oímos decir a otros pacientes que *no toleran la leche, porque les provoca un estreñimiento tenaz*, con sensación de distensión intestinal por gases y dolores de colitis espasmódica. Se ve aquí como el mismo alimento actuando en calidad de alérgeno nocivo, puede demostrar una acción opuesta, según que actúe en el primer caso, irritando sobre todo a la *mucosa intestinal*, provocando una secreción exagerada y oponiéndose a la reabsorción del contenido líquido del intestino, tal como lo haría, p. ej., el calomel, o que actúe en el segundo caso sobre la *fibra muscular lisa* de la pared del intestino, provocando su contractura espasmódica y con ello el estreñimiento.

ROWE ⁰⁷ insiste sobre *la frecuencia con que en la provocación de la diarrea o del estreñimiento crónicos, puede intervenir el mecanismo de la alergia para determinados alimentos*. Es decir, que al considerar el problema etiológico de estos trastornos funcionales en cada caso particular, al lado de las causas que se investigan habitualmente deberá considerarse además el *posible origen alérgico del trastorno*. En los casos en los cuales se logra poner en evidencia la intervención de este mecanismo, se obtendrán notables éxitos terapéuticos, al corregir el trastorno suprimiendo simplemente el alimento responsable del mismo. En tales casos esta conducta es más lógica que la de recurrir al uso de correctivos artificiales para frenar una diarrea, o para suprimir el estreñimiento.

También las *crisis dolorosas abdominales* del tipo de los cólicos intestinales, pueden ser provocadas por determinados alimentos.

Así R. GUTMANN ^{33a} relata un caso en el cual la aparición de dolores de cólico violentos, acompañados de vómitos y distensión abdominal, llevaron a practicar sucesivamente en pocos años varias intervenciones, con la extirpación de un ovario, luego del apéndice y en otra crisis, de la vesícula biliar, todo con resultado completamente negativo, pues las crisis continuaron reproduciéndose hasta que se descubrió que *eran provocadas por determinados alimentos*, que una vez suprimidos, evitaron definitivamente sus crisis agudas. En otros casos se llega a producir un cuadro de *oclusión intestinal*. EFRON ²² relata un caso que ingresó varias veces al hospital con un *cuadro oclusivo agudo* grave; pero en todas ellas se produjo una mejoría inexplicable en tanto se resolvía la intervención quirúrgica que parecía imprescindible; finalmente se encontró que *estas crisis eran provocadas por la ingestión de pan blanco*; dando este alimento se provocaba con toda seguridad y rapidez en las experiencias realizadas después, toda la crisis de oclusión. En otro caso relatado por M. GUTMANN ^{32a}, se hicieron 7 operaciones por oclusión aguda en 6 años, hasta que dicho autor pudo establecer que tales crisis eran provocadas por la ingestión de cerveza (y más propiamente por la *levadura de cerveza*).

Según los datos de KAUJER ⁴¹ en casos de esta naturaleza se encuentra durante la intervención quirúrgica, una tumefacción de la pared de las asas intestinales delgadas, con edema subseroso. Del lado de la mucosa ésta aparece muy congestiva, eritematosa, con hemorragia de la submucosa e infiltrada por abundantes eosinófilos. El mesenterio presenta también una infiltración edematosa. En la cavidad peritoneal hay con frecuencia un exudado seroso claro, algunas veces algo hemorrágico.

La *colitis disenteriforme*, caracterizada por diarreas, dolores hipogástricos, tenesmo rectal, mucus a menudo sanguinolento

y con pus en las heces, *puede ser provocada por la alergia alimenticia*. Es en el grupo de las llamadas *colitis no específicas*, en las que se ha descartado previamente la amibiasis, la disentería bacilar, la aquilia gástrica, el neoplasma recto-sigmoideo con falsa diarrea, las intoxicaciones exógenas o endógenas (uremia, etc.), la colitis ulcerosa; donde debe discutirse la posibilidad de la etiología alérgica, sobre todo alimenticia y en algunos casos bacteriana (52; 57 bis; 28^a). Esto vale sobre todo para los casos en los que existen datos evidentes de asociación con otros trastornos lejanos, de tipo alérgico. (1)

Pero aún en el caso de la *colitis ulcerosa* propiamente dicha, algunos autores como ANDRESEN ^{4 bis} admiten que *la alergia por alimentos puede constituir su agente etiológico fundamental*. De los casos positivos, en 84 % fué la *leche* el alimento responsable; siguieron en orden de frecuencia: el trigo, tomate, naranja, papa y huevo. Pero es probable que la etiología alérgica alimenticia no sea tan frecuente como lo expresa dicho autor; se admite sin embargo que por lo menos en 10 % de los casos, dicha etiología es la causa fundamental de la colitis ulcerosa, y que en muchos otros casos, actúa por lo menos como factor coadyuvante.

BARGEN ⁵ en su reciente monografía sobre "Colitis", admite también que algunos casos típicos de colitis ulcerosa son de etiología alérgica, constituyendo lo que denomina "*colitis alérgica*" (tipo 8 de su clasificación de las colitis"). Recuerda que GRAY y WALZER ^{31 bis} han demostrado experimentalmente en *Macacus rhesus*, que es posible provocar en este animal por el mecanismo de la sensibilización alérgica, violentas reacciones de colitis, que pueden llegar hasta la ulceración extendida de la mucosa. El diagnóstico preciso de aquel tipo de "colitis alérgica", sólo puede ser realizado con una dieta de eliminación apropiada. También MONAGHAN ^{31 bis} admite la posible intervención del factor alérgico alimenticio, en la etiología de la colitis ulcerosa.

La posible *intervención de la alergia* como uno de los factores etiológicos capaces de provocar o de mantener el cuadro intestinal denominado ahora "*colon irritable*" o más propiamente "*colon inestable*", ha sido reconocida especialmente por BONORINO UDAONDO ^{8a, c, d} y sus colaboradores (^{8 bis}), y por BOCKUS ^{10b}.

(1) Una observación típica de síndrome disentérico de origen alérgico, fué recientemente detallada por DE GOES y SILVA ¹⁷ en un paciente de 22 años. *El hallazgo en el moco intestinal de gran cantidad de eosinófilos* y la presencia en la sangre de una *leucopenia con 12 % de eosinófilos*, permitió reconocer la naturaleza alérgica del trastorno y tratarlo en forma apropiada con dieta de eliminación y aplicaciones rectales de una solución de adrenalina.

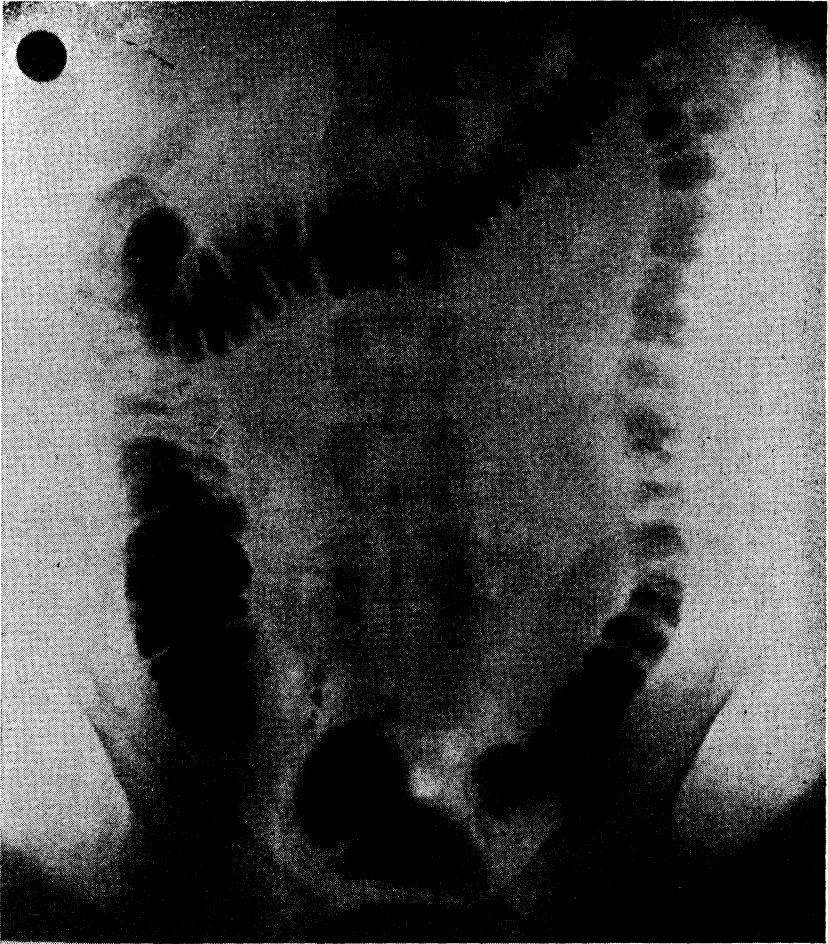
Este cuadro que ha sido muy bien analizado por dicho autor (⁸⁰), aparece habitualmente en sujetos de temperamento neuropático, y se caracteriza por *crisis agudas dolorosas abdominales*, a menudo del tipo del cólico intestinal (que se pueden acompañar de vómitos y de reacciones vaso-motoras intensas: lipotimias, vértigos, sudores fríos, palpitaciones, gran caída de la tensión arterial), y por trastornos permanentes de la funcionalidad intestinal: estreñimiento del tipo espasmódico, con heces escasas, a menudo en escóbalas o cilindros de fino calibre o acintadas, revestidas de mucus fresco, semejante a la clara de huevo, o ya desecado, con el aspecto de membranas. Los períodos de estreñimiento son a menudo entrecortados por uno o dos días de *diarrea* (hasta 3 ó 4 evacuaciones diarias), a menudo matinales o post-prandial, con heces pastosas, o semilíquidas, brillantes por su riqueza en mucus.

El estudio radiológico del colon, permite descartar las lesiones orgánicas de su pared (colitis simple; colitis ulcerosa; neoplasmas), y pone habitualmente en evidencia sobre todo cuando se realiza la exploración por medio del enema opaco, el *espasmo intenso*, generalizado o segmentario, de aquel órgano; un ejemplo de espasmo generalizado, aparece en la radiografía 2 (pág. 260).

GOÑALONS ^{30 bis} ha señalado que en algunos casos puede ponerse directamente en evidencia la etiología alérgica alimenticia. Para ello hace una primera radiografía del colon, con enema de sulfato de bario suspendido en agua. Días después y siguiendo una técnica idéntica, hace un segundo enema agregando al agua baritada, una solución del alimento que actúa como alérgeno activo. La placa obtenida con este último enema, puede demostrar un espasmo del colon mucho más intenso que en la primera, señalando así la influencia directa del alérgeno, sobre la provocación del espasmo del colon.

Este mismo problema etiológico, se plantea con respecto a otra entidad nosológica, cuyos límites de separación con el "colon inestable", son bastante imprecisos.

Nos referimos al cuadro de la *colitis muco-membranosa*, o como se prefiere llamar ahora "cólico muco-membranoso", puesto que no se trata de ningún proceso inflamatorio del colon, tan complejo en su sintomatología y tan oscuro en su etiología, en la cual juegan un papel importante los trastornos del sistema



Rad. 2. — Colon con enema opaco. Intenso espasmo en toda su extensión.

nervioso vegetativo, es necesario tener en cuenta la posible intervención, por lo menos a título de factor coadyuvante, de la alergia alimenticia (TUFT⁷⁸). La similitud entre el asma bronquial y la "colitis espasmódica" fué estudiada primeramente por HURST³⁸ en 1910. DUKE^{21b} y VAUGHAN^{84b} llamaron la atención sobre la importancia del factor alérgico alimenticio en la etiología de esta enfermedad; este hecho fué afirmado después sobre todo por las observaciones clínicas de ROWE^{67a} y de RICHET⁶⁵. La existencia en algunos casos, *en el mucus de las descargas intestinales* características de las crisis de esta afec-

ción, de abundantes *eosinófilos* y también de *cristales de Charcot-Leyden*, exactamente como en el esputo de los asmáticos, subraya la importancia del factor alérgico en esta afección. VAUGHAN ⁸⁴⁴ destaca que dominan en esta afección, *el espasmo de la musculatura lisa, intestinal, y la hipersecreción de mucus*, tal como ocurre en el asma bronquial; por lo demás las condiciones de la inervación parasimpática de la mitad inferior del colon, son análogas a las que rigen en el árbol bronquial. Es de interés el hecho de que *la exploración con el rectoscopio*, demuestra una palidez con ligero edema difuso de la mucosa recto-sigmoidea, que puede parangonarse con el aspecto especial de "carne de pescado" (Cap. X) de la mucosa nasal, típica del *coriza alérgico*. El *examen radiológico del colon* demuestra un *espasmo generalizado*, con las imágenes propias de la *hipersecreción de mucus* que adhiere firmemente a la pared, sobre todo visible después de la evacuación del edema opaco.

Con gran frecuencia este trastorno intestinal se acompaña de otras manifestaciones alérgicas: *jaqueca* del tipo de neuralgia occipital, o de urticaria, eczema, o edema angioneurótico.

Recordaremos aquí además, que la propia *ileitis terminal* está relacionada a la alergia digestiva. Los datos de la anatomía patológica de esta afección hablan netamente en tal sentido.

Resumimos a continuación la historia de 2 casos de trastornos intestinales severos, corregidos después de reconocer la intervención primordial en ellos del factor alérgico alimenticio.

OBSERVACION XIV. — Estreñimiento, cólicos intestinales, jaqueca, intolerancias medicamentosas.

Sra. de O.; 60 años. Estreñida desde la infancia. Tiene *intolerancias medicamentosas extraordinarias* que la obligan a prescindir de los laxantes habituales, porque todos le hacen mal. Recurre sólo a la vaselina líquida y a los enemas simples, alternados. Se queja de sensación de *ardor en la mucosa bucal*, durante toda la mañana y *digestiones muy laboriosas*; si come en ligero exceso sobre lo habitual, aparece *molestia epigástrica* que la obliga a provocar artificialmente el vómito, que la alivia rápidamente. Tuvo una *amibiasis grave* hace 20 años que curó con inyecciones de emetina. Desde aquella época tiene una *esclerosis en placas* que viene evolucionando con gran lentitud; tiene actualmente una *paraparesia espasmódica* que ya dificulta bastante la marcha. Hace 11 años fué *colecistectomizada por litiasis* a grueso cálculo único; esto le suprimió sus fuertes cólicos hepáticos, pero han continuado sus trastornos gastro-intestinales. Sufre además de intensas *jaquecas* que se intensifican

cuando marcha peor de su intestino. Para dar una idea de sus intolerancias medicamentosas que subrayan la existencia del terreno alérgico, recordamos el siguiente episodio: hace un año se le hicieron inyecciones de *Vitamina B₁*, para tratar sus trastornos neuromusculares. Durante ese tiempo la paciente se quejaba de un gusto intolerable en la boca "como si estuviera masticando cereales continuamente". El trastorno persistió hasta que uno de los médicos recordó las relaciones de origen de la vitamina B₁ con las cáscaras de los cereales y que por esta razón pudiera tener algo que ver el trastorno con la inyección de B₁. Suprimida esta última todavía persistió durante 8 días, atenuándose gradualmente, aquel gusto tan desagradable en la boca. Por lo demás, la ingestión de *aspirina* provoca una verdadera catástrofe en esta enferma.

Hay finalmente una placa de *eczema* en la espalda.

En el examen hay *dolor intenso y permanente* a la menor presión, *del cuadro cólico*. Los test de piel demuestran reacciones positivas intensas sobre todo para la *leche, el trigo, el mani*, la papa, las crucíferas, el cacao, la clara de huevo. Además algunas reacciones intensas también a *inhalantes*: piretro (flit) y plumas de gallina.

El *régimen* sin leche, trigo, clara de huevo, papas, chocolate y crucíferas, completado por la desensibilización por inyecciones intradérmicas de los inhalantes ya mencionados, *dió un resultado extraordinario*. Ha mejorado mucho su estreñimiento y su jaqueca; la tolerancia gástrica es ahora notable habiendo desaparecido sus indigestiones continuas que la obligaban a provocar el vómito. La afección nerviosa continúa incambiada.

OBSERVACION XV. — Dolor en barra, de cólico, del vientre alto, por alergia alimenticia.

Dr. U., de 29 años. Desde niño *estreñado*. Desde hace 12 años comenzaron sus trastornos actuales consistentes en una sensación de *tensión del vientre alto, en barra*, que es casi continua durante el día, a partir del desayuno. Cada comida lo exacerba más, especialmente si ingiere *leche, repollo, coliflor*, picantes, alcohol o café. No tolera el *cigarro*. Hace 3 años, estas mismas molestias eran aun más intensas, teniendo fáciles *vómitos* pequeños, acuosos, antes de las comidas. Hay además *estreñimiento permanente*. Este cuadro es interrumpido de 1 a 4 veces por mes, según las épocas, por una *crisis diarreica* que dura 1-2 días, con unas 4 evacuaciones líquidas, diarias; durante este período diarreico, la sensación de tensión en barra del vientre alto se transforma en *fuertes cólicos intestinales*, acompañados de pujos. En una de estas crisis de dolor violento que se localizó más en fosa ilíaca derecha, fué hace 10 años *apendicectomizado*; pero esto no modificó la evolución ulterior del cuadro. Hace 3 años se interpretó su molestia epigástrica que se exacerbaba después de las comidas, como provocada por una *estasis duodenal* por compresión de la segunda porción del órgano por la arteria mesentérica; se llegó a hablar de una posible gastroduodenostomía para salvar dicho obstáculo, pero no se decidió finalmente el colega a someterse a dicha intervención.

El examen no da otro dato que *un cuadro cólico muy doloroso, intocable*.

Datos de análisis y radiológicos, negativos, fuera de una leucopenia permanente, alrededor de 3.500, con 4 % de eosinófilos.

Con un régimen en el que se suprimió la leche, las crucíferas, las papas, el pan de trigo y el alcohol, se obtuvo una notable mejoría. Reemplaza el pan de trigo por el de centeno y en vez de las papas utiliza la mandioca. En su carta de 6 meses después dice el colega textualmente: "He mejorado mucho; no he tenido más cólicos con las diarreas correspondientes. El cigarrillo es uno de los grandes venenos para mi intestino; basta fumar uno para que de inmediato aparezcan los espasmos".

4) APÉNDICE

Un hecho importante dentro del capítulo de la alergia digestiva, es el de que las molestias se localizan a menudo de preferencia en la fosa iliaca derecha, en el área del ciego; es precisamente en este tramo del intestino donde el contacto de los restos de alimentos con la mucosa intestinal, se prolonga durante mayor tiempo. El contenido intestinal que llega por el íleon a través de la válvula íleo-cecal, todavía semi-líquido, es retenido largo tiempo en el ciego-colon ascendente, hasta que pierde una gran parte de su agua que es absorbida por la mucosa, preparándose así para pasar al colon transversal y ser expulsado al exterior. Otro hecho de interés es el de que en el ciego, también es donde tiene lugar la digestión de la celulosa de los alimentos vegetales; al ser digerida aquella sustancia que sirve de envoltura protectora a materiales proteicos e hidrocarbonados, estos últimos se disuelven en el contenido cecal y las proteínas con su molécula intacta entran en íntimo y prolongado contacto con la mucosa, creándose así las condiciones óptimas para provocar su sensibilización alérgica.

Estos casos de sufrimiento de la región íleo-cecal debido a la alergia por alimentos, son motivo de confusión y a menudo se les interpreta como casos de apendicitis crónica. LINTZ⁵⁰ ha demostrado la frecuencia con que se practica en estos casos la apendicectomía, que naturalmente no produce nada más que un alivio temporario después de la operación, probablemente porque durante ese período, el paciente no ingiere los alimentos que provocan sus crisis dolorosas locales. El autor (así como también ROWE^{67m}) destaca además un dato importante: que durante las crisis alérgicas de esta porción del intestino, puede producirse una hiperleucocitosis franca (hasta 12.000 leucocitos), lo que hace confundir aun más al clínico inclinándolo a admitir una crisis

apendicular aguda. El diagnóstico exacto se hace en la mayoría de los casos, recién después de comprobar que la apendicectomía no ha modificado el cuadro y que éste mejora recién cuando se descubre cuáles son los alimentos que provocan los trastornos alérgicos; éstos desaparecen una vez eliminados dichos alimentos del régimen habitual.

ROWE ⁶⁷ destaca que en una serie de 270 observaciones personales de alergia digestiva, 107 de los casos habían sido apendicectomizados antes sin lograr ninguna mejoría. En nuestro material observamos también *la notable frecuencia con que los enfermos con trastornos de alergia digestiva, han sido en algún momento apendicectomizados sin éxito*. De gran interés es el caso de una nurse que sufría de fuertes dolores localizados en la fosa ilíaca derecha, asociados a crisis agudas de asma y de una dermatosis. Estos síntomas reaparecían en forma aguda una vez por semana, justamente pocas horas después que la enferma se ocupaba en la preparación de las soluciones frescas de *neosalvarsán* ⁹⁰. En otra observación típica ^{7b} las crisis agudas reaparecían cada vez que la enferma ingería repollo o zapallo.

El propio apéndice puede ser el asiento de *reacciones inflamatorias del tipo alérgico*, como lo demuestra MC INTOSH ⁵³ en sus estudios histológicos de los apéndices extirpados; en 310 de ellos demostró la presencia de una gran infiltración de la pared por eosinófilos; además con frecuencia en el contenido apendicular, aparecen eosinófilos abundantes y cristales de Charcot-Leyden, tal como en el esputo del asmático.

CARVALHO ^{12 b} ha destacado la posibilidad de que en la patogenia de la *apendicitis tóxica, sobreaguda* (apoplectiforme), con gangrena final y rápida perforación del órgano, pueda intervenir el *fenómeno de Schwartzman* (pág. 62), provocado en este caso por la sensibilización de la pared apendicular a los productos del metabolismo de las bacterias localizadas en focos ocultos de infección de las amígdalas o ápices dentarios.

Estos datos nos obligan ahora a considerar seriamente en todos los casos rotulados por su sintomatología como de "apendicitis crónica", que existe la posibilidad entre otras, *de que pueda tratarse de un caso de alergia digestiva*, para tratarlos convenientemente y evitar así el fracaso de una apendicectomía inútil.

5) RECTO

Se han descrito cuadros *que simularon un neoplasma del recto*, con diarreas dolorosas, muco-sanguinolentas y pujos prolongados durante meses, con grandes pérdidas de peso, que curaron después de la supresión total de la leche y la carne⁴⁸. THOMAS y RENSHAW⁷⁷ observaron en uno de estos casos con el rectoscopio, que el contenido de la mucosa rectal con el alérgeno alimenticio responsable, provocaba con rapidez la aparición de un gran edema y congestión locales.

El *prurito anal* puede ser con frecuencia provocado por alérgenos alimenticios^(84c; 74). Por eso la aparición de este sintoma en un dispéptico, debe siempre sugerir la probable intervención de la etiología alérgica alimenticia en los trastornos del enfermo. En algunos casos el alérgeno no es un alimento, sino los productos del metabolismo de las bacterias del contenido intestinal, o los hongos provocadores de micosis del área cutáneo-mucosa, ano-rectal.

6) HEMORRAGIAS DIGESTIVAS

En los casos de *hematemesis* o de *melena* a repetición, en los que no se logra poner en evidencia que exista alguna de las causas habituales de las mismas, *hay que plantear la posibilidad de su origen alérgico alimenticio*. Así HENDERSON⁶⁷ describió un caso en que la ingestión de *bananas* provocaba dolores violentos de cólico en el hipogastrio, seguidas de copiosas melenas. En lactantes de 3 a 5 meses de edad, RUBIN⁶⁹ describió un cuadro de colitis con diarrea mucosa y luego sanguinolenta, asociada a intensos dolores, provocada por la ingestión de *leche de vaca*. Los trastornos desaparecieron en pocos días después de suprimir dicho alimento. ANNES DIAS⁴⁸ describió una observación típica en el adulto, de *hemorragias intestinales* repetidas, con *anemia* secundaria permanente, por alergia para determinados alimentos.

Esta etiología resulta evidente en el caso especial del llamado *púrpura de Henoch*, en el cual la sintomatología clínica puede reducirse exclusivamente a las *melenas* copiosas, acompañadas de violentos dolores de cólico. El verdadero origen de esta hemorragia se aclara recién cuando una observación minuciosa demuestra la presencia, frecuente en tales casos, de discretas manchas de

púrpura en la piel, o de un brote de *urticaria* o de *edema ungió-neurótico* discretos; a menudo aparecen además dolores articulares. Fué justamente la asociación con estos últimos síntomas, lo que hizo sugerir a OSLER⁵⁶ la posibilidad de la etiología alérgica de esta afección. La observación siguiente es un ejemplo típico de esta afección:

OBSERVACION XVI. — Púrpura de Henoch.

Enfermo de 18 años. Hace un año tuvo violentos dolores del hipogastrio con defensa muscular y cuadro severo; alguna fiebre; parece haber tenido algunas deposiciones negras. Fué *apendicectomizado* y curó bien. Ahora se reprodujo el mismo cuadro pero con mayor intensidad y con *melenas copiosas*. Hay fiebre de 38,5 y defensa de todo el vientre inferior. La inspección cuidadosa del enfermo demuestra la presencia de *numerosas petequias* sembradas en la cara interna de la parte alta de ambos muslos. Se hace el diagnóstico de *púrpura de HENOCĤ* y se inyecta cloruro de calcio; cura en pocos días sin necesidad de reintervención.

En estos casos se admite desde las investigaciones de ALEXANDER y EYERMANN¹ y de DUKE^{21c}, que la etiología de los accidentes agudos responde a la alergia provocada por alimentos especiales para cada caso particular. Son ya numerosos los casos de esta naturaleza, en los cuales se ha operado con el diagnóstico erróneo de vientre agudo quirúrgico², lo que justifica la advertencia del pediatra PRATT⁶⁴ de que “no debe operarse ningún” niño con cólicos abdominales, hasta que no se haya excluído el “diagnóstico de púrpura de Schönlein-Henoch”.

PINESS y MILLER^{60c} han destacado el hecho de que pueda aparecer durante la crisis de esta “alergia intestinal aguda”, una *hiperleucocitosis* (hasta 30.000 leucocitos por mm.³), con 20 a 30 por ciento de *eosinófilos*, lo que contrasta con la desaparición de los eosinófilos que acompaña a la hiperleucocitosis de los procesos inflamatorios agudos corrientes. DUKE^{21a} atribuye mucha importancia para juzgar de la naturaleza alérgica en estos cuadros agudos del vientre, a la *prueba terapéutica*, observando la notable mejoría que experimentan al inyectar la *adrenalina* (en ausencia de hemorragia intestinal).

7) HÍGADO

La participación del hígado en las afecciones provocadas por *alergia* para los alimentos, debe ser seguramente muy frecuente.

Fuera de los casos de alergia digestiva, donde la sustancia que ha de actuar como alérgeno nocivo desarrolla su actividad por contacto directo con las mucosas del tubo digestivo, aquellos deben ser primeramente absorbidos por el intestino y luego pasar a través del hígado con la circulación porta, para llegar luego a la circulación general y por su intermedio alcanzar al *órgano de choque*: bronquiolo, piel, etc., y también a las paredes del propio tubo digestivo. Durante su travesía hepática, gran parte de las proteínas que han sido absorbidas por la mucosa intestinal aun no desdobladas, deben ser normalmente detenidas por el filtro hepático (20), perdiendo así su capacidad antigénica. Una incapacidad relativa de tal *función antitóxica* de este órgano, debe favorecer el pasaje a la circulación general de las proteínas inmodificadas, y por consiguiente la aparición de los accidentes de origen alérgico.

De acuerdo con este concepto está el hecho reconocido en la práctica, de la influencia favorable sobre la evolución de las afecciones de carácter alérgico, de las *medidas terapéuticas dirigidas a favorecer una mejor funcionalidad hepática*: régimen sin grasas ni condimentos fuertes, colagogos; drenajes de bilis con la sonda duodenal.

Por otra parte la participación del hígado en el mecanismo de la anafilaxis en el animal es siempre evidente, sobre todo en el perro, donde el choque anafiláctico depende principalmente del cierre brusco de las venas suprahepáticas, por contracción espasmódica de su túnica muscular, lo que provoca una intensa congestión secundaria del hígado y de todo el territorio portal (pág. 5). Procesos semejantes aunque más atenuados, existen seguramente en la patología humana, y han sido observados en forma de congestiones agudas del órgano, muy dolorosas (30; 33b). Hemos podido observar en un colega trastornos que debieron ser interpretados en sentido análogo:

OBSERVACION X. — Alergia hepática provocada sobre todo por la ingestión de leche y espinacas.

Dr. M., 31 años. Hace 6 años comenzó a sufrir de violenta *jaqueca* terminada con vómitos biliosos; la crisis duraba 24 horas y era de tal intensidad que lo obligaba a abandonar sus tareas profesionales y pasar en cama. Tenía alrededor de una crisis por mes y esto durante unos 3 años. Ya entonces comprobó *intolerancia manifiesta para las espinacas, huevo y pescado*;

si comía 2 ó 3 días seguidos uno de estos alimentos, se provocaba la aparición de una crisis de jaqueca.

Hace 3 años, la jaqueca comenzó a ceder dejando lugar en cambio a episodios diferentes, de *congestión hepática*; desde hace 1 ½ años sólo tiene esta última molestia, sin cefalea ninguna. La congestión hepática aparece 3 horas después de las comidas, cuando éstas contienen alimentos que ha reconocido como especialmente nocivos: la *leche* en todas sus formas; pescado; huevo; naranja. Comienza por sentir molestia en el hipocondrio derecho que irradia a la base pulmonar derecha, hacia el ángulo inferior del omóplato. *El hígado engrosa visiblemente, desbordando 6 a 8 cm. el reborde costal*; se pone muy tenso y doloroso a la presión. El dolor se prolonga alrededor de una hora y media, durante la cual se ve obligado a estar en cama; nunca ha tenido un verdadero cólico hepático. No hay fiebre ni chuchos; no se modifica la orina. Pasado el episodio doloroso el hígado se reduce de tamaño, pero queda siempre entre las crisis algo engrosado y sensible a la presión. El bazo no se palpa.

La intolerancia especial para la leche, la notó claramente cuando hizo régimen severo de jugos de frutas durante 4 días, con motivo de una amigdalitis aguda; al retomar la leche apareció a las pocas horas su episodio de congestión hepática, que no había existido durante los días de dieta precedentes. La exploración de la *funcionalidad vesicular* con la prueba de Meltzer-Lyon, no demostró nada anormal.

Los *test de piel* dieron resultados poco importantes, porque era una piel poco reactiva. Con la *dieta de eliminación* inicial, con carne de vaca, té, azúcar, papas, zapallo y dulce de guayaba, desaparecen sus crisis de congestión hepática; hay mejoría del estado general, encontrándose más despejado para su trabajo mental. Desde entonces maneja su régimen evitando los alimentos nocivos cuidadosamente. Un año después tuvo una *apendicitis aguda* que fué operada; este episodio no cambió nada su cuadro de alergia hepática.

En época reciente se tiende además a admitir que la *hepatitis aguda*, que aparece en la clínica con el cuadro de la *ictericia catarral* y a veces con el de la *atrofia amarilla aguda del hígado*, puede ser provocada por el mecanismo de la alergia. Los alimentos o alérgenos de otro origen, pero también de procedencia intestinal, absorbidos por la mucosa del intestino, provocarían a su llegada a los capilares intralobulares del hígado, el aumento anormal de su permeabilidad que ha de conducir finalmente a la "*inflamación serosa*" del parénquima (RÖSSLE⁶⁸; EPPINGER^{25a}), que está en la base de todo el proceso (ver discusión de este mecanismo por VARELA FUENTES^{82b}). En estos casos *el parénquima hepático funcionaría como órgano de choque* en el proceso alérgico (27).

La relación íntima que tiende a establecerse ahora entre la

génesis de la *cirrosis hepato-esplénica* y el proceso de la inflamación serosa, que para EPPINGER^{25b} sería el punto de partida inicial de muchas cirrosis, plantea la posibilidad de que *también en la etiología de la cirrosis, tenga importancia el mecanismo alérgico* y no sólo en su iniciación, sino también en su agravación progresiva. En la observación siguiente pudimos observar la detención y mismo cierto grado de mejoría en la evolución de una cirrosis, cuando se consideró en la terapéutica el posible mecanismo alérgico alimenticio:

OBSERVACION XI. — Cirrosis hepato-esplénica y foliculitis de la barba, detenidas por el régimen privado de los alérgenos alimenticios nocivos.

Sr. R., 63 años. Desde hace 3 años sufre de tiempo en tiempo de *estados de gran depresión*, casi lipotímicos, con caída de la tensión arterial, a 10 máxima, que ceden con aceite alcanforado-cafeína. Tiene además desde hace años una *dispepsia* que se acentúa últimamente; se le hincha el vientre con sensación de tensión muy molesta. Tiene que vigilar sus comidas evitando los alimentos que provocan flatulencia.

En el *examen* llama la atención su *hígado engrosado* que desborda 5 cm. el reborde costal, muy consistente, con su borde inferior cortante, liso, indoloro. Además *se palpa el bazo* de polo inferior duro, que desborda unos 3 cm. el reborde costal; no hay ascitis ni circulación venosa complementaria de la pared abdominal. Datos de análisis negativos, salvo la comprobación de una *eosinofilia* de 7 %. Los *test de piel* demuestran reacciones positivas para la *leche, trigo, clara de huevo, té, avena y tomate*.

Se hace un *régimen de eliminación* suprimiendo la leche y derivados, la harina de trigo y el pan, el huevo, y las verduras que dieron reacciones positivas. *El resultado puede reputarse de extraordinario* por lo siguiente: 1º se obtuvo la mejoría inmediata de los trastornos digestivos y en especial durante todo el tiempo de observación subsiguiente (1 ½ año), el hígado permaneció estacionario y el bazo se achicó al punto de hacerse cada vez más difícil palparlo; y 2º) porque esta dieta tuvo un efecto inesperado sobre una *lesión de la piel* de la cara de este enfermo, que no había sido considerada sin embargo en nuestro plan de tratamiento, dirigido exclusivamente a sus trastornos digestivos.

Este paciente tenía desde su juventud, un *estado congestivo* e inflamatorio de la piel de las mejillas y barba, etiquetada de *foliculitis*, para la cual se habían hecho toda clase de tratamientos. Fuera de los tópicos, desinfectantes habituales y autovacunas preparadas con el pus de los folículos infectados, hace 12 años se le hicieron aplicaciones de Radium y luego de Rayos X, locales, que tampoco lo mejoraron. Últimamente el dermatólogo le hizo autohemoterapia, pero no fué tolerada; la 1ª le dió gran depresión

y la II^a dió a las pocas horas un estado lipotímico serio, que exigió tratamiento enérgico con cafeína y adrenalina. Esta *intolerancia a la autohemoterapia*, tan excepcional, así como la fuerte *eosinofilia*, dan la idea de que se trata de *un terreno eminentemente alérgico*.

El hecho interesante es que pocos días después de comenzado su régimen, el enfermo nos manifestó que estaba mejorando de su vieja afección de la cara. Al cabo de 15 días, ya no quedaba sino un color rosado subido de toda la zona que había estado enferma durante 40 años. Desapareció completamente el prurito local. Además el dermatólogo pudo comprobar que tampoco había existido allí seguramente la *radiodermatitis* que había sido admitida hasta entonces, desde sus aplicaciones de radiaciones hace 12 años. Esta cura inesperada y duradera de la vieja lesión de la piel, demuestra bien su naturaleza alérgica alimenticia.

8) VESÍCULA BILIAR

Actualmente estamos bien informados sobre el hecho de que *alrededor del 70 % de los casos que presentan cuadros de sufrimiento vesicular típico, sólo tienen trastornos funcionales del órgano*, que no se acompañan de ninguna alteración anatómica visible. El trastorno funcional responsable de la producción de los cólicos hepáticos, está a cargo de la *fibra muscular lisa* de la pared de la vesícula y del esfínter de Oddi, cuyas contracciones respectivas no se hacen con la armonía característica del estado normal, creándose así los diversos cuadros de la *estasis biliar, atónica o hipertónica*.

Si se tiene en cuenta que en el mecanismo de los fenómenos de anafilaxis, lo fundamental está constituido en último término *por el edema local, o por la contracción espasmódica de las fibras musculares lisas* en el órgano de choque correspondiente, no es de extrañar que aquellas estasis vesiculares, con su contracción anormal de la fibra lisa vesicular y del Oddi, puedan ser originadas en muchos casos por el mecanismo alérgico.

Que los cólicos hepáticos pueden deberse a contracciones espasmódicas de la vesícula, de origen alérgico alimenticio, fué expresado por vez primera por FLANDIN y VALLERY - RADOT²⁶, después de haber observado la aparición de cólicos típicos, en pacientes que habían recibido inyecciones terapéuticas de sueros de caballo o que habían sido sometidos simplemente a la autohemoterapia. Casos similares fueron después descritos por numerosos autores (57; 31; 7^b; 23^b). URBACH^{79j} denomina a este cuadro:

colecistopatía alérgica. ALVAREZ ³⁴ cita tres casos en los cuales a pesar de encontrarse una vesícula de aspecto normal, se había hecho la colecistectomía para tratar un sufrimiento crónico del tipo vesicular, que continuó después de la intervención con igual intensidad y que recién desapareció al reconocerse el origen alérgico del trastorno y suprimirse los alimentos nocivos correspondientes. Casos idénticos han sido descritos por otros autores (^{67r}; 4c; 13n; 28b; 85bis).

NECHELES ⁵⁴ ha demostrado recientemente que en pacientes con trastornos de origen vesicular, en los que existe simplemente una estasis de este órgano por alergia para alimentos, que la contracción de la vesícula después de la ingestión de la comida grasa, se hace con más energía, cuando se agrega a dicha comida el alimento que actúa en el caso particular como alérgeno nocivo (comparación hecha en el colecistograma).

Se ha destacado además la frecuencia con que las crisis de *jaqueca*, se acompañan además de los vómitos habituales, *de dolores de cólico hepático*, más o menos intensos. Y en algunos casos ocurre que la hemicrania es muy moderada y en cambio el cólico hepático se hace intenso, pasando al primer plano en el cuadro clínico. En tales casos *la naturaleza alérgica del cólico vesicular* que se asocia íntimamente a la *jaqueca*, *resulta evidente*. KELLING ⁴³ habla en estos casos, de *jaqueca abdominal*. BAUER ^{6 bis} relata un caso en el que existía una *jaqueca* asociada a *cólicos hepáticos repetidos*. Se intervino quirúrgicamente con el diagnóstico de *colecistitis crónica*, y se encontró que la vesícula biliar no presentaba nada anormal, pero en cambio existía una verdadera *oclusión del esfínter de Oddi*, por edema agudo de la mucosa, con el aspecto del edema de origen alérgico.

La *colecistopatía alérgica* ha sido provocada experimentalmente por WALZER y colab. ^{85 bis} en *Macacus rhesus*. No encuentran en estas vesículas ningún espasmo muscular importante, sino una reacción de su pared caracterizada por un fuerte *edema e hiperemia* con secreción exagerada de mucus, y en el examen histológico aparece una abundante infiltración celular con predominancia de *eosinófilos*. Estas reacciones son transitorias y reversibles y se parecen mucho a las reacciones alérgicas observadas en la mucosa rectal, humana, a través del rectoscopio.

Es decir que de acuerdo con todos estos datos, frente a un caso en el cual existe un cuadro de sufrimiento vesicular debido

a una *estasis simple* (demostrada por el resultado de la *exploración funcional combinada de la vesícula*, con la colecistografía y la prueba de Meltzer-Lyon), que además sólo por excepción se acompaña de febrícula o de una ictericia pasajera, a la inversa de lo que ocurre en las colecistitis, será necesario plantear *si los dolores de cólico no son provocados por el mecanismo de la alergia alimenticia*, es decir, por la ingestión de determinados alimentos específicamente nocivos para el caso particular. La sospecha de que pueda existir tal mecanismo se refuerza, si el sujeto tiene un terreno netamente alérgico; si hay eosinofilia asociada; si hay relativa tolerancia para los alimentos que habitualmente provocan los cólicos en los casos de colecistitis o litiasis (huevos, grasas, frituras), y hay en cambio intolerancia manifiesta para alimentos que en general son bien soportados en las afecciones orgánicas de la vesícula. Pero el *diagnóstico de seguridad* sólo podrá ser formulado después de observar los resultados obtenidos mediante las *dietas de eliminación* (CANÇADO^{13b}; CANÓNICO^{14 bis}).

Las observaciones siguientes demuestran las características salientes de las colecistopatías alérgicas:

OBSERVACION XII. — Estasis vesicular. Urticaria precediendo al cólico hepático. Gran eosinofilia.

Dr. A. U., 51 años. *Dispepsia* desde hace 25 años. Antes padecía de grandes *ardores gástricos*, que cedían al bicarbonato. Nunca se encontró *ulcus* en las exploraciones radiológicas. En los últimos 3 años hace crisis de *cólicos hepáticos*, cada vez más intensos, sin fiebre, chuchos, ni ictericia. El colega en su auto-observación cuidadosa, llama la atención sobre el hecho de que hace a menudo comidas extraordinarias el domingo, fuera de su casa, y el cólico aparece en general el martes de tarde, 48 horas después de la comida. El último "cólico del martes", dejó un dolor persistente durante una semana. Hace además una historia de *jaqueca*, que antes era muy intensa, pero que se ha atenuado mucho desde que empezó a sufrir de su vesícula. Sufre además de *urticaria* con frecuencia.

La *exploración de su vesícula*, demuestra un colecistograma normal, y la prueba de Meltzer-Lyon es a menudo negativa, pero en algunos drenajes se hace positiva, casi normal. Con estos datos se diagnostica *estasis vesicular (tipo hipertónico)*, excluyéndose una colecistitis franca o la litiasis. Hay una *enorme eosinofilia* (29 %, 39 %). No hay indicios de quiste hidático; Casoni negativa.

Se hace el *tratamiento de su estasis vesicular* con régimen apropiado y drenajes duodenales a repetición, asociados a los colagogos corrientes. Marcha

bien durante 3 meses, hasta que hace un mes vuelve a tener sus cólicos con frecuencia, pero ahora con la particularidad de que cada cólico es anunciado desde varias horas antes por una erupción generalizada de urticaria. En el momento del examen al día siguiente de un cólico más violento, presenta una urticaria a placas grandes, gigantes, que tienen la particularidad de estar teñidas de amarillo, lo que hace esperar que aparezca después la ictericia. Inactivamente al día siguiente la ictericia es ya visible; hay reacción directa positiva débil, en suero, de van den Bergh, lo que indica la presencia anormal de la bilirrubina directa. Hubo además ligera elevación térmica. La febrícula y la sub-ictericia duraron solamente 4 días; es de interés señalar como en algún caso de excepción, estos síntomas pueden seguir al cólico hepático de la estasis vesicular simple. En la sangre hay ahora 10 % de eosinófilos.

La crisis cedió rápidamente con la dieta severa y colagogos. En los años transcurridos desde entonces, haciendo el tratamiento aconsejado no han reaparecido más sus cólicos. Los datos precedentes no dejan lugar a duda acerca de la etiología alérgica de su colecistopatía.

La observación siguiente presenta también particularidades de interés, por la combinación de la colecistopatía alérgica, con una lesión urticariana muy especial y rebelde de la piel, sobre todo localizada en la cara:

OBSERVACION XIII. — Cólicos hepáticos y urticaria de la cara, por alergia alimenticia.

Sra. de L.; 53 años. Hace 35 años que sufre de cólicos hepáticos intensos, pero sin fiebre ni ictericia, seguidos de vómitos biliosos abundantes. En el último embarazo hace 15 años, recuerda que durante el puerperio tuvo un violento cólico hepático pocas horas después de comer un huevo; esta vez tuvo además fiebre alta; estuvo un mes enferma.

Hace 2 años se alivió bastante de sus cólicos hepáticos, aunque persisten en forma moderada, siendo reemplazados por una urticaria tenaz que se localiza en la cara, orejas, cuello, nuca y en ambos antebrazos.

Es casi permanente, con gran prurito y tumefacción sobre todo de la base de las orejas, muy molesta. Cada nueva exacerbación comienza con la aparición de gruesas placas rojas tumefactas y prurito intenso; luego la piel queda áspera y seca, como tirante, y termina con una descamación furfurácea fina. La sequedad de la piel en las zonas afectadas y lo mismo del cabello, no se puede corregir con las diversas pomadas utilizadas. En la mejilla ha terminado por tomar la piel un color oscuro, con un tono violáceo, permanente. Interrogada sobre la posible influencia de los alimentos sobre su urticaria, sólo ha notado que cuando come alguna masa de confitería o sandwich, aparece un intenso prurito en la cara y antebrazos, 10 minutos después de la ingestión.

gada. Hay cefalea, pesadez de cabeza con tendencia a la somnolencia, astenia pronunciada, dolores neurálgicos o musculares mal localizados, etc.

Muchos de estos síntomas aparecen recién durante el período digestivo, en las horas que siguen a las comidas más importantes; además se corrigen cuando el paciente logra evacuar bien su intestino y sobre todo cuando ha tomado un purgante eficaz. Por eso se engloban bajo la denominación de "*autointoxicación intestinal*". Pero seguramente en muchos casos la aparición de estos síntomas está subordinada a la penetración en el organismo de alérgenos nocivos, ya sea de los alimentos y más raramente de productos de origen bacteriano, de la flora intestinal. En el primer caso desaparecen, tal como lo hacen las perturbaciones digestivas correspondientes, con *la supresión de los alimentos nocivos*. Llamamos la atención sobre la gran frecuencia e importancia práctica que tiene en los enfermos dispépticos en nuestro país el síntoma *astenia*, que puede en muchos de estos casos ser de etiología alérgica. Ya se destacó en las observaciones II y III (pág. 237), la presencia de este síntoma agregado al cuadro clínico digestivo. En la observación siguiente constituía el síntoma principal:

OBSERVACION XVII. — Náuseas y malestar epigástrico, seguidos de gran astenia.

Dr. W. S.; de 30 años. A los 10 años tuvo una *crisis apendicular aguda* tratada con hielo. Quedó con intolerancias alimenticias del tipo hepato-vesicular y tendencia a las diarreas post-prandiales hasta hace 4 años, cuando se sometió a la apendicectomía. Siguió bien hasta hace un mes, teniendo entonces su primer cuadro de *indigestión*, con gran malestar epigástrico, que terminó por vómitos copiosos y diarrea fétida. Hubo 37°6. Hace 15 días a raíz de una cena con mayonesa de pescado, sintió al día siguiente una gran astenia; por la noche náusea y molestia epigástrica; al otro día la astenia fué tan intensa que debió permanecer en cama. Hace una semana y sin haber experimentado antes síntomas digestivos, tuvo de nuevo una crisis de astenia, con pulso lento, friolencia y sudores fríos. Desde entonces se levanta diariamente con gran astenia, mejorando lentamente durante el día. El intestino funciona todos los días, pero tiene una extraordinaria eliminación de gases intestinales, fétidos. Todo este cuadro ha venido a desarrollarse a raíz de un concurso que debió pasar el colega hace 2 meses.

El examen clínico y radiológico así como los datos de análisis, son negativos. Los test de piel demuestran una reacción positiva muy intensa para el trigo y reacciones positivas para carne de gallina, tomate, papas y café.

Hubo también reacciones intensas, tardías (como siempre del tipo tuberculínico), para 3 hongos (epidermofiton; microsporum y monilia).

El régimen alimenticio manejado de acuerdo con los datos de los test de piel, ha permitido durante el año y medio transcurrido desde entonces, controlar la mayor parte de sus molestias, digestivas y generales y especialmente su astenia. Los gases intestinales dependen de la ingestión de *pan*. Algunas experiencias de contralor volviendo a ingerir dicho alimento, lo han puesto en evidencia. El pollo y el pescado; el aceite de maní, resultan muy mal tolerados. Ahora, cuidando de evitar los alimentos nocivos, puede suprimir sus molestias y ha recuperado su capacidad de trabajo anterior a su enfermedad.

V) Diagnóstico de la naturaleza alérgica de los trastornos digestivos

El punto crucial para el clínico en materia de alergia digestiva, consiste en reconocer de una manera precisa, *si los trastornos digestivos que presenta el enfermo son o no de naturaleza alérgica*, puesto que toda la orientación terapéutica inmediata va a girar alrededor de este diagnóstico etiológico. Cuando se logra establecer firmemente que el origen de los trastornos está en la ingestión de determinados alimentos nocivos (o drogas), su supresión total en el régimen del enfermo permitirá obtener resultados terapéuticos muy superiores a los que se podrían lograr aplicando los métodos clásicos de tratamiento, que en tales casos están condenados al fracaso mientras el enfermo continúe ingiriendo los alérgenos nocivos. Las historias clínicas detalladas en el capítulo precedente permiten reconocer con la mayor amplitud este hecho fundamental.

Para la realización de este diagnóstico etiológico recorreremos durante el estudio de nuestros enfermos, las etapas siguientes:

1) DATOS QUE PERMITEN "SOSPECHAR" EL ORIGEN ALÉRGICO DE LOS TRASTORNOS DIGESTIVOS

Estos datos sólo pueden ser obtenidos sometiendo al paciente a un interrogatorio muy prolijo y especialmente orientado para aclarar los siguientes elementos:

a) De gran importancia es el reconocimiento de un *fondo alérgico, personal o hereditario* en el enfermo. El dato de haber

padecido antes de asma, eczema, edema de Quincke, urticaria, coriza vasomotor, etc.; o de que los familiares del enfermo padecen estas mismas afecciones, induce a sospechar que los trastornos digestivos por los que consulta el enfermo, puedan ser también de etiología alérgica. La importancia del *factor herencia* ha sido especialmente destacada en los alérgicos digestivos por BONORINO UDAONDO ^{8a} y por ALVAREZ ^{3b}.

b) Otro dato sugestivo es *la ausencia de una historia de sufrimientos bien sistematizados*, como lo es p. ej. la de un ulcus, o de un sufrimiento vesicular. En estas afecciones la sintomatología presenta habitualmente una marcada regularidad en su modo de aparición. En cambio los trastornos provocados por alimentos que funcionan como alérgenos nocivos, que aparecen unos inmediatamente, otros muy tardíamente, después de su ingestión, tienden a eslabonarse entre sí con gran irregularidad, debido al desorden natural con que son ingeridos tales alimentos. Falta toda relación horaria evidente con las comidas, y en el modo de presentarse combinados los diversos síntomas, hay cierta anarquía que desorienta al enfermo y también al médico. Como este tipo de sintomatología irregular es lo que a menudo lleva al diagnóstico de "*dispepsia nerviosa*", es en esta categoría de enfermos donde se encuentra después de un estudio prolijo, un buen contingente de los alérgicos digestivos. Destacamos sobre todo el caso del *colon inestable* (colitis espasmódica) y de la *colitis mucosmembranosa*, que con frecuencia resultan ser casos de alergia digestiva.

c) *Ciertos síntomas especiales* (aftas bucales, prurito anal, etcétera.), inducen también a pensar en la alergia digestiva; la astenia física y también mental, aparecen ligadas con frecuencia a los diferentes cuadros de la alergia digestiva.

d) No es raro oír decir a un paciente que ciertos síntomas molestos, p. ej. cefaleas o simple pesadez o atontamiento de la cabeza, estado de astenia o de "intoxicación", molestias abdominales difusas, etc., *se alivian rápidamente o desaparecen después de lograda una amplia evacuación intestinal por medio de un purgante*. Estos síntomas que cesan cuando se barre así brusca-mente el contenido intestinal, son muy sospechosos de ser provo-

cados por el mecanismo alérgico y debidos a la presencia en aquel contenido, del alérgeno nocivo (alimento o bacterias intestinales).

e) Es necesario plantear frente a los casos de afección del tipo alérgico, de otros órganos lejanos del aparato digestivo, la posibilidad de que en tales casos pueda existir también una alergia para determinados alimentos, aunque no exista aquí la alergia digestiva. Son los casos de asma, de urticaria, etc., donde el alimento total o parcialmente responsable del cuadro puede penetrar por el tubo digestivo en forma de alérgeno nocivo, que no provoca en cambio ningún trastorno sobre los órganos digestivos mismos. Por lo demás es corriente observar que estos últimos son también más o menos afectados en tales casos. Así, p. ej., es frecuente que un asmático tenga cierto grado de *colitis* asociada y que exista una alternancia en el tiempo, de los trastornos bronquiales y de los intestinales.

f) *Nocividad evidente de determinados alimentos.* — Pero el dato quizá más sugestivo para plantear que existe una alergia digestiva, es el de que el enfermo haya podido reconocer claramente *que ciertos alimentos son capaces de provocarle trastornos bien definidos*, cada vez que son ingeridos. Este punto ya ha sido discutido ampliamente más arriba (pág. 219).

Pero es necesario destacar a este respecto, que la relación de causa a efecto entre la ingestión de un alimento determinado y la aparición de un síntoma anormal, sólo puede ser percibida por el enfermo en circunstancias muy especiales.

Es necesario en primer término, que el *tiempo de incubación* del síntoma (pág. 232) sea breve, no mayor de algunas horas. Es evidente que si el trastorno patológico aparece al día siguiente y con mayor razón si lo hace recién después de 2 ó 3 días de ingerir determinado alimento, no es fácil que el enfermo pueda apercibirse de que ha sido aquel alimento el provocador del síntoma. Al contrario, a menudo se desorienta en esas circunstancias, porque tiene tendencia a atribuir el trastorno a algún otro alimento inofensivo, que fué ingerido pocas horas antes, durante el día en que ha aparecido el trastorno.

Además resulta también muy difícil para el enfermo, reconocer que un alimento determinado es nocivo, *cuando es ingerido diariamente y hasta varias veces en el día*, como ocurre p. ej. con la leche, la harina de trigo, el huevo, las papas, etc. Aquí los síntomas existen en forma permanente, respondiendo también a dicha ingestión continuada. Y hasta puede ocurrir que alimentos ingeridos diariamente, den origen a trastornos que aparecen en forma inter-

mitente, cíclica, por el mecanismo que se expuso antes (pág. 236). Esto desorienta al enfermo y también al médico no prevenido, que por error descartan entonces que los alimentos ya mencionados puedan ser los causantes del trastorno, precisamente porque durante muchos días son ingeridos sin que exista ningún trastorno aparente.

También es muy difícil para el enfermo apercibirse de la acción nociva de determinados alimentos que integran las comidas en forma más o menos disimulada. Así ocurre p. ej. con ciertos condimentos: perejil, ajo, especias variadas, etc., que pueden actuar como alérgenos nocivos. Cuando pedimos al paciente un relato detallado de lo que ha ingerido en el día en que se produjo determinado trastorno, aquel omite toda referencia a dicha categoría de alimentos, porque ignora que han integrado su comida de ese día. En tales circunstancias no es el propio paciente, sino las personas que han tenido a su cargo la elaboración de tales comidas, las que pueden aportar datos útiles para completar la lista de alimentos que pueden haber provocado el trastorno en estudio.

Dificultades de otro orden pueden ocurrir durante la indagación acerca de los alimentos nocivos, cuando lo que funciona como alérgeno responsable de los trastornos, es un integrante secundario de algún alimento fundamental. Así, p. ej., en el pan de trigo, el alérgeno que actúa nocivamente puede ser, no la propia harina de trigo, sino la levadura que entra en su composición. Se explica que en tal caso puedan ser perfectamente tolerados los fideos, la galleta marina o las tortas o buñuelos de harina de trigo, que no contienen aquella levadura. Otro tanto puede ocurrir con la intolerancia para el queso, p. ej. para el Roquefort, que puede deberse exclusivamente al hongo utilizado para su preparación, que se ingiere junto con el queso. A este respecto es bien conocido el caso de GUTMANN ^{32a}, de un enfermo que fué operado sucesivamente 7 veces en 6 años por un espasmo intestinal violento simulando un *ileus*, grave, hasta que se descubrió que cada una de las crisis de espasmo habían sido provocadas por la ingestión de cerveza; estudios prolijos demostraron después que el verdadero alérgeno provocador del trastorno era la levadura de cerveza.

En cambio resulta fácil descubrir la acción nociva de los alimentos que son ingeridos sólo muy de tiempo en tiempo, tal como ocurre p. ej. con los mariscos, el cacao y ciertas frutas. En lo que respecta a estas últimas, puede observarse que los trastornos aparezcan exclusivamente en determinada época del año, coincidiendo con la aparición primera de dichas frutas, tal como ocurre con las frutillas, las naranjas, el melón, sandía, tomates, etc.

Es decir, que el dato positivo de que el enfermo haya notado la acción nociva evidente de algunos alimentos, tiene un gran valor para sospechar que existe la etiología alérgica de sus trastornos digestivos. Pero el dato contrario no implica en manera alguna que ciertos alimentos no estén actuando activamente como alérgenos nocivos, a pesar de ignorarlo por completo el enfermo.

B) AFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE LA ETIOLOGÍA ALÉRGICA

Una vez que se ha planteado en virtud de los datos precedentes, la sospecha acerca de la posible etiología alérgica de los trastornos digestivos del enfermo, *corresponde proceder a su afirmación definitiva.*

La técnica seguida en nuestros casos es la siguiente:

A) ESTUDIO CLÍNICO-RADIOLÓGICO Y DE LABORATORIO DEL SEGMENTO DIGESTIVO AFECTADO

Estas investigaciones previas son imprescindibles y comprenden el *examen clínico* habitual; la *exploración radiológica* apropiada al caso, y finalmente la obtención de los *datos de laboratorio* útiles (análisis de jugos digestivos; de heces; de sangre). En el caso de existir trastornos del colon, se recurrió además a la *rectoscopia*.

En los casos en los cuales todas estas exploraciones resultan negativas, es decir, cuando no se comprueba la existencia de ninguna lesión orgánica de las vísceras así estudiadas, debe admitirse que se trate en esencia de *trastornos digestivos de origen puramente funcional*, lo que refuerza las probabilidades de que el factor etiológico alérgico se encuentre en juego.

Pero hay además algunas *comprobaciones positivas* que hablan también en este último sentido; p. ej. el hallazgo de *aftas bucales*; el *edema simple de la mucosa* del antro gástrico o del duodeno; la existencia de un *espasmo marcado del colon* parcial o generalizado, comprobado durante el examen radiológico y coincidiendo con un colon muy doloroso a la presión durante el examen clínico (sin alteraciones concomitantes de la mucosa y con heces normales); la presencia de una *eosinofilia* sanguínea de 5 % o más (en ausencia de una dermatosis o de una parasitosis intestinal); la existencia en el *mucus de las heces* de abundantes eosinófilos y cristales de *Charcot-Leyden*; etc.

Es necesario destacar finalmente que aún en los casos en los cuales dicha exploración clínico-radiológica y de laboratorio, permite arribar al reconocimiento de una lesión orgánica típica, p. ej. un *ulcus gastro-duodenal*; una *colecistitis crónica*, *litiásica* o no; una *colitis ulcerosa*, etc., todavía no se excluye por

esto la posible intervención de factores etiológicos alérgicos que puede realizarse en dos formas muy diferentes.

En algunos casos se trata simplemente de una *coincidencia de dos afecciones distintas*; p. ej., un úlcus duodenal e independientemente una alergia para determinados alimentos. Ya se describieron antes (pág. 252) casos de alergia para la leche en ulcerosos gastro-duodenales, en los cuales el tratamiento del úlcus por el régimen de Sippy a base de leche resulta ser totalmente inadecuado y debe ser modificado de manera conveniente suprimiendo la leche del régimen. Naturalmente que en esta categoría de casos se deberán tratar simultáneamente y en forma independiente, la afección orgánica y la alergia digestiva.

Pero en otra categoría de casos, el factor etiológico alérgico estaría precisamente en el origen de la afección orgánica encontrada. Es el caso p. ej. de las *colitis ulcerosas* provocadas por la ingestión de un alimento determinado (pág. 258). Aquí todo el tratamiento local de dicha afección está condenado al fracaso, si no se reconoce además la existencia del factor etiológico alérgico fundamental, para que éste sea enfocado convenientemente dentro del plan terapéutico.

B) LOS TESTS INTRADÉRMICOS

En todos los casos en los cuales tanto los datos de la anamnesis como el resultado de las exploraciones que se acaban de detallar, sugieren la existencia de la alergia digestiva, procedemos a hacer *la exploración de la sensibilidad de la piel* para los extractos de los diversos alimentos, haciendo los tests correspondientes, siempre utilizando la vía más fiel que es la *intradérmica*. Disponemos para esto de los extractos hechos con los alimentos propios de nuestro país y renovados con la frecuencia necesaria para mantener su actividad (1). En nuestra práctica

(1) La inyección es intradérmica, o mejor dicho inmediatamente subepidérmica, y se hace utilizando las jeringas y agujas finas especiales para este trabajo, que permiten hacer una pequeñísima pápula de tamaño apenas mayor que una cabeza de alfiler, con la inyección de 1/100 a 2/100 de c.c. del extracto.

La reacción positiva se evidencia por la aparición a los pocos minutos, de una roncha urticariana característica, que alcanza su máximo en 10 a 15 minutos, para desaparecer lentamente en una media hora. Clasificamos los resultados obtenidos con la numeración de 0 a 3 (0 = negativa absoluta; 1 = ligera reacción que todavía es considerada como negativa dudosa; 2 = reacción positiva franca; 3 = reacción positiva intensa).

Estas reacciones positivas inmediatas, son características de los extrac-

y para los fines del tratamiento dietético, limitamos la exploración inicial a dos sesiones, en las cuales se hacen 20 test por vez; en total unos 30 alimentos (10 tests se hacen con los alérgenos inhalantes fundamentales: algunos hongos, polvo de habitación, pólenes más importantes), para estar además informados desde el comienzo sobre las posibles sensibilizaciones para este tipo de alérgenos.

Los alimentos comprenden siempre a los más importantes: leche, clara y yema de huevo, harina de trigo y además algunos cereales, legumbres, frutas y cafeicos). Se incluyen siempre los alimentos que han resultado sospechosos en la anamnesis del caso.

Cuando se dispone del material y personal técnico necesario, estos tests de piel realizados según el esquema precedente, constituyen una exploración mínima que no implica ninguna prolongación importante del estudio del caso, puesto que la hacemos paralelamente al examen radiológico. La información obtenida con esta sencilla exploración es tan valiosa, que recurrimos a ella de una manera sistemática en todos los casos de afecciones digestivas complejas.

C) VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS TESTS DE PIEL

Mucho se ha discutido sobre el valor relativo de los tests intradérmicos para estimar si un alimento es o no un alérgeno nocivo para el sujeto en estudio. Es indudable que con la experiencia actual, se puede afirmar que sus resultados son menos fieles que los que se obtienen con los alérgenos del grupo de los inhalantes. La sensibilización específica de la piel, no corre tan paralela con la sensibilización simultánea de las mucosas digestivas, como con la de las vías respiratorias. Es decir que puede

tos de alimentos, de pólenes y de epitelio o plumas de animales. En cambio con los extractos de hongos se obtienen resultados positivos tardíos que se leen recién a las 24-48 hs. exactamente como las reacciones a la tuberculina.

Rowe admite que las reacciones positivas violentas inmediatas, (reacción 3), corresponden habitualmente a alimentos que también provocan trastornos rápidos al ser ingeridos por el enfermo; en cambio los alimentos que tienden a provocar reacciones tardías en la piel, que aparecen recién 5 a 10 minutos después de la inyección intradérmica, son los que darían reacciones digestivas tardías, recién 1 a 3 días después de su ingestión. A veces estos últimos alimentos ni siquiera provocan reacción positiva en la piel. Así pasó p. ej. en la observación III, donde había una extraordinaria sensibilización intestinal y general al trigo, y sin embargo el "test" de piel resultó siempre negativo (pág. 238).

haber sensibilización de la mucosa digestiva para un determinado alimento que no se traduce por una sensibilización concomitante de la piel, que dará entonces en el test correspondiente, una reacción “falsa negativa”. Esto ocurre sobre todo en los casos en que se trate de una reacción alérgica de la mucosa digestiva, provocada por el simple contacto con el alérgeno nocivo, tal como ocurre en la piel con la *dermatitis venenata* (eczema por contacto); en estos casos no hay pasaje a la sangre de alérgenos nocivos y las reaginas específicas correspondientes están probablemente localizadas sólo en la piel (o en la mucosa digestiva en el primer caso). Pero aún en los casos en que existen reaginas circulantes en la sangre, específicas para el alérgeno nocivo, puede ocurrir que aquéllas no se fijen en la piel y se obtenga en ésta una reacción negativa al hacer el test con el extracto de dicho alérgeno. OLIVEIRA LIMA ^{55 bis} estima que los tests con inhalantes dan resultados exactos en 90 % de las pruebas, mientras que los realizados con extractos de alimentos darían solamente 60 % de resultados coincidentes con los datos clínicos.

Inversamente, puede haber una *sensibilización de la piel a un determinado alérgeno, sin que éste provoque ningún trastorno actual durante su contacto con la mucosa digestiva*; en este caso el test de piel será un “falso positivo”. Esto ocurre sobre todo cuando un alérgeno ha dejado con el tiempo de ser nocivo para el organismo; las reaginas específicas pueden continuar todavía durante largo tiempo, fijadas en la piel.

Estos hechos indiscutibles, que han sido ampliamente considerados en un trabajo muy reciente de BOZZOLA ⁹, no invalidan en manera alguna el valor de la exploración previa de la sensibilidad de la piel a los diferentes alérgenos. En la práctica hemos llegado al siguiente criterio, para la interpretación de los resultados de los test intradérmicos para los alimentos:

a) La existencia de estas reacciones falsas positivas y falsas negativas, hacen que *el resultado de los tests no permita fundar un programa de tratamiento dietético definitivo*, en pacientes que no serán después controlados por el médico. Es decir que un régimen de alimentación basado en la exclusión de aquellos alimentos que en los tests de piel dieron resultado positivo, y que por consiguiente incluye todos los que han dado un test negativo, está prácticamente condenado al fracaso, porque en dicha lista irán

incluidos los alimentos que han dado en la piel "falsos negativos" y que han de seguir provocando los trastornos digestivos o por lo menos parte de ellos (o trastornos de órganos lejanos, del mismo origen), que son de naturaleza alérgica, alimenticia. RINKEL ⁶⁶ ha demostrado que un régimen constituido así sobre la base exclusiva de los resultados de los tests de piel, *sólo da resultados favorables en un 5% de los casos de alergia digestiva.*

b) Pero en cambio el resultado del testado intradérmico de la piel constituye uno de los elementos que nos han de permitir establecer cuál es la dieta de eliminación más conveniente para cada caso particular. *Y es precisamente esta dieta de eliminación, el método de diagnóstico decisivo para definir si se está o no frente a un caso de alergia alimenticia.* Como la afirma ROWE ^{67m} que ha desarrollado ampliamente este método, la dieta de eliminación viene a ser en alergia por alimentos, algo así como el estudio citológico de la sangre en el diagnóstico de las hemopatías.

D) LA DIETA DE ELIMINACIÓN

El *ayuno total* suficientemente prolongado, sería sin duda alguna el procedimiento más simple para averiguar si los trastornos que presenta un enfermo, se deben o no a la ingestión cotidiana de algunos alimentos. Al suprimirse así bruscamente la introducción del alérgeno nocivo, los trastornos derivados de la misma deberían desaparecer rápidamente. De análoga manera actúa la dieta hídrica exclusiva, utilizada por VAN LEUWEN ⁴⁹ en el tratamiento inicial de sus enfermos alérgicos, así como prácticamente también el *agua de cocimiento de arroz* utilizada con igual finalidad por ANDRESEN ^{4 bis} y el agua con azúcar (300 a 400 g. por día) utilizada por URBACH ^{79d}. Pero este método tiene un serio inconveniente: es difícil prolongar el ayuno total más allá de 4 a 5 días, y es bien sabido que la mayoría de los síntomas morbosos provocados por la ingestión de alimentos no desaparecen sino al cabo de algunos días, a menudo recién después de una semana (ROWE ^{67m}). Y este mismo autor ha demostrado que en casos especiales, p. ej. en el eczema atópico; en ciertas bronquitis asmáticas crónicas con alteraciones anatómicas severas de los tejidos afectados, puede requerirse un mes o más de supresión total del alérgeno nocivo, para que se inicie una mejoría evidente y luego progresiva de dichas lesiones.

Ya que no es posible prolongar el ayuno total durante plazos tan prolongados, podría pensarse en segundo término en dar una alimentación especial capaz de cubrir las necesidades energéticas del organismo, pero que no contuviera moléculas capaces de actividad alérgica. Un régimen artificial integrado por monosacáridos, por una grasa simple purificada y por amino-ácidos, y completado con sales minerales, podría responder teóricamente a dicho postulado. Evitaría en particular las moléculas de proteínas de los diversos alimentos del régimen habitual. Tal "*dieta sin alérgenos*" equivaldría en su eficacia diagnóstica al ayuno total prolongado. Pero semejante régimen todavía resultaría difícil de construir para la práctica corriente, en especial en lo que se refiere a la parte más importante que es el reemplazo de las proteínas por los amino-ácidos correspondientes. Pensamos sin embargo que éste sería el camino lógico a seguir y que habrá que intentar su solución práctica inmediata. Tal "*dieta sin alérgenos*" que pudiera mantenerse como régimen exclusivo durante el plazo de 10 a 20 días sin desmedro del estado de nutrición del paciente, sería el método ideal y más simple para resolver el diagnóstico etiológico de la alergia alimenticia.

Entretanto debemos recurrir con este propósito a las *dietas de eliminación*. Estas contienen desde luego, proteínas de los alimentos, es decir, posibles alérgenos, pero se construyen de tal manera que se trata de evitar que estén presentes en ellas los presuntos alérgenos que dañan al paciente en estudio.

Rowe^{67*} ha propuesto con esta finalidad 4 dietas distintas. Una se compone de *leche exclusivamente* (algunas veces le agrega azúcar y tapioca). Teóricamente es buena porque contiene un mínimum de alérgenos y puede ser prolongada bastante tiempo sin mayores inconvenientes. Pero choca en cambio con la grave dificultad de que precisamente la alergia para la leche es la más frecuente de todas y esto lo hemos podido confirmar ampliamente en nuestro material. El propio Rowe estima en 25 % el porcentaje de pacientes alérgicos para alimentos, que cuentan a la leche en la lista de sus alimentos nocivos.

Otra de las dietas *carece totalmente de cereales*, que son a menudo los alérgenos nocivos. Las otras dos están integradas por un número siempre reducido de alimentos y diferentes entre sí.

La técnica de Rowe consiste en suministrar primero una de estas dietas, eligiendo la que se considera más apropiada de acuerdo con la historia del caso. Pero si esta primera dieta prolongada durante 10 días fracasa, entonces se recurre a las siguientes sucesivamente, hasta establecer si una de ellas permite obtener la desaparición de los trastornos del enfermo.

De manera similar WATERS³⁷ ha propuesto 8 dietas iniciales posibles, diferentes y muy bien estudiadas en sus detalles.

BOZZOLA y OBARRIO¹⁰ han propuesto recientemente dos dietas de eliminación muy útiles para nuestro medio, teniendo en cuenta la frecuencia relativa de la sensibilización alérgica a los cereales (varios simultáneamente) en sus enfermos (45,4 %), y a las leguminosas (25 %).

En el primer caso utilizan la *dieta libre de cereales* compuesta de: carne de vaca, cordero o pollo; tapioca, fariña, harina de mandioca, sagú, lentejas, porotos, soya, escarola, lechuga, acelga, remolacha, zanahoria, zapallitos; membrillos, ciruelas, dátiles; azúcar, sal, aceite (de semilla de uva), vinagre blanco, extracto de vainilla o limón, café de manzana; galletitas de soya. Además de excluir los cereales, esta dieta no contiene crucíferas, rutáceas, ni cucurbitáceas.

En el segundo caso utilizan la *dieta sin leguminosas*. Tiene una composición semejante a la anterior, pero sin las lentejas, porotos y soya que son reemplazados por la avena y el pan de centeno.

Otros autores han propuesto diferentes tipos de dietas de eliminación iniciales (^{26 bis}; ^{41 bis}; ^{43 bis}). MENDES^{53 bis} las ha analizado prolijamente, adaptándolas además a las condiciones locales de alimentación en el Brasil. De interés son también las dietas propuestas por JIMENEZ DIAS^{40 bis}.

En nuestra práctica y partiendo de las valiosas enseñanzas de ROWE hemos llegado a construir la dieta de eliminación adaptándola a cada caso en particular desde el principio y adaptándola además a las condiciones del ambiente local. Esta "*dieta basal*" se elige de acuerdo con los tres criterios fundamentales siguientes:

a) Se integra con alimentos que estadísticamente han sido reconocidos como siendo los que funcionan más raramente como alérgenos nocivos; se excluyen así los tres más peligrosos: la leche, los huevos y la harina de trigo; tampoco contiene frutas cítricas, banana, etc.

b) No comprende ningún alimento que resulte sospechoso de ser nocivo de acuerdo con los datos de la anamnesis del caso.

c) No contiene ningún alimento que haya dado un positivo, mismo débil, en los tests previos intradérmicos.

De esta manera se llega a un *régimen basal inicial*, algo diferente para cada caso, pero que es suficiente tanto del punto de vista calórico como de su riqueza en proteínas, hidrocarbonados y grasas. Es pobre en vitaminas, lo que no tiene gran importancia cuando el régimen tan severo ha de ser utilizado solamente durante un plazo breve. De todos modos procuramos desde el primer

momento cubrir las necesidades en Vitaminas del grupo B, teniendo en cuenta su papel tan importante en la génesis de muchos trastornos de las mucosas digestivas (damos levadura de cerveza, si no se demostró un test positivo para la cebada, o con mayor eficacia y mejor tolerancia aún, un preparado corriente del complejo vitamínico B).

En su conjunto esta dieta de eliminación resulta mucho menos severa y más variada que p. ej. la *cura de Sippy* exclusiva de leche, que estamos habituados a emplear durante muchos días en el gran contingente de los ulcerosos. No hemos encontrado ningún inconveniente de orden práctico para imponerla en todos aquellos casos en los que la magnitud y la cronicidad de los trastornos digestivos, justifican ampliamente tales medidas radicales.

Esta dieta basal está integrada habitualmente por 7 alimentos (o posibles alérgenos), diferentes:

Carne de vaca (y médula de hueso); arroz; mandioca (tapioca y fariña); centeno; azúcar (de caña); manzana; té común o tilo. Se reparten de la manera siguiente:

Desayuno y té de la tarde: infusión de té común o de tilo (puede ser reemplazado por té de manzanilla o de pitanga, con azúcar). Compota de manzanas. Arroz o tapioca o fariña hervidos con agua y azúcar; pueden comerse solos o adicionados de la compota ya mencionada. Pan o bizcochos de centeno (puro, preparados especialmente, sin harina de trigo y con levadura de cerveza).

Almuerzo y cena: Caldo preparado con agua y sal y un hueso de vaca con abundante médula. Puede tomarse solo o ser utilizado para preparar sopas con el arroz o la tapioca o fariña. Tanto el arroz como la fariña espesa cocida en el caldo, pueden ser servidos con la carne, agregándoles la médula de hueso. Carne de vaca (o ternera), sobre todo asada (utilizar la propia grasa de la carne y no aceite para asarla, p. ej. en la plancha). Puede también comerse cocida, aunque así es a menudo menos tolerada y también puede utilizarse en forma de asado frío, sobre todo de Roast beef a título de fiambre. Manzanas crudas o asadas, o en puré o en compota, como postre. Pan o galleta de centeno al natural o tostado.

Cuando los test de piel demostraron que hay una reacción fuerte para el trigo y algunos otros cereales, habrá que prescindir del pan de centeno y también en los casos extremos, del arroz, suprimiéndose así todos los cereales y utilizando como amiláceos sólo a la tapioca y fariña.

Esta dieta basal *deberá prolongarse durante 7 a 10 días*. En casos de antiguos eczemas o de bronquitis asmáticas muy prolon-

gadas, puede ser necesario prolongarla algo más para llegar a percibir una mejoría evidente de los síntomas.

En algunos casos en los cuales no se encuentra en la anamnesis ningún dato que haga sospechar que la leche provoque trastornos y si además el test intradérmico es negativo para el extracto de este alimento, se puede recurrir con ventaja a una dieta de eliminación realizada exclusivamente con la leche o agregándole además té y azúcar y algunas veces tapioca. La adición de manteca o de crema de leche permite suministrar una ración calórica normal diaria, sin necesidad de recurrir a un volumen excesivo e inconveniente, de leche pura. La *dieta láctea exclusiva* o mitigada por la adición de los alimentos ya mencionados, puede ser muy bien tolerada durante largo tiempo por muchos enfermos, a los que se da así a ingerir un mínimo de posibles alérgenos alimenticios.

10) JERARQUÍA DE LA DIETA DE ELIMINACIÓN, EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ALERGI A ALIMENTICIA

El resultado obtenido con el empleo suficientemente prolongado de estas dietas de eliminación, es el que permite afirmar en última instancia si existe o no una alergia alimenticia, en el caso en estudio. Si los síntomas morbosos se atenúan, y sobre todo si desaparecen completamente durante la ejecución de la dieta basal, el diagnóstico queda claramente definido: algunos alimentos (de los no ingeridos con la dieta basal), intervienen como alérgenos nocivos en la etiología de los trastornos del enfermo, ya sea que se trate de una alteración patológica del aparato digestivo (alergia digestiva), o de un órgano más lejano (alergia por alimentos, respiratoria, nasal, de la piel, etc.).

Todos los demás procedimientos empleados antes de poner en marcha la dieta de eliminación: anamnesis, estudio clínico; análisis diversos, etc., sirven sólo para sospechar que existe una alergia alimenticia *que recién podrá ser afirmada de manera definitiva* al observar el resultado favorable e inmediato de la dieta de eliminación.

Queda después por dilucidar un punto importante del diagnóstico: reconocer *cuáles son los alimentos* que actúan en forma específica como alérgenos nocivos en el caso en estudio. Pero esto

se logrará recién muy lentamente, mientras se continúa el tratamiento dietético del paciente, siguiendo la técnica que se detallará después (pág. 297).

F) CLASIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DURANTE LA EJECUCIÓN DE LA DIETA BASAL

Los resultados obtenidos con esta técnica pueden ser muy diferentes. En algunos casos deben ser clasificados de excelentes; en otros, de satisfactorios y finalmente en otros de nulos. Consideraremos aquí estas diversas posibilidades:

a) *Resultado excelente.* — En estos casos se verán desaparecer trastornos dispépticos tenaces y de muy larga duración, que habían resistido a los tratamientos precedentes. Naturalmente que el clínico experimentado, antes de afirmar definitivamente frente a tal resultado, que la etiología de la dispepsia del caso en cuestión es fundamentalmente alérgica alimenticia, sabrá descartar el grupo de casos de viejos dispépticos, neurópatas, que mejoran notablemente con cualquier método nuevo, en el cual han cifrado sus esperanzas de curación. Estos casos son fáciles de reconocer tanto por el tipo especial de su psiquismo, como por la fugacidad del éxito terapéutico. A la gran mejoría inicial sucede pronto un período de incertidumbre y finalmente una nueva recrudescencia de todos los síntomas, a pesar de continuarse el tratamiento dietético antialérgico.

En los casos de alergia alimenticia real, el éxito es en cambio persistente, mientras se continúa el régimen indicado. Estos éxitos tan llamativos nos han hecho reflexionar acerca del posible origen de los resultados a veces maravillosos, obtenidos con los regímenes unilaterales, tan empleados en la terapéutica de todos los tiempos.

Así p. ej. el *régimen vegetariano* estricto; el *régimen lácteo* tan en favor en el tratamiento de los trastornos digestivos en la medicina de hace 30 años; el *régimen vegetal crudo* (ROHKOST) de BIRCHEN - BENNER^{7 bis}; la misma cura de GUELPA con su purgante drástico inicial y luego su ayuno prolongado 3 días; la cura con la ingestión exclusiva de uvas, etc.; *todos estos regímenes son esencialmente dietas de eliminación.* Aplicados estos regímenes, tal como se hace a menudo en forma sistemática a una gran masa de enfermos, digestivos o no, se comprende que den resultados notables, cuando aciertan con el caso especial en el cual existe una alergia digestiva, para alimentos que no apa-

recen en la lista restringida de lo permitido. Naturalmente que en estos casos el éxito del régimen se atribuye a cualquier otro argumento de orden doctrinario, ignorándose cual es el mecanismo curativo que ha actuado eficazmente en los casos a que nos hemos referido.

También se explica así el resultado desastroso de estos mismos regímenes sistemáticos, cuando se aplican a un paciente que tiene sensibilidad específica para uno de los alimentos que predominan en cualquiera de esas dietas. Esto se ve de una manera especial en el caso del *régimen lácteo exclusivo*. Someter a un sujeto que es alérgico para la leche (como se encuentran con gran frecuencia en nuestro medio), a dicho régimen, es de desastrosos resultados. Todavía podemos oír con alguna frecuencia al hacer la anamnesis de los dispepticos crónicos ya de edad avanzada, cuya dispepsia fué tratada en algún momento, hace 25 ó 30 años con el régimen lácteo, la historia de la discusión entre el médico y el enfermo, cuando éste protestaba por el resultado malo del régimen lácteo a que había sido sometido, y el médico insistía en que era necesario continuar dicho régimen. En estos casos el médico embarcado con convicción en su doctrina terapéutica y no conociendo todavía el moderno capítulo de la alergia alimenticia, insistía en su punto de vista, pasando por alto el hecho de que en estos casos el enfermo "casi siempre tiene razón". La disputa se resolvía habitualmente con un cambio de médico por parte del enfermo.

b) *Resultados buenos*. — En otros casos los resultados del régimen de eliminación pueden ser etiquetados como satisfactorios, aunque no desaparezcan completamente todas las molestias precedentes. Esto se observa sobre todo *cuando la etiología de la dispepsia es mixta*; es decir cuando además del factor alergia alimenticia, existen otros factores (aquilia gástrica, ptosis con atonía, etc.), que también son susceptibles de ser tratados, pero con resultados menos rápidos que los trastornos que derivan exclusivamente de la continua ingestión de un alimento especialmente nocivo. Y esto pasa aún en los casos en los cuáles estos trastornos y sobre todo la ptosis gástrica con atonía, adelgazamiento y astenia generales, pueden haber aparecido secundariamente al trastorno alérgico inicial, el que por intermedio de una desnutrición progresiva ha llevado lentamente a crear dichos estados secundarios y sólo lentamente reductibles.

c) Queda finalmente un grupo de casos que no responde favorablemente al régimen inicial de eliminación; *los trastornos del enfermo siguen prácticamente incambiados*. Este resultado lo interpretamos en la práctica, como teniendo 3 explicaciones diferentes, posibles:

1º) Puede ocurrir que el paciente reciba todavía dentro de su régimen de eliminación restringido, un alimento que actúa como alérgeno nocivo, a pesar de haber dado en el "test" de piel una reacción negativa (falsa-negativa). Se justifica que se intente entonces suprimir sucesivamente algunos de los alimentos del régimen basal inicial, para observar los resultados obtenidos. Sin embargo debemos reconocer que es raro que se obtengan así buenos resultados posteriores. Este margen de inseguridad, que se debe al hecho primario de que aun el más severo régimen de eliminación debe estar integrado por alimentos capaces de tener una actividad alérgica, a pesar de todas las precauciones tomadas para hacer la selección de la misma, sería totalmente suprimido si pudiéramos disponer de un régimen compuesto de materiales alimenticios no alérgicos, formados p. ej. por lípidos e hidrocarbonados simples y completado con aminoácidos, es decir, con un material incapaz de actuar como antígeno activo en el organismo y que además pudiera ser ingerido y tolerado durante un tiempo suficientemente largo, sin inconvenientes (página 286).

En algunos casos ocurre que es prácticamente imposible planear una dieta basal que excluya a todos los alérgenos alimenticios nocivos, porque existe sensibilización simultánea a un número demasiado grande de alimentos, entre los que están incluidos los más esenciales; así fué observado en un caso de COSTA y CARDOSO^{16 b1*}. En tales circunstancias, en la dieta de eliminación sólo podrán excluirse los alimentos más peligrosos, y se completará el tratamiento con los métodos no específicos que se detallarán después.

2º) Puede tratarse de un caso de alergia digestiva, pero no provocada por alimentos, sino por la *alergia bacteriana*. Debe investigarse por consiguiente esta posibilidad: búsqueda de los posibles focos ocultos (senos paranasales; ápices dentarios; amígdalas; próstata; anexos; vesícula). Si existen tales focos deberán ser tratados convenientemente.

Si tales focos no son demostrables, hay que plantear la posibilidad de que exista un *estado alérgico digestivo para las propias bacterias del contenido intestinal*, sobre todo el coli y el enterococo. Estos casos pueden mejorar con el uso de las autovacunas preparadas a partir de la flora microbiana de las heces, con los métodos corrientes y sobre todo con el método selectivo del cultivo inicial de heces en el propio suero sanguíneo del sujeto.

3º) Queda finalmente cierto número de casos, en los cuales no se obtiene tampoco ningún resultado claro con los métodos que se acaban de indicar. Debemos admitir que no existe en estos enfermos ninguna alergia digestiva evidente; la patogenia de tales casos nos resulta por ahora desconocida, y en ellos quedamos reducidos a la *terapéutica puramente sintomática*, tanto digestiva como nerviosa. Por ahora seguiremos etiquetando a este grupo de casos como de "*dispepsia nerviosa*", a la espera de que nuevos progresos en nuestros conocimientos nos permitan comprender mejor cuales son los verdaderos factores etiológicos que están en juego en tales casos, para hacer así una terapéutica más racional de los mismos.

VI) Tratamiento de la Alergia Digestiva

1) LA SUPRESIÓN O LA MODERACIÓN DEL ESTADO DE ALERGIA

El *tratamiento ideal* de la alergia digestiva, debería consistir en suprimir el estado de reactividad anormal del organismo, en virtud del cual la introducción de determinados alimentos provoca trastornos más o menos severos a nivel de los distintos segmentos que integran el aparato digestivo. Si tal objetivo fuera fácilmente realizable en la práctica, el enfermo podría continuar ingiriendo aquellos alimentos sin experimentar ya ninguna molestia; de esta manera se obviaría el inconveniente de introducir modificaciones incómodas en el régimen de alimentación del enfermo.

Se ha intentado realizar este tipo de tratamiento de dos maneras diferentes:

a) **La desensibilización inespecífica.** — Se ha procurado obtenerla, tal como se ha hecho para otras manifestaciones de la alergia, recurriendo a las inyecciones diarias, de microdosis de *histamina* intradérmica o subcutánea, o también haciendo inyecciones (o dándola por ingestión), de las diversas preparaciones de *histaminasa* (ver Cap. XVI). En nuestra experiencia estos tratamientos de desensibilización inespecífica han dado muy poco resultado en la alergia digestiva, en todo caso netamente inferiores a los que se pueden obtener, sobre todo con la histamina, en los casos de *alergia respiratoria*. Es probable que la obtención de preparados más perfectos de la histaminasa, permita mejorar en el futuro este tipo de tratamiento.

b) **La moderación de la excitabilidad neurovegetativa.** — En cambio es mucho lo que se puede lograr mejorando el estado del sistema nervioso central y sobre todo del *sistema nervioso vegetativo*, que interviene de manera fundamental en el mecanismo de las reacciones alérgicas. A menudo debemos recurrir al uso de los preparados a base de feniletilmalonilurea (luminal, gardenal, etc.); 0 gr. 02 por vez; asociados a un preparado de belladona y al tartrato de ergotamina. De esta manera se modera la excitabilidad del sistema nervioso central y además de los sistemas parasimpático y simpático simultáneamente (una combinación

de estos tres productos se encuentra en los preparados del tipo del Bellergeral).

En los casos severos se hace necesario recurrir para mejorar el estado del sistema nervioso central y vegetativo, a medidas más enérgicas.

Se ha demostrado en la práctica la utilidad de aconsejar en tales casos, el alejamiento por un tiempo prudencial del ambiente en que vive el enfermo. Este alejamiento absoluto de las preocupaciones habituales, sólo se logra eficazmente con la realización de un viaje, habiéndose demostrado como especialmente favorable el traslado a un lugar de *clima caliente y seco*. A ser posible convienen sobre todo las *estaciones hidrominerales* que actúan favorablemente sobre el tubo digestivo y sobre las funciones hepáticas; es decir las aguas del tipo Vichy, alcalinas, bicarbonatadas y moderadamente sulfatadas sódicas. (1)

Conviene destacar a este respecto el hecho de que *la notable mejoría de la tolerancia alimenticia* que se observa habitualmente en estas circunstancias, desconcierta a menudo al enfermo y también al médico no prevenido, induciéndolo a clasificar erróneamente los trastornos de su enfermo como de simple “dispepsia nerviosa”. Y sin embargo el hecho se observa con la mayor nitidez precisamente en la alergia digestiva indiscutible. Esto no es sino un caso especial de modificación en el sentido favorable, del *equilibrio alérgico* de VAUGHAN^{84*}. Para que se produzca un trastorno del tipo alérgico, no basta la llegada del alérgeno específico hasta el órgano de choque; numerosas circunstancias secundarias pueden modificar *el umbral de la sensibilidad del órgano de choque* frente a la llegada hasta él, del alérgeno nocivo. Así p. ej. la menstruación; el descenso de presión barométrica propio del estado de tormenta; la alcalosis; procesos todos que tienden a *aumentar la hidratación de compartimiento extracelular del organismo*, desplazan el equilibrio alérgico en sentido desfavorable (VARELA FUENTES^{82*}); basta entonces una cantidad mínima de alérgeno introducido, para provocar el choque. En cambio todo lo que deshidrate el organismo y entre esos agentes se cuenta el clima caliente y seco, y todo lo que contribuya a moderar la exci-

(1) Careciendo de estas fuentes hidrominerales en nuestro país, aconsejamos utilizar las fuentes termales de este tipo, del Brasil, (Irahy; San Lorenzo Caxambú, etc.); argentinas (Villavicencio); o chilenas (Panimávida; Cauquenes; Chillán, etc.).

tabilidad del sistema nervioso central, y del vegetativo, aumenta la resistencia del órgano de choque a la agresión por el alérgeno, mejorando visiblemente la marcha de la afección. En nuestros casos de alergia digestiva, este efecto tan favorable de los viajes lejanos se ha observado con notable regularidad. *La tolerancia alimenticia se hace entonces extraordinaria.* Y por este motivo son muchos los casos rebeldes, en los cuales recurrimos deliberadamente a aconsejar este recurso terapéutico auxiliar.

El clima ideal para mejorar la alergia alimenticia, es el clima seco y caliente del desierto. El clima de las costas estimula en cambio este tipo de alergia. El clima de altura no parece ejercer ninguna influencia favorable sobre la alergia alimenticia, lo que contrasta con su efecto tan notable sobre la alergia respiratoria (asma; coriza alérgico).

2) LA DESENSIBILIZACIÓN ESPECÍFICA

Además de las medidas generales, inespecíficas, ya discutidas, se ha intentado obtener la *desensibilización específica del organismo* para cada uno de los alimentos que se han convertido anormalmente en alérgenos nocivos. Esto implica que se haya dilucidado previamente y con precisión, cuáles son dichos alimentos nocivos.

Así p. ej. para la *leche*, se sigue la técnica de dar a ingerir dosis iniciales pequeñísimas (no más de 2 a 4 gotas), que se aumentan progresivamente con gran lentitud. De la misma manera se ha procedido con otros alimentos, como la clara y la yema de huevo, etc. La técnica de esta desensibilización específica por la vía oral, ha sido prolijamente estudiada y descrita por KESTON y colab.⁴⁴. Para hacerla más exacta, pueden suministrarse las dosis pequeñas iniciales rigurosamente medidas, e incorporadas a sustancias inertes en forma de obleas o píldoras (PEREIRA^{68 b1a}). También se ha intentado la desensibilización específica por la vía paraenteral, inyectando una dosis mínima de extractos activos de los alimentos nocivos por la vía intradérmica o subcutánea, a dosis progresivamente crecientes.

De la experiencia resumida hasta ahora sobre este procedimiento terapéutico, se llega a la conclusión de que sus resultados han sido poco útiles, en contraposición a los excelentes resultados obtenidos con la desensibilización específica para determinados *alérgenos inhalantes* (pólenes; polvo de habitación).

3) LA SUPRESIÓN DE LOS ALIMENTOS QUE ACTÚAN COMO ALÉRGENOS NOCIVOS

Fuera del tratamiento de orden general, inespecífico, ya mencionado en 1), *la técnica terapéutica fundamental de la alergia digestiva*, está constituida actualmente por *la supresión total* y por largo tiempo, de todos aquellos alimentos (o drogas), que actúan como *alérgenos nocivos* en el caso particular.

a) **Importancia de la dieta basal.** — El tratamiento queda ya instituido desde el momento en que se inicia la *dieta basal* detallada antes a propósito del diagnóstico (pág. 287), la que no debe contener ninguno de los alimentos nocivos para el caso en estudio. Es decir que esta dieta basal, que sirve para afirmar el diagnóstico de alergia digestiva, *constituye además la primera y más importante etapa del tratamiento* de este trastorno.

Durante la primera semana de dieta basal acostumbramos no recurrir a ninguna otra terapéutica complementaria; de esta manera nos informamos con precisión acerca de la importancia relativa que corresponderá al régimen antialérgico, en el tratamiento del caso en estudio.

Cuando al cabo de una semana de dieta basal se observa un *despejo total de los trastornos digestivos* (o extradigestivos), del enfermo, podemos admitir que estamos frente a un caso de *alergia digestiva pura* y en tales casos el tratamiento definitivo será exclusivamente dietético. Pero en cambio cuando se obtiene sólo una mejoría, sin la desaparición total de los trastornos, es decir un "resultado bueno", o cuando el resultado benéfico es discutible o nulo, prolongamos durante un nuevo plazo de una o dos semanas más la misma dieta basal, pero completada con algunas medidas terapéuticas apropiadas para corregir estos trastornos especiales. Tienen importancia en este sentido: a) la corrección de la *aquilia gástrica* que a menudo existe en estos casos, dando durante las comidas un preparado de ácido clorhídrico-pepsina; b) la corrección de las *ptosis viscerales*, frecuentes en los alérgicos digestivos desnutridos y adelgazados, recurriendo a la posición acostada, o al porte de fajas ortopédicas convenientes; c) la corrección con medidas apropiadas, del *estreñimiento* o de la *diarrea*, cuando existen estos trastornos y no se modifican al instituir la dieta basal; y d) la corrección de los *espasmos gastro-cólicos* con el

suministro de los sedantes del sistema nervioso central y vegetativo ya mencionados antes (pág. 293). Con el auxilio de este tratamiento complementario se logra mejorar a muchos alérgicos digestivos, con las complicaciones secundarias ya mencionadas. Sólo en los casos en los que aún recurriendo a dicho tratamiento no se observa ninguna mejoría evidente, habrá que descartar el diagnóstico de alergia digestiva por alimentos y pensar ya sea en una alergia de origen bacteriano o en una "dispepsia nerviosa" (ver pág. 292).

b) **La ampliación progresiva de la dieta basal.** — En los casos en los cuales se ha obtenido una buena mejoría con la dieta basal, con o sin las medidas terapéuticas complementarias, habrá que pensar muy pronto en *ampliar el régimen basal*. Como es natural, esta dieta debe ser considerada siempre como provisoria; es evidente que en ella aparecen suprimidos un gran número de alimentos, de los cuales sólo algunos, no más de 4 ó 5 en la mayoría de los casos, son realmente nocivos. Hay que proceder por consiguiente a ampliar progresivamente aquella dieta basal, teniendo en vista la identificación de los pocos alimentos que actúan como alérgenos nocivos en el caso particular. Es recién entonces que el diagnóstico se habrá completado, al establecer con exactitud *cuáles son los alimentos responsables de los trastornos del paciente*.

La ampliación progresiva de la dieta basal se realiza con la siguiente técnica:

Se agrega un sólo alimento nuevo cada vez, pero tomando la precaución de darlo a ingerir diariamente y en cantidad abundante durante 3 días seguidos. De esta manera se asegura la aparición de los trastornos patológicos en caso de que el alimento sea nocivo, aun cuando el tiempo de incubación de dichos trastornos sea prolongado o cuando el margen de inocuidad para dicho alimento nocivo, sea relativamente grande (pág. 235), antes de que se suministre cualquier otro nuevo alimento.

Los nuevos alimentos agregados así paulatinamente a la dieta basal, son elegidos entre los que no sean sospechosos de nocividad, tanto por los datos de la anamnesis, como por el dato de que el test de piel haya sido negativo; además se excluyen al principio todos aquellos alimentos que son con frecuencia no-

civos para los alérgicos digestivos. Cuando por ampliaciones sucesivas de la lista de alimentos ya se han agotado los que habían sido testados en la piel del paciente, se hace *una nueva serie de test intradérmicos* en dos sesiones con 40 alimentos nuevos, de los cuales se han de elegir los utilizables para las nuevas ampliaciones de la lista dietética.

Al ensanchar la lista de alimentos, es necesario tener en cuenta el dato de que el organismo sensibilizado a un determinado alimento vegetal, lo está en general en grado más o menos intenso también *para otros alimentos de la misma familia botánica*. Es decir que un paciente muy sensible al trigo, debe ser sospechado de que no tolera bien la cebada y la avena; en estos casos la adición de dichos alimentos, a pesar de haber dado test de piel negativos, deberá hacerse con mucha prudencia (consultar a este respecto, la tabla del Cap. XIX).

En lo que respecta a ciertos alimentos importantes, se pueden tomar algunas precauciones al agregarlos a la dieta basal, que permiten reducir su capacidad alérgica.

Respecto a la *leche* (ver pág. 224), se ha comprobado que cuando la intolerancia para este alimento no es demasiado marcada, es posible soportar su ingestión si se ha procedido previamente a *desnaturalizar en parte a sus proteínas*, recurriendo a la ebullición durante 15 a 20 minutos (a unos 80° en los bañomaría apropiados). También puede ser útil recurrir a la leche condensada o a la *leche desecada* y pulverizada, que se utiliza en la alimentación del lactante; durante su largo proceso de preparación, las proteínas de estas leches sufren una desnaturalización parcial, que permite que el organismo sensibilizado para las proteínas nativas de este alimento, sea capaz en cambio de tolerarlas en esta forma nueva. Experiencias realizadas en cobayos por RATNER y GRUEHL^{64 bis} y confirmadas por OLIVEIRA LIMA^{49 bis}, han demostrado que la *leche simplemente acidificada* (tipo yoghourt), conserva igual alergenidad que la leche cruda; la leche evaporada y reducida a polvo es ya bastante menos alérgica. Pero esta capacidad alérgica se reduce al mínimo, si se hierva la leche a 100°, se evapora después a 50° y se esteriliza finalmente el polvo seco, a 116°.

Pero es necesario destacar que en todos los casos en los cuales la sensibilidad a la leche es algo intensa, la supresión de este alimento así como la de sus derivados debe ser absoluta, porque aun en las formas indicadas con previa desnaturalización inicial de sus proteínas, sigue siendo nociva para el paciente. Sobre este punto ha insistido recientemente ROWE^{67o}.

Algo semejante ocurre con la *carne de cerdo* que a menudo es responsable de la alergia alimenticia. Esta carne preparada en forma de *jamón* sobre todo cocido, pero también crudo, puede ser muy bien tolerada en algu-

nos casos en los cuales la carne natural o cualquier otro producto de cerdo, fresco, resulta dañino. Se admite que el proceso de preparación del jamón (ahumado y fuertemente salado), modifica lo suficiente las proteínas del alimento como para desnaturalizarlas y hacerlas así inofensivas en casos en que existe alergia para las proteínas naturales de este alimento. Análoga observación se ha hecho para el *tocino*.

Respecto a la *carne de vaca*, es interesante destacar la rareza entre nosotros de los casos de alergia para este alimento, a pesar de su ingestión abundante y prácticamente diaria. Cuando la carne es bien tolerada, se puede completar el menú dando además diversas *achuras* (riñones, hígado, etc.). Pero es bueno hacer notar que se han encontrado casos en los cuales había una tolerancia perfecta para la carne, y no p. ej., para el hígado de vaca, que provocaba accidentes alérgicos, aunque tales casos parecen ser excepcionales.

En cuanto al pan de trigo, debe ser de los últimos alimentos a ensayar, por su peligrosidad tan frecuente en los alérgicos digestivos, ocurriendo a menudo que aun cuando sea tolerada la harina de trigo utilizada en otras formas (fideos, sémola, etc.), no lo es en cambio el pan, que es un alimento muy complejo (pág. 227). Por tal motivo durante largo tiempo se deberá reemplazar al pan de trigo por el pan de centeno puro o el pan de soya. Naturalmente que tales panes deberán ser elaborados para este uso dietético, sin ninguna adición parcial de harina de trigo y sin la levadura usada en la panificación comercial, que también puede resultar peligrosa.

EL REEMPLAZO DE LOS ALIMENTOS NATURALES, POR LOS PROPEPTANOS. — URBACH ^{76c} ha propuesto utilizar para el suministro de alimentos ricos en proteínas, durante el comienzo del tratamiento dietético, el alimento natural que ha sido sometido previamente a un comienzo de digestión artificial, que desnaturaliza en parte sus proteínas (*propeptanos*). El autor no detalla el procedimiento que emplea para lograr esta digestión parcial del alimento; estos propeptanos eran expedidos como especialidad dietética por algunas firmas de Viena.

El principio aducido por URBACH es aceptable teóricamente. Sólo que el procedimiento no pudo divulgarse por la dificultad para obtener dichos propeptanos. Recientemente SCHREUSS ⁷² insiste sobre la utilidad del método; además da en su publicación procedimientos muy simples realizables en la propia cocina del paciente, a base del uso de la pepsina y ácido clorhídrico, para obtener propeptanos "caseros". El autor obtuvo éxito sobre todo en el tratamiento del eczema por alergia alimenticia.

c) Clasificación de los nuevos alimentos agregados a la dieta basal.

Durante los 3 días en que se suministra cada nuevo alimento, deberán ser vigilados de cerca sus posibles efectos nocivos; si reaparece alguno de los trastornos que existían antes de iniciado

el tratamiento, la ingestión de dicha alimento deberá ser suprimida de inmediato.

A este respecto es necesario tener presente, que cuando un alimento nocivo ha dejado de ser ingerido durante largo tiempo, la desensibilización del organismo para el mismo se obtiene lentamente (pág. 232). Si dicha desensibilización aun no se ha completado, puede ocurrir que la nueva ingestión de tal alimento nocivo, al provocar los accidentes que seguían a su ingestión frecuente, lo haga con una intensidad muy superior.

Se han intentado algunas explicaciones de este fenómeno, siendo la de SCHREUSS la más satisfactoria. Admite el autor que cuando el alimento nocivo es ingerido diariamente, neutraliza en parte a los anticuerpos específicos contenidos en el organismo, de manera que la concentración de estos últimos se mantiene siempre dentro de límites moderados. En cambio cuando se suprime bruscamente la ingestión del antígeno nocivo, los anticuerpos se concentran mucho en el medio interior, donde son capaces de conservarse intactos durante largo tiempo, como lo demuestran en forma inequívoca los tests de piel positivos para dicho antígeno. Si en tales circunstancias se introduce de nuevo bruscamente, dicho antígeno, se encontraría con una alta concentración del anticuerpo correspondiente, provocándose así la reacción violenta que se observa en la clínica.

De esta manera se podrán ir reconociendo sucesivamente cuáles son los *alimentos inofensivos*, que se deberán incorporar a la dieta basal, que de esta manera va ampliándose progresivamente. Pero también se reconocerá cuáles son los *alimentos nocivos*, que deberán quedar excluidos del régimen definitivo, y finalmente cuáles son los alimentos que sólo podrán ser suministrados en pequeñas cantidades y sólo de cuando en cuando, para que no produzcan ningún trastorno.

d) Métodos auxiliares para reconocer la nocividad de cada alimento.

Al suministrar cada nuevo alimento durante la ampliación progresiva de la dieta basal, el clínico se basa para clasificar como nocivo a dicho alimento, en la *reaparición de los trastornos patológicos* que padecía el enfermo. Esto tiene desde luego el inconveniente de provocar de nuevo molestias que pueden ser algunas veces muy severas, lo que obliga además a esperar durante muchos días hasta que estas molestias desaparezcan totalmente,

antes de procederse al ensayo de otro nuevo alimento. De aquí que se haya intentado reconocer si un alimento es o no nocivo, con métodos que puedan indicarlo inmediatamente después de su ingestión y mucho antes de que aparezcan los trastornos patológicos que aquella ingestión es capaz de provocar. Esto tiene especial interés en los casos en que el *tiempo de incubación* de dichos trastornos, sea muy prolongado.

El índice leucopénico. — Aunque este método es algo engorroso y todavía poco seguro, ha sido aconsejado sobre todo por VAUGHAN^{84f}. Consiste en averiguar si la ingestión del alimento, en ayunas, provoca al cabo de $\frac{1}{2}$ hora en la sangre, una *reducción importante del número de leucocitos* por mm³.

RINKEL⁸⁶ aconseja hacer el recuento de leucocitos en ayunas y a los 40 minutos después de ingerir el alimento en estudio. Una reducción de 1.000 leucocitos o más por mm.³ indica seguramente un estado alérgico para el alimento ensayado; una reducción de 500 es ya muy sospechosa.

SQUIER⁷³ observó después, que esta caída leucocitaria coexiste a menudo con un *aumento del porcentaje de eosinófilos* (en 96 % de los casos cuando hay una reducción de 1.000 leucocitos o más; en 71 % cuando la reducción es alrededor de 500). El recuento de los eosinófilos puede hacerse en la misma cámara durante el recuento del total de los leucocitos, utilizando para diluir la sangre en la pipeta, una solución que colorea a los eosinófilos, propuesta por CAMARA y ALVAREZ^{21 b18}. (Eosina acuosa: 5 grs.; ácido acético: 5 grs.; agua destilada a 1000 grs. Filtrar cada vez antes de usarla. La solución se conserva 3 a 4 meses).

EL TEST DE LA TAQUICARDIA ALÉRGICA

Ningún número de frecuencia del pulso puede ser establecido como normal para un individuo dado. PETERSON y WALTER⁵⁹ encontraron en 1.500 sujetos normales, una frecuencia media del pulso de 66 para los hombres y de 74 en las mujeres. De acuerdo con los datos de COCA^{14d}, que hemos confirmado en nuestra experiencia, cuando se toma el pulso a una *persona no alérgica* o a una persona alérgica sometida a la dieta de eliminación, en determinadas condiciones y a distintas horas del día, se encuentra una variación que va de un máximo de 16 a un mínimo de 2 pulsaciones, con una variación media de 12 a 14. Otro hecho notable es que en un sujeto no alérgico, el número máximo de pulsaciones que puede tener en un día, es notablemente constante a través de varios días de observación.

En cambio las *personas alérgicas, sometidas a injurias alérgicas*, ya no tienen esa constancia del número máximo de pulsaciones cuando se hace una observación de varios días; el pulso variará de un día para otro de acuerdo con *la ingestión de los alimentos alérgicos, que tienden a aumentar el número de pulsaciones*.

Para realizar el *test de la taquicardia reaccional*, COCA hace 14 determinaciones del pulso en un día, tomando como única precaución que el sujeto esté en reposo durante los 5 minutos que preceden a la toma del pulso. Esas 14 tomas se reparten así: una al levantarse, otra al acostarse y una antes y tres después de las tres principales comidas ($1\frac{1}{2}$, 1, y $1\frac{1}{2}$ hora después). En nuestra práctica hemos simplificado el procedimiento, haciendo la toma del pulso antes de levantarse y después de acostarse y una toma inmediatamente antes y otra una hora después, de cada comida; son en total 8 tomas diarias que realiza fácilmente el propio enfermo previamente asesorado al respecto. La única precaución es la de tomar el pulso después de 5 minutos de reposo.

En estas condiciones, en un adulto no alérgico, no se ve un máximo de pulsaciones mayor de 90 y esa cifra es constante a través de varios días; además la variación máxima de pulsaciones que se observa entre las diversas tomas realizadas, es de 16. De esta manera resulta posible reconocer en muchos sujetos alérgicos, comparando las modificaciones del pulso que ocurren en cada comida, antes y después de la adición de cada nuevo alimento que se ensaya, si dicha adición provoca *un aumento desusado del número de pulsaciones, superior a 16*, lo que debe hacer sospechar que tal alimento es un alérgeno nocivo. En tal caso se deberá suspender el suministro de este alimento en los días siguientes, pudiéndose así evitar la provocación de trastornos severos por el efecto acumulativo que tendría su ingestión durante los 3 días de ensayo. Además esta prueba puede ser repetida para ratificar su resultado, algunos días después, sin inconvenientes para el enfermo. Un ejemplo práctico del interés de esta prueba tan sencilla, se detalló en la pág. 241).

e) **El diario de alimentación.** — Desde el momento en que comienza el tratamiento de la alergia digestiva con la dieta basal, y luego durante todo el período de su ampliación progresiva con la adición de nuevos alimentos, es esencial que el paciente observe diariamente y con la mayor prolijidad posible, las modificaciones que experimenta el cuadro clínico; es decir la desaparición gradual de sus trastornos durante el período de la dieta basal y luego

CLINICA MEDICA
VARELA - RUBINO

Sr.

Peso inicial:

Peso final:

Alergista: P. RECARTE

DIARIO DE ALIMENTACION (desde: _____ hasta: _____)

ALIMENTOS	L	Ma	Mi	J	V	S	D	L	Ma	Mi	J	V	S	D	L	Ma	Mi	J	V	S	D	L	Ma	Mi	J	V	S	D
	Empty grid for food diary																											

PRIMERA SEMANA	SINTOMAS NO HORARIOS	LUNES	MARTES	MIERCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO
	SINTOMAS HORARIOS	0 a 3						
3 a 6								
6 a 9								
9 a 12								
12 a 15								
15 a 18								
18 a 21								
21 a 24								

Diario de alimentación (descripción en el texto)

la posible reaparición de dichos trastornos, cuando al agregar nuevos alimentos, se cae sobre alguno que resulte ser un alérgeno nocivo. De la exactitud de esta auto-observación diaria del enfermo, dependerá la construcción apropiada del mejor régimen de alimentación posible para cada caso. Todos estos datos deben ser cuidadosamente anotados por escrito; de otra manera se originan confusiones que afectarán de una inseguridad irreparable a este procedimiento terapéutico.

Es con la finalidad de facilitar esta auto-observación escrita del paciente, que ROWE ^{67a} ha propuesto el uso de un *diario de alimentación*. Nosotros utilizamos un diario especial modificando algunos detalles del que aconsejara dicho autor, que se reproduce en la página precedente. En el cuadro superior, se anotan en la columna de la izquierda, los alimentos prescritos. El enfermo señala cada día (durante 4 semanas), en las columnas de la derecha, si se ingirió o no cada uno de los alimentos indicados. En el cuadro inferior se anotan día por día, los síntomas que aparecen, digestivos o extradigestivos, durante cada semana.

El uso del Diario de alimentación, obliga al paciente a observar con exactitud la marcha del tratamiento, proporcionando al médico datos muy precisos a este respecto. Pero además facilita notablemente la tarea del alergista, pues basta un rápido recorrido de dicho diario dietético durante la consulta, para orientarse sobre el grado del éxito obtenido, de manera mucho más satisfactoria de lo que podría lograrse después de una larga conversación con el paciente.

Es necesario destacar finalmente que durante las dietas de eliminación, en cuanto éstas se prolongan algún tiempo, es imprescindible vigilar *la marcha del peso* del enfermo, sobre todo si como sucede con frecuencia se trata ya de pacientes desnutridos, en los cuales debe evitarse una nueva pérdida de peso muy difícil de reparar después. En tales casos habrá que conformarse con mantener el régimen habitual que venía haciendo el paciente, y que según su experiencia era el menos nocivo, y proceder a eliminar sucesivamente y de a uno por vez, los alimentos que consideramos como sospechosos de actuar como alérgenos nocivos, para comprobar si se obtiene así una mejoría de la tolerancia alimenticia general.

Sumario

El concepto de *alergia digestiva*, abarca los trastornos — en general funcionales, pero a veces también orgánicos — del tubo digestivo y sus glándulas anexas, cuando dichos trastornos son provocados por el mecanismo etio-patogénico de la alergia.

La alergia digestiva es de *observación frecuente* en la Clínica. En algunos casos la etiología del trastorno es exclusivamente alérgica; en otros, los factores etiológicos alérgicos actúan junto a las demás causas habituales de las enfermedades digestivas.

El *alérgeno* activo está aquí representado en la mayoría de los casos, por un *alimento* cualquiera, al cual se ha sensibilizado anormalmente el organismo (alérgenos *ingestantes*). Los más frecuentemente inculpados son la leche, el huevo y la harina de trigo. También las *drogas* más diversas se demuestran capaces de actuar como alérgenos ingestantes. El *tiempo de incubación*, es decir, el tiempo transcurrido entre la ingestión del alérgeno y la aparición de los síntomas mórbidos, varía entre pocos minutos y 3-4 días. Igualmente variable es el *tiempo de despejo*, es decir el tiempo durante el cual persisten aun los trastornos, después que ha sido suprimida la ingestión del alérgeno nocivo.

Todos los segmentos del aparato digestivo pueden ser afectados por los trastornos de origen alérgico. En la boca se destacan las aftas; en el estómago los ardores gástricos y la aerofagia; en el intestino las “colitis” del tipo espasmódico o mucomembranoso; en la vesícula biliar los cólicos por estasis del órgano. Es importante la “toxemia alérgica” que acompaña a menudo a la alergia digestiva, en forma de astenia post-prandial, o permanente.

La etiología alérgica de los trastornos digestivos que presenta el enfermo, debe ser sospechada: a) cuando existe un *terreno alérgico*, personal o hereditario. b) Cuando no existe una historia clínica de sufrimiento bien sistematizado; c) cuando el paciente ha comprobado que determinados alimentos provocan sus trastornos digestivos.

Pero el *diagnóstico alérgico* sólo podrá ser planteado, después que el estudio semiológico clásico de los órganos digestivos haya permitido descartar en primer lugar, la existencia de otros

factores etiológicos posibles, no alérgicos. La afirmación positiva de aquel diagnóstico, se basa en primer término en el resultado de los *tests de piel*, con ya inyección intradérmica de los extractos de los alimentos sospechosos. La aparición de reacciones positivas o negativas, sirve para orientar sobre si determinados alimentos pueden ser nocivos o inofensivos respectivamente, para el paciente. Pero la decisión de esto último queda a cargo del procedimiento diagnóstico fundamental: la *dieta de eliminación* o *dieta basal*, que contiene pocos alimentos (5 a 7 diferentes), que se prolonga durante una semana. Si los trastornos del paciente desaparecen totalmente o mejoran mucho durante esta dieta, queda demostrado que existía una sensibilización del organismo para algunos de los alimentos que han quedado así eliminados temporariamente del régimen.

El *tratamiento* de la alergia digestiva, se basa en la supresión permanente de los alimentos nocivos. Comienza dicho tratamiento al ejecutarse con éxito la dieta basal planteada para aclarar el diagnóstico. Transcurrida la primera semana, se ampliará progresivamente aquella dieta, agregando cada 3 días un nuevo alimento, lo que permitirá juzgar si el mismo es o no, nocivo para el paciente. En este último caso quedará incorporado a la dieta basal, que se va ampliando así gradualmente. En cambio si su ingestión provoca la reaparición de los síntomas mórbidos, debe ser suprimido en forma permanente. El *diario de alimentación* resulta muy útil para vigilar esta ampliación progresiva del tratamiento dietético.

Al lado de este tratamiento fundamental, se recurre además a algunos procedimientos destinados a atenuar el estado de reactividad alérgica del paciente. Para esto se utilizan por una parte los medicamentos moderadores de la excitabilidad neurovegetativa, y las curas de aguas termales, hidrominerales, apropiadas; y por otra parte, los métodos de desensibilización, específica o inespecífica, a los alérgenos nocivos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) ALEXANDER (H. L.) y EYERMANN (C. H.). — Food Allergy in Henoch's Purpura; Arch. Dermatol. and Syphil., 1927, **16**, 322.
- 2) ALTHAUSEN (T. L.), DEAMER (W. C.) y KERR (W. J.). — False "acute abdomen". Henoch's purpura and abdominal Allergy. Ann. Surgery, 1937, **106**, 242.
- 3) ALVAREZ (W. C.). — Nervousness, Indigestion and Pain. 1943, Edic. Hoeber, New York. a) pág. 328. b) p. 332. c) p. 335. d) Proc. Staff Meet. Mayo Cl. 1934, **9**, 680.
- 4) ANNES DIAS (H.). — "Alergia Digestiva", en "Alergia-Patología e Clínica" de POVOA (H.), 1938, Editorial Científica, Rio Janeiro; a) pág. 151; b) p. 146 y Acta Médica, 1941, **7**, 129. c) Licções de Clínica medica, 1942, 8ª Serie, p. 47.
- 4 bis) ANDRESEN (A. F. R.). — a) Ulcerative colitis. An. Allergic Phenomenon. Amer. Journ. Digest. Dis. and Nutrit., 1942, **9**, 91. b) Gastro-intestinal Manifestations of Allergy; Medic. Journ. and Rec., 1925, **122**, 271.
- 5) BARGEN (J. A.). — The Modern Management of Colitis, p. 275, Edic. Thomas, Springfield, 1943.
- 5 bis) BARBER (H. W.). — Chronic Urticaria and Angioneurotic oedema due to Bacterial sensitisation; Brit. Journ. Dermatol., 1923, **35**, 209.
- 6) BARBER (H. W.) y ORIEL (G. H.). — Biochemical investigations in allergic conditions; Lancet, 1928, II, 1009 y 1064.
- 6 bis) BAUER (H.). — Schweizeris. Mediz. Wochenscn., 1938, **68**, 178.
- 7) BLACK (J. H.). — a) Oral administration of ragweed Pollen; Journ. of Allergy, 1939, **10**, 156. b) Allergic reactions in gastrointestinal tract; Rev. Gastroenterol., 1941, **8**, 17.
- 7 bis) BIRCHEN-BENNER. — Therapie der Gegenwart, 1934. Nº 8; y Deutsche Med. Woch., 1936, p. 1095.
- 8) BONORINO UDAONDO (C.). — a) Las reacciones gastro-intestinales de la alergia; Arch. Ent. Apar. Dig. y Nutr., 1939, **14**, 369; b) El colon irritable, Edic. A. López, 1942, Buenos Aires; c) El colon inestable. Estudio clínico y terapéutico; Pr. Med. Arg., 1941, **28**, Nº 43; d) Las reacciones gastro-intestinales de la alergia; Bol. Acad. Nac. Medicina, 1930, mayo 17.
- 8 bis) BONORINO UDAONDO (C.) SANGUINETTI (L. V.) y BONORINO PERO (C.). — Colopatías alérgicas familiares; Pr. Med. Arg. 1936, Agosto 1º.
- 9) BOZZOLA (J. A.). — El valor de las reacciones cutáneas en el diagnóstico alérgico; Arch. Urug. Med. Cir. y Espec., 1941, **19**, 62.
- 10) BOZZOLA (J. A.) y OBARRIO (A.). — Alergia alimenticia: estadística de sensibilizaciones y consideraciones generales sobre dietas; El Día Médico, 1942, **14**, 60.
- 10 bis) BOCKUS (H. L.). — Gastroenterology, a) Tomo I, pág. 15; b) T II, p. 483. Edic. Saunders, Philadelphia, 1943.
- 11) BRUNNER (M.) y WALZER (M.). — Absorption of undigested proteins in Human Beings. The absorption of unaltered Fish Proteins in Adults; Arch. Intern. Medic., 1928, **12**, 172.
- 11 bis) CAMARA (de la P.) y ALVAREZ (J. S.). — Investigaciones sobre la sangre "in vitro"; Archiv. Cardiol. y Hematol., 1932, **13**, 315.
- 12) CARVALHO (O. de). — a) As úlceras gastro-duodenais. Libro de Oro de M. CASTEX, T. III, 1938, Edic. G. Buffarini, Buenos Aires. Estado actual do problema Medico-Cirurgico das úlceras gastro-duodenais; O Hospital, 1942, **22**, 929. b) Edema agudo do pulmão e pancreatite hemorrágica; Medic. Cirurgia e Farmacia, 1943, **87**; Rev. Asociac. Paulista de Medic., 1934, **5**, 179.
- 12 bis) CARVALHO (J. M. de). — Alergoses gastro-intestinais en "Iniciação da Alergia" ps. 217 y 265, Edic. Guanabara, 1943, Rio Janeiro.
- 13) CANÇADO (J. ROMEU)... — a) Alergia gastro-intestinal; Brasil Medico, 1940, **54**, 455. b) Colecistopatias Alergicas, Rev. Medico-Cirurgica do Brasil, 1944, **52**, 133.
- 13 bis) CASPARIS (H.). — Gastrointestinal Allergy in Children; Ann. Intern. Med., 1923, **7**, 625.
- 14) COCA (A. F.). — a) On dializability of Proteins; Journ. of Immunol. 1930, **19**, 405. b) Familial nonreaginic, Food Allergy, 1943, Edic. Thomas, Baltimore, pág. 11. c) ídem, pág. 16. d) ídem, p. 109.
- 14 bis) CANONICO (A. N.). — Patología Médica, II Parte, p. 529, Edic. "El Ateneo", 1944, Buenos Aires.
- 15) COLE (H. N.) y DRIVER (J. R.). — Stomatitis and Cheilitis due to Dental Plates Arch. Dermatol. and Syphil., 1938, **37**, 338.
- 15 bis) COSTA (D.) y CARDOSO (G.). — Orientação dietética na Alergia. En

- "Alergia-Patologia e Clinica" de H. POVOA, p. 435, Editorial Científica, Rio Janeiro, 1942.
- 16) CHARGIN. — Arch. Dermatol. and Syphil., 1922, **6**, 222.
 - 17) DE GOES y SILVA. — Síndrome disentérica en alergia gastrointestinal; Brasil Méd. 1942, **56**, 286.
 - 18) DONNOLLY (H. H.). — The Question of the Elimination of foreign Protein (eggwhite), in Woman's Milk; Journ. Immunology 1930, **1**, 19; y Journ. of Allergy, 1929, **1**, 78.
 - 19) DORST (S. E.) y HOPPHAN (E.). — Angioneurotic Edema: its Relation to Bacterial Hypersensitivity; Journ. Laborat. and Clin. Medic., 1932, **18**, 7.
 - 20) DUJARDIN (B.) y DECAMPS (N.). — Action combiné de anaphylaxie et des actions pexiques en Dermatologie; Annal. Dermatol. et Syphil., 1925, **6**, 725.
 - 21) DUKE (W. W.). — a) Food allergy as cause of abdominal pain; South. Med. Journ., 1922, **15**, 599. b) Food Allergy as a cause of Abdominal Pain. Arch. Intern. Medic. 1921, **28**, 151, c) Asthma, Hay Fever, Urticaria and Allied Manifestations of Allergy, 1926, Edic. Mosby (2*), St. Louis.
 - 22) EFRON (B. C.). — Gastro-Intestinal Manifestations of Allergy; New Orleans Med. and Surg. Journ. 1932, **84**, 540.
 - 23) EISELSBERGER (K. P.). — a) Nutritiv-allergisches Erbrechen und Spontanhypoglykämie; Mediz. Klinik, 1932, **28**, 1304, b) Gallenkoliken auf Nutritiv-allergischer Grundlage; ihre Diagnostik und spezifische Therapie; Klin. Wochens. 1933, **12**, 1174.
 - 24) ELLIS (R. V.). — Journ. of Allergy, 1931, **2**, 246.
 - 25) EPPINGER (H.). — Die Leberkrankheiten, 1937, Edic. Springer, Viena. a) pág. 129. b) pág. 620.
 - 26) FLANDIN (C.) y VALLERY-RADOT (P.). — L'ictère comme symptôme d'anaphylaxie; Bulet. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1921, **45**, 1072.
 - 27) FORNET (B.). — Ueber Allergische Erscheinungen und deren Zusammenhänge; Wiener Klin. Wochenschr, 1934, **47**, 773.
 - 27 bis) FONSECA (F.). — Infecção biliar e alergia; Rev. Asoc. Paulista de Medic., 1934, **5**, 69.
 - 28) FRAGA (H.). — a) Alergia intestinal; en "Noções recentes de Clinica Medica" p. 469, Edic. Guanabara, Rio Janeiro, 1934. b) Síndromes Hepato-biliares de natureza alergica; Brasil Medico, 1932, Nos. 36 y 37.
 - 28 bis) FRIES (J. H.) y JENNINGS (K. G.). — Recurrent vomiting in Children: Factor of Food Hypersensitivity; Journ. Pediatr., 1940, **17**, 458.
 - 29) FREEMAN (J.). — Proc. Roy. Soc. Med., 1919, **13**, 129.
 - 29 bis) FUNCK. — Die Dietetische Behandlung der Alergie; Leipzig, 1934.
 - 30) GLENARD (R.) y VINCHON (J.). — Les Poussées de congestion du foie d'origine neuro-vegétative; Presse Medic. 1929, **37**, 403.
 - 30 bis) GONALONS (G. P.). — El colon irritable o inestable y la alergia; Pr. Med. Arg., 1943, **30**, Nº 36.
 - 31) GRAHAM (E. A.), COLE (W. H.), COPER (G.) y MOORE (Sh.). — Diseases of the Gall Blader and Bile Ducts, pág. 177, 1928, Edic. Lea y Febiger, Filadelfia.
 - 31 bis) GRAY (I.) y WALZER (M.). — Studies in Mucous membrane hypersensitivity; the allergic reaction of passively sensitised rectal mucous membrane; Amer. Journ. Digest. dis. 1938, **4**, 707.
 - 32) GUTMANN (M. J.). — a) Allergische Erscheinungen durch Genussmittel und deren Beseitigung; Deuts. Mediz. Wochens., 1933, **59**, 1281. b) Kochsalzüberempfindlichkeit als Ursache allergischer Störungen; Fortschr. der Therapie, 1933, **9**, 427.
 - 33) GUTMANN (R. A.). — a) Les Syndromes douloureux de la region epigastrique; 1930, Edic. Doin, Paris. b) Les intolerances digestives; les troubles digestifs a type d'anaphylaxie; Presse Médic. 1932, **40**, 1654.
 - 34) GUTMANN (R. A.) y DEMOLE (M. J.). — Sur l'origine des hématémésis; Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1932, **48**, 576.
 - 35) HANSEN (K.). — Gastritis allergica; Deuts. Mediz. Wochens., 1941, **67**, 197.
 - 35 bis) HARKAVY (J.) y ROMANOFF (A.). — Local hemorrhagic-necrotic skin reactions in man (Shwartzman phenomenon); Journ. of Allergy, 1939, **10**, 566.
 - 36) HEALY (J. C.), DALEY (F. H.) y SWEET (M. H.). — Medical Aspects of Periodontoclasia and Gingivitis; Journ. of Laborat. and Clin. Medic., 1936, **21**, 698.
 - 37) HENDERSON (A. T.). — Practical aspects of Allergy; Canad. Med. Assoc. Journ. 1941, **44**, 33.
 - 38) HURST (A.). — Mythical Maladies, Clinical Journ., 1930, **59**, 277.
 - 39) HUTCHINSON (J.). — Illustrations of Exceptional Symptoms and Examples of rare Forms of Disease; Brit. Med. Journ., 1886, p. 1018.
 - 40) JIMENEZ (B.). — Survey of Sensitization in Students of University of Michigan; Journ. Mich. Med. Soc. 1934, **33**, 310.
 - 40 bis) JIMENEZ DIAZ (C.). — Patología Médica, p. 168. T. I. 1936.

- 41) KALISHER (R.). — Zur Kenntniss der Allergischen Affeccionen des verdauungskanal vom Standpunkt des Chirurgen, aus; Archiv. für klin. Chirurg., 1937, **188**, 36.
- 41 bis) KAMMERER. — Allergische Diathese und Allergischen Erkrankungen. Munich, 1934.
- 42) KERN (R. A.) y STEWART (S. J.). — Allergy in Duodenal Ulcer.: Incidence and Significance of Food Hypersensitiveness as Observed in 32 Patients; Journ. of Allergy, 1932, **3**, 51.
- 43) KELLING (G.). — Archiv. f. Verdauungskrankheiten, 1932, **30**, 59.
- 43 bis) KENNEDY (A. M.). — Food Allergy, Brit. Med. Journ. 1936, p. 869.
- 44) KESTEN (B. M.), WATERS (I.) y HOPKINS (J. G.). — Oral Desensitization to Common Foods; Journ. of Allergy, 1935, **6**, 431.
- 45) KNEPPER (R.). — Virchow's Arch., 1935, **206**, 364.
- 46) LANDSTEINER (K.). — The Specificity of Seroologic Reactions, 1936, Edic. Thomas, Springfield, Illinois.
- 47) LAROCHE (G.), RICHEL (Ch.) y SAINT GIRONS (Fr.). — L'anaphylaxie alimentaire; Paris Medical, 1914, **13**, 485.
- 48) LE NOIR (P.), RICHEL (Ch.), RENARD y BARREAU. — Enterocolite et dispepsie anaphylactique; Bullet. et Mem. Soc. Méd. Hôp., Paris, 1923, **47**, 77.
- 49) LEEUWEN (W. S.). — Allergic Diseases, 1925, Edic. Lippincot, Filadelfia.
- 49 bis) LIMA OLIVEIRA (A.). — Fracções proteicas do leite. Seu comportamento químico e imunológico; Brasil Médico, 1941, **55**, 229.
- 50) LINTZ (W.). — Appendectomies in 300 Cases of Asthma and others forms of Allergy; New York State Med. and Surg. Journ. 1925, **25**, 368.
- 51) LOZA ZAPATA. — Comunicación personal.
- 51 bis) MONAGHAN (J. F.). — Ulcerative Colitis. En el libro de BOCKUS (I. c.), T. II, pág. 548
- 52) MACIEL (D.). — As falsas Colites. Rev. gastro-enterol. (São Paulo), 1940, **3**, 75.
- 52 bis) MCCARTHY (M. P.) y WISEMAN (J. R.). — Pylorospasm; an Infantile Allergic Manifestation; The Medic. Womans Journ. 1937, **44**, 335.
- 53) MCINTOSH (J. A.). — Distinction between Appendiceal Allergy and Appendicitis in 310 Appendices; South. Med. Journ. 1930, **23**, 1147.
- 53 bis) MENDES (E.). — Diagnostico da alergia alimentar. Rev. Assoc. Paulista de Medic., 1937, **10**, 193. Dietas de eliminação no diagnóstico da alergia alimentar, ídem. 1937, **11**, 33.
- 54) NECHELES (H.), RAPPAPORT (B. Z.), GREEN (R.), MARCUS (P.) y MESIROW (F.). — Allergy of Gall Bladder; Study using Graham-Cole-test and Leucopenic Index; Amer. Journ. Digest. Dis. and Nutrit., 1940, **7**, 238.
- 55) OBERMAYER (F.) y PICK (E. P.). — Wien klin. Wochens, 1903, **16**, 659.
- 55 bis) LIMA (A. OLIVEIRA). — Métodos de diagnóstico en alergia clinica; en "Alergia-Patologia e Clinica" de POVOA (H.), pág. 270; Editorial Scientifica, Rio Janeiro, 1942.
- 56) OSLER (W.). — The Visceral Lesions of Purpura and allied Conditions; Brit. Medic. Journ. 1914, I, 517.
- 57) PARTURIER (J.). — Colique hepaticque et shock proteinique; Presse Medic. 1924, **32**, 1849.
- 57 bis) PAULA E SILVA (G. S. de). — Reações alergicas intestinais. En "Gastro-enterologia clinica". pág. 419, Edic. Casa do Livro, Rio Janeiro, 1943.
- 58) PAVIOT (J.) y CHEVALLIER (R.). — Les gastropathies allergiques. Journ. de Med. Lyon, 1936, **17**, 31.
- 58 bis) PEREIRA (J. R.). — "Terapeutica dos estados alergicos"; en "Alergia, Patologia e Clinica" de H. POVOA; pág. 303; Editorial Scientifica, Rfa Janeiro, 1942.
- 59) PETERSON (A.) y WALTER (W.). — Basal metabolism and ideal weight and pulse ratios; Journ. Amer. Med. Assoc., 1922, **78**, 341.
- 60) PINES (G.) y MILLER (H.) en "Diseases of the Digestive System" de PORTIS S. A., 1941, Edic. Lea y Febiger, Filadelfia. a) pág. 360. b. 361. c) p. 364.
- 61) PIPES (D. M.). — The Incidence of Major and Minor Allergy in the Deep South; South Med. Journ. 1937, **30**, 1012.
- 62) POLLIA (J. A.). — Dermatitis, urticaria and agravation of nasal symptoms from oral administration of Pollen suspensions; California and West. Med., 1939, **50**, 25.
- 63) POLLARD (H. M.) y STUART (G. J.). — Experimental reproduction of gastric Allergy in huma Beings with controlled observations on the mucosa; Journ. of Allergy, 1942, **13**, 407.
- 64) PRATT (J. H.). — Anaphylactic Purpura; en "Modern Medicine" de OSLER, pág. 155, 1927, Edic. Lea y Febiger, Filadelfia.

- 64 bis) RATNER (B.) y GRUEHL (H. L.). — Amer. Journ. dis. child., 1935, **49**, 287.
- 65) RICHET (Ch.). — Food Anaphylaxis; Journ. of Allergy, 1931, **2**, 76.
- 66) RINKEL (H. J.). — a) Skin Testing in Allergy; Journ. Missouri Med. Assoc. 1934, **31**, 382. b) The Leucopenic Index in Allergic Diseases; Journ. of Allergy, 1936, **7**, 356.
- 66 bis) ROCHA E SILVA (M.). — O choque triptico; Arquiv. do Instit. Biolog. 1941, **12**, 155.
- 67) ROWE (A. H.). — Clinical Allergy. Manifestations, Diagnosis and Treatment, 1937, Edic. Lea y Febiger, Filadelfia: a) pág. 24. b) p. 56, c) p. 57. d) p. 100. e) p. 111. f) p. 172. g) p. 181. h) p. 184. i) p. 185. j) p. 187. k) p. 193. Eliminations Diets and Patients Allergies, 1941, Edic. Lea y Febiger, Filadelfia; l) pág. 14. m) p. 31. n) p. 56. o) p. 60. p) Food, Inhalants, and others Clinical Allergies, 1937. q) Gastro-intestinal Food Allergy. A study based on 100 cases; Journ. of Allergy, 1930, **1**, 172.
- 68) RÖSSLE (R.). — Entzündungen der Leber; en el Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie, de HENKE (F.) y LUBARSCH (O.); Tomo V, 1ª Parte, pág. 252, 1930, Edic. Springer, Berlin.
- 68 bis) RUIZ MORENO (G.). — Gastropatías alérgicas. En el "Tratado de Patología Digestiva" de Bonorino Udaondo (C.) y CASTEX (M. R.); Tomo I, pág. 1005. Edic. A. López, 1945, Buenos Aires.
- 69) RUBIN (M. I.). — Allergie intestinal bleeding in newborn; clinical syndrome Americ. Journ. Med. Scienc., 1940, **200**, 385.
- 70) SANTE (L. R.). — Massive hemorrhage from gastro-intestinal tract; Americ. Journ. Röntgenology, 1929, **21**, 144.
- 71) SALES (G.) y VERDIER (P.). — Anaphylaxis in infants to cow's milk; Nourrison, 1924, **21**, 242.
- 72) SCHREUS (H. T.). — Ueber exudatives Ekzematoid mit besonderen Berücksichtigung der nahrungsmittelallergie; München. Mediz. Wochensch., 1939, **86**, 1075.
- 73) SQUIER (T. L.) y MADISON (F. W.). — The Hematologic Response in Food Allergy: Eosinophilia in the Leucopenic Index; Journ. of Allergy, 1937, **8**, 250.
- 74) STOKES (J. H.). — Clinical analysis of pruritus ani; International Clinics, 1940, **1**, 147.
- 75) SULZBERGER (M. B.) y GOODMAN (J.). — Acquired specific Hypersensitivity to simple Chemicals. II Cheilitis, with special reference to sensitivity to Lipstick; Arch. Dermatol. and Syphil., 1938, **37**, 597.
- 76) TEMPLETON (H. J.). — Arcn. Dermatol. and Syphil., 1940, **42**, 138.
- 77) THOMAS (J. W.) y RENSHAW (R. J. F.). — Proctoscopy observations in gastro-intestinal allergy; Report of 2 cases; Cleveland Clin. Quart., 1941, **8**, 17.
- 78) TUFT (L.). — Clinical Allergy. pág. 413, 1938. Edic. Saunders, Filadelfia.
- 79) URBACH (E.). — a) Das subaquale Darmbad in der Dermatologie; Eine klinische, experimentelle und therapeutische studie; Arch. für Dermatolog. und Syphil., 1930, **159**, 523. b) Pathogenese und Therapie des Heufiebers (Rhino-pathia polinosa); Medizin. Klinik, 1934, **30**, ps. 253, 290 y 1683. c) Die Polypreceptan Behandlung der Allimentären Idiosynkrasien; Wiener Klin. Wochenscr., 1936, **48**, 213 Allergy, 1943. Edic. Grune y Stratton, New York: 79 d) p. 222. e) p. 374. f) p. 333. g. p. 766. h) p. 767. i) p. 883. 79 j) Klinik und Therapie der Allergischen Krankheiten, 1935, Edic. Maudrich, Viena.
- 80) URBACH (E.) y WILLHEIM (R.). — Seltene, bisher unbeachtete, Nutritive Allergene (Kochsalz; organische Säuren; Zucker); Klin. Wochens. 1932, **11**, 1012.
- 81) VALLERY-RADOT (P) y ROUQUES (L.) — Les phénomènes de choc dans l'urticaire; Ann. Dermatol. et Syphil., 1929, **10**, 1041.
- 82) VARELA FUENTES (B.). — a) Acidosis y Alcalosis en la Clínica, pág. 412, 1941, 2ª Edición, Espasa-Calpe, Buenos Aires, 82 b) en Patología Digestiva, de VARELA FUENTES (B.) y GARCIA CAPURRO (F.), 2ª Edic., 1943, Espasa-Calpe, Buenos Aires, pág. 504. 82 c) ídem pág. 56; 82 d) p. 107.
- 82 bis) VARELA FUENTES (B.), VIANA (C.) y CANZANI (R.). — Quiste hemático de la cabeza del páncreas, consecutivo a una pancreatitis aguda; Arch. Urug. Med. Cir. y Espec. 1941, **18**, 311.
- 83) VALLONE (D.). — Anafilassi e ulcera gastrica; ricerche sperimentali; Arch. Italiani di Chirurg., 1930, **25**, 535.
- 84) VAUGHAN (W. T.). — a) Diseases Associated with Protein Sensitization; Virginia Med. Monthly, 1922, **49**, 316. b) Allergic Factor in Mucous Colitis; South. Med. Journ., 1928, **21**, 894. c) Food Allergy in the Specialties and in General Medicine; South. Med. Journ., 1930, **56**, 725. d) Food Allergens. I. A genetic classification with results of group testing; Journ. of Allergy, 1930, **1**, 385 e) Minor Allergy; Its Distribution, Clinical aspects and Significance; Journ. of Allergy, 1934, **5**, 184. f) Food

- Idiosyncrasy as a Factor in the Digestive Leucocytic Response. *Journ. of Allergy*, 1934, **6**, 78 y 1935; **6**, 421. g) en "Practice of Allergy", pág. 599, 1939, Edic. Mosby, Filadelfia.
- 85) WALZER (M.). — Studies on Absorption of undigested Proteins in Human Beings; Simple direct Method of studying Absorption of undigested Proteins; *Journ. of Immunol.*, 1927, **14**, 143.
- 85 bis) WALZER (M.), GRAY (I.), HARTEN (M.), LIVINGSTONE (S.) y GRAY-ZEL (D.). — *Gastro-enterology*, 1943, **1**, 565.
- 86) WALZER (A.) y WALZER (M.). — Studies in Urticaria. Wheal production through internal Channels; *Amer. Journ. Med. Scienc.*, 1927, **173**, 279.
- 87) WATERS (I.). — Eliminations Diets for the Diagnosis and Treatment of Food Allergy; *Journ. of Allergy*, 1931, **2**, 225.
- 88) WIDEMAN (H.). — *Zeitschr. für ärztliche Fortb.*, 1921, **18**, 630.
- 89) WISE (F.). — Phenobarbital eruption; *Arch. Dermatol. and Syphil.*, 1926, **13**, 431.
- 90) WISE (F.) y SULZBERGER (M. B.). — *Yearbook of Dermatology and Syph.*, 1934, p. 94.
- 91) WITHERS (O. R.). — Gastro-intestinal Allergy, with special reference to esophagus; *South. Med. Journ.*, 1939, **32**, 838.
- 92) IVY (A. C.) y SHAPIRO (P. F.). — Gastric ulcer; experimental production of gastric ulcer by local anaphylaxis *Arch. Intern. Medic.*, 1926, **38**, 237.
-

Los agentes de la polinosis

R. Vaz - Ferreira

I. — BIOLOGÍA FLORAL.

La flor

Partes integrantes

El origen del polen

Repartición de los sexos en las flores

El transporte del polen

Anemofilia

Hidrofilia

Zoofilia

II. — EL POLEN COMO ALÉRGENO.

Química del polen

Relaciones inmunológicas

III. — FLORA ALERGÓGENA.

Las leyes de Thommen

Plantas responsables de polinosis

Árboles

Pastos

Malezas

Cultivos de las tierras de labor.

IV. — CALENDARIO DE FLORACIÓN.

V. — EL RECUENTO Y RECONOCIMIENTO DEL POLEN EN LA ATMÓSFERA.

Métodos de recuento

La investigación de la atmósfera en América Latina

VI. — MORFOLOGÍA POLÍNICA.

Consideraciones generales

Caracteres morfológicos de los granos de algunos pólenes de interés médico.

BLACKLEY, en 1873, demostró el papel del polen, elemento reproductor masculino de las plantas superiores, como agente causal de la “fiebre de heno”, atribuida hasta entonces a diversas causas. Desde entonces la botánica adquirió un interés más para la medicina, y, en particular, el estudio del polen de las **plantas anemófilas**, principales causantes de esta enfermedad, tomó un desarrollo creciente.

I. Biología floral

KÖLREUTER y SPRENGEL mostraron la participación de los Insectos en la fecundación de las plantas. Puede decirse que sus investigaciones dieron origen a la **biología floral**, que comprende el estudio de la repartición de los sexos en las flores y el de los diversos mecanismos y estructuras por los cuales es asegurado el transporte del polen a los órganos femeninos.

Se refieren a esta materia los importantes trabajos y obras de DELPINO, DARWIN ²⁷, ²⁸, MÜLLER ²², LOEW ²⁵ y KNUTH ^{22'}, publicados durante el siglo pasado y de gran interés todavía hoy, por el extenso análisis que en ellos se hace de los mecanismos de transferencia del polen en las distintas familias de Fanerógamas. Es precisamente DELPINO quien establece por primera vez, una agrupación de las plantas cuyo polen es transportado por el viento (anemófilas); la clave construida por este autor es de interés para el alergista.

1) LA FLOR

La flor, órgano reproductor de las plantas superiores (figura 1) está constituida, cuando es hermafrodita y completa, por cuatro series de elementos dispuestos sobre un ensanchamiento, **receptáculo (R)**, del eje que la sostiene: **pedúnculo (P)**. De estos cuatro sistemas, los dos internos forman el aparato reproductor propiamente dicho (**androceo** y **gineceo**); los dos externos (**corola** y **cáliz**), protegen los órganos sexuales e intervienen en la orientación hacia la flor de los animales vectores del polen. Se agregan en algunos casos hojas diferenciadas que acompañan a la flor (**brácteas**).

A) Partes integrantes (fig. 1):

1) El **gineceo** o aparato reproductor femenino está formado por uno o varios **carpelos**. Deben ser consideradas: a) una porción basal: el **ovario (OV.)**, donde están contenidos los óvulos; b) un prolongamiento

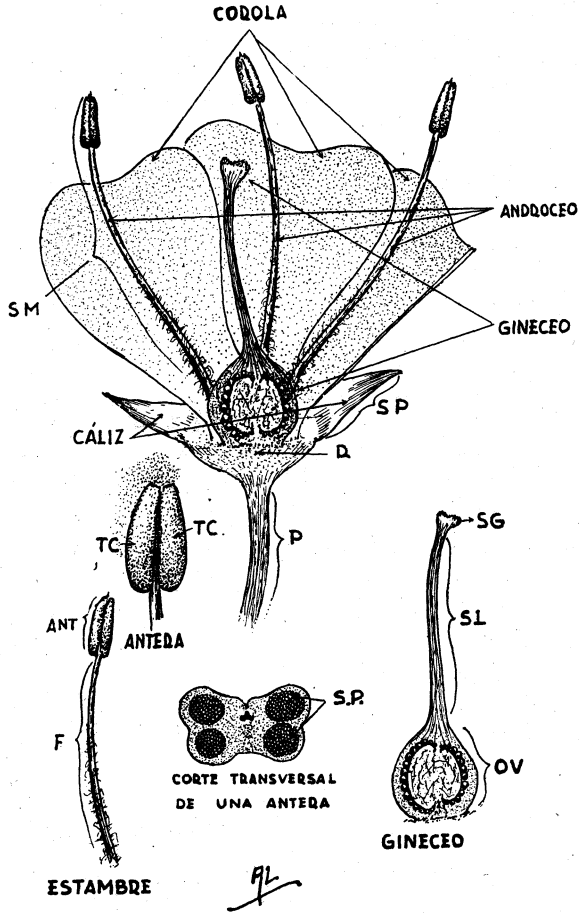


FIG. 1.

Estructura de una flor hermafrodita y completa

de longitud variable: el **estilo (SL.)**; c) el **estigma (SG.)**, ensanchamiento terminal del estilo, que constituye un aparato receptor de polen, provisto a menudo de papilas húmedas y viscosas en que los granos de polen quedan retenidos.

2) El **androceo** o aparato reproductor masculino está constituido por una o más series de **estambres** (SM) formados cada uno de ellos por una porción filiforme basal: el **filamento** (F.), y un elemento terminal: la **antera** (ANT.), constituida a su vez por dos **tecas** (TC.) que contienen cada una dos **sacos polínicos** (S. P.). En la antera se forman los granos de polen, que, llegados a su madurez, son liberados cuando la pared se abre (dehiscencia de la antera).

3) La **corola** está compuesta por un número muy variable de pétalos coloreados y, en general, odoríferos, que actúan en la atracción de los animales fecundantes. En términos generales se puede decir que la corola se halla bien desarrollada en las plantas cuyo polen es transportado por animales y poco desarrollada en las anemófilas.

Es debido a ello que las especies de jardín, elegidas generalmente por el desarrollo de sus corolas, casi nunca son anemófilas y, por el mismo motivo, raramente son culpables de alergia. Aun, en algunas de ellas, el androceo no es funcional, ya que por selección se ha obtenido a expensas de éste un aumento del número de elementos de la corola, con fines estéticos.

El color de la corola depende de diferentes pigmentos: carotinoides (rojo, amarillo), antocianinas (azul, violado) o de la presencia de células epidérmicas vacías (blanco).

Los perfumes son debidos a esencias que contienen diversas sustancias: terpenos dioxigenados, en *Citrus* ("naranja", "limonero", "pomelo", etc.); ácidos y alcoholes de la serie grasa, en *Vitis* ("vidas") y *Tilia* ("tilos"); a esencias que contienen núcleo bencénico, en *Viola* ("violetas", "pensamientos") y *Lonicera* ("madreselva"); a aminas, en *Crataegus*, etc.⁶⁸. Todas estas sustancias se producen en células secretoras epidérmicas de los pétalos.

Algunos autores (8; ¹⁴⁸) han referido casos de alergia respiratoria determinada por sustancias odoríferas emanadas de las flores, diferenciables de una polinosis ya sea porque la flor en causa no produce polen (rosas extradobles de jardín), o porque produciéndolo, este polen es incapaz de determinar síntomas cuando es inhalado en las fosas nasales.

4) Al **cáliz** lo constituye un número variable de **sépalos** (SP.) casi siempre verdes, pero a veces coloreados y desempeñando entonces funciones análogas a las de la corola.

5) Los **nectarios** son órganos secretores de líquidos abundantes en azúcar, que pueden desarrollarse a expensas de cualquier parte de la flor (receptáculo, gineceo, androceo, corola y cáliz). Su posición está relacionada en cada caso con la colocación de los órganos reproductores, de tal modo que los insectos que toman la secreción del nectario tienen el máximo de probabilidades para realizar la polinización.

B) El origen del polen.

La antera forma al comienzo de su desarrollo una masa de células indiferenciadas que bien pronto van a dar origen a dos series de elementos: los que integran las paredes del saco, que ocupan la periferia, y las células madres de polen, que ocupan totalmente la cavidad. Estas últimas se escinden parcialmente en cuatro, dando la figura llamada **tetrada**, que, separándose luego totalmente, origina cuatro granos de polen. En algunos casos, como en las **Juncáceas** ("juncos"), los granos no se separan y son liberados en forma de tetradas.

C) La repartición de los sexos en las flores.

En unos casos, **monoclinia**, cada flor lleva bien desarrollados los dos tipos de órganos sexuales, son éstas las flores hermafroditas. Otras veces, **diclinia**, sólo se desarrolla el androceo o el gineceo, siendo las flores ya masculinas, ya femeninas. La diclinia puede tener dos modalidades, en unos casos, **monoecia**, las flores femeninas y masculinas son llevadas por el mismo pie; en otros, **dioecia**, las flores de los dos sexos son llevadas por pies diferentes.

Pueden también coexistir flores unisexuadas y hermafroditas (**poligamia**).

2) EL TRANSPORTE DEL POLEN

Las múltiples disposiciones de los sexos en las flores se acompañan de variados mecanismos de transporte del polen (**polinización**). Aun en las flores monoclinas, en que ambos sexos se encuentran presentes, diversos dispositivos tienden a impedir la fecundación entre elementos procedentes de la misma flor (**autogamia** o polinización directa) y a favorecerla entre elementos de distintas flores (**alogamia** o polinización cruzada).

Se ha admitido en general desde DARWIN ^{37, 38}, que la tendencia de todas las especies sería la fecundación cruzada, biológicamente superior a la autofecundación, como lo demuestra el hecho de que, muchas veces, el producto de la autogamia sea inferior al de la alogamia en altura, peso, vigor y fecundidad de la descendencia, así como en el número de semillas que se producen.

Variados mecanismos se oponen en las flores hermafroditas a la autogamia; sea en unos casos la incapacidad del polen para fecundar el elemento femenino de la misma flor o de otras flores del mismo pie (**auto-esterilidad**), sea la maduración más tem-

prana del androceo o del gineceo (**proterandria** y **proteroginia**), en que no hay coexistencia de sexos sobre la misma flor, como también la existencia de dispositivos anatómicos que la impiden (**hercogamia** y **heterostilia**).

En algunos casos sin embargo la autogamia es la regla y la fecundación se hace aun sin que la flor se abra (**cleistogamia**).

El transporte del polen de flor a flor en la alogamia se asegura por diversos vectores, casi siempre constantes para cada especie, que pueden ser: el viento (**anemofilia**), el agua (**hidrofilia**) o los animales (**zoofilia**) (1)

A) **Anemofilia.**

Son las especies que presentan esta modalidad, las que fundamentalmente interesan al alergista. Es probablemente ésta la forma más primitiva de polinización, de la que se ha derivado la zoofilia.

El polen es producido en inmensas cantidades, existiendo así probabilidad apreciable de que alcance otras flores, aun cuando no existen factores de orientación. Algunos dispositivos favorecen la diseminación por el viento; tal es la aparición de las flores antes de las hojas que se suele ver en las plantas anemófilas, como *Ulmus* ("olmos"), *Acer* ("arces"), etc., cuyo efecto es que no se produce retención de polen por las hojas. Los filamentos de los estambres son largos y movedizos, o las flores se agrupan en amentos móviles que el viento hace oscilar, etc.

Los órganos femeninos tienen también en la anemofilia algunas particularidades, tales como el gran desarrollo de los estigmas, que aumenta las probabilidades de la captación del polen, o la presencia en éstos de filamentos plumosos. En cuanto al mismo polen, está notablemente adaptado a este medio de transporte, siendo pequeño, liviano y seco.

Las plantas anemófilas se reparten en varios grupos, cuyo conocimiento es del mayor interés desde nuestro punto de vista, que DELPINO asoció en su clave de este modo:

- a) Sin estigma (Gimnospermas).
- b) Con estigma.

(1) Suelen usarse también las expresiones *anemogamia*, *hidrogamia* y *zoogamia*¹⁵⁷.

- 1) **Amentíferas:** *Corylus* ("avellanos"), *Betula* ("abedules").
- 2) **Pendulíferas:** *Acer negundo* ("arce"), *Rumex* ("lenguas de vaca").
- 3) **Longistamíneas:** Gramíneas, Ciperáceas, Juncáceas ("juncos"), *Cannabis* ("cañamo"), *Humulus* ("lúpulo"), *Mercurialis*, *Ricinus* ("tártagos"), *Plantago* ("llántenos"), *Callitriche*, *Myriophyllum*, *Hippuris*, *Litorea*.
- 4) **Explosivas:** *Urtica* ("ortigas"), *Parietaria*.
- 5) **Inmotifloras:** *Sparganium*, *Typha* ("totoras"), *Potamogeton*, *Triglochin*, muchas **Palmas**.

A esta clave, dada aquí tal como la transcribe KNUTH^{82b}, habría que agregar que la sección 1 comprende por entero los órdenes de las Fagales ("castaños", "avellanos", "encinas", "robles", "abedules", "hayas sudamericanas", etc.), Juglandales ("nogales", "pecanas") y Salicales, ("sauces", "álamos"), órdenes de gran importancia, sobre todo en el hemisferio norte de donde son originarias la mayoría de sus especies. Deben adjuntarse además los géneros de **Compuestas anemófilas**, también estudiadas por DELPINO, que constituyen el grupo más importante para la alergia en varios países: *Ambrosia*, *Artemisia*, *Xanthium*, etcétera.

HERRAIZ y MONTICELLI⁷³ enumeran los géneros de plantas anemófilas agrupándolas por familias, lo que resulta más cómodo, y citan las siguientes:

- 1) Familias de Gimnospermas.
- 2) **Casuarináceas:** *Casuarina*.
- 3) **Betuláceas:** *Betula* ("abedules") (1), *Alnus* ("alisos"), *Carpinus* ("carpes"), *Corylus* ("avellano").
- 4) **Fagáceas:** *Castanea* ("castaño"), *Fagus* ("hayas"), *Nothofagus* (hayas sudamericanas: "rauli", "coihue", "ñirre", etc.), *Quercus* ("alcornoque", "encinas", "robles").
- 5) **Juglandáceas:** *Juglans* ("nogales"), *Carya* ("pecana").
- 6) **Salicáceas:** *Salix* ("sauces"), *Populus* ("álamos").
- 7) **Moráceas:** *Morus* ("moreras"), *Maclura*, *Broussonetia*, *Chlorophora*.
- 8) **Cannabáceas:** *Cannabis* ("cañamo"), *Humulus* ("lúpulo").
- 9) **Ulmáceas:** *Ulmus* ("olmos"), *Celtis* ("talas").
- 10) **Urticáceas:** *Urtica* ("ortigas"), *Parietaria*.
- 11) **Poligonáceas:** *Rumex* ("lenguas de vaca").
- 12) **Quenopodiáceas:** *Chenopodium* ("paico macho"; "quinoa"), *Atriplex*,

(1) Los nombres vulgares agregados por nosotros entre paréntesis corresponden, en algunos casos, a todas o a varias de las especies del género, van entonces en plural; en otros, a una sola especie y se dan como ejemplo.

Be'ta ("acelga", "remolacha"), *Suaeda*, *Spinacia* ("espinaca"), *Salsola* ("cardo ruso"), *Salicornia* ("jumes"), *Allenrolfea*, *Kochia*, *Heterostachys*.

- 13) **Amarantáceas:** *Amarantus* ("yuyo colorado"; "yuyo de orín").
- 14) **Platanáceas:** *Platanus* ("plátanos").
- 15) **Euforbiáceas:** *Ricinus* ("tártagos"), *Acalypha*, *Mercurialis*.
- 16) **Compuestas:** *Artemisia*, *Ambrosia*, *Yva*, *Xanthium* ("abrojos"; "cepa caballo").
- 17) **Juncáceas:** *Juncus* ("juncos").
- 18) **Ciperáceas:** *Cyperus*, *Scirpus*.
- 19) **Gramíneas** ("pastos").
- 20) **Palmas:** *Phoenix*, *Cocos*, *Chamaerops*
- 21) **Tifáceas:** *Typha* ("totora").
- 22) Dispersas y que son excepciones en sus respectivas familias: *Myriophyllum*, *Acer* ("arces"), *Vitis* ("vides"), *Plantago* ("llantenes"), *Fraxinus* ("fresnos"), *Olea* ("olivos"), *Potamogeton*, *Triglochin*, *Callitriche*.

El estudio de la flora alérgica de cada zona debe tener muy especialmente en cuenta las familias y géneros citados, fuera de los cuales la anemofilia es excepcional.

B) Hidrofilia.

Entre las plantas acuáticas las hay anemófilas y zoófilas, pero constituye un grupo característico el de las hidrófilas, en que el transporte del polén se hace por el agua. En unos casos (hifidrogamia), (*Najas*, etc.), el polen tiene un peso específico mayor que el del agua y la fecundación se hace bajo la superficie, en otros (efidrogamia), (*Ceratophyllum*), aquel es menor y esta se realiza en la superficie. En ciertos géneros (*Vallisneria*), existen flores masculinas que se desprenden y flotan en la superficie hasta que alcanzan y fecundan a las flores femeninas, fijas al fondo por su pedúnculo.

C) Zoofilia.

Si bien la intervención de Insectos (**entomofilia**) es con mucho la más frecuente, pueden intervenir realizando el transporte otros grupos zoológicos; Moluscos (**malacofilia**), Pájaros (**ornitofilia**) o murciélagos (**quiropterofilia**).

ENTOMOFILIA.

Es la forma más frecuente de la zoofilia. El transporte es realizado por Insectos de distintos órdenes (Coleópteros, Dípteros, Himenópteros, Lepidópteros, Hemípteros, Neurópteros y Ortópteros). En algunos casos existe una adaptación precisa entre el Insecto y la flor por él fecundada,

siendo la planta incapaz de reproducirse cuando el Insecto falta (caso de la "vainilla", que fuera de su país de origen — México — debe ser fecundada artificialmente¹⁴⁾). Por esto algunas veces coincide la distribución geográfica de una planta y la del Insecto que la poliniza: *Aconitum*, un género de Ranunculácea, tiene un área análoga a *Bombus*, género de Himenópteros que lo visita. La mayoría de las veces, sin embargo, la adaptación no es tan estricta y la vección puede hacerse por muchas especies diferentes.

Las flores entomófilas dan poco polen, que raramente vuela en abundancia; son por ello de importancia secundaria para el alergista. Sin embargo, las personas que por condiciones especiales de profesión o de hábitos tienen contacto más o menos cercano con flores entomófilas pueden sensibilizarse a ellas, ya que su polen, llegado a contacto de la mucosa, se comporta como el de las plantas anemófilas.

Si se compara la entomofilia con la anemofilia pueden advertirse diferencias importantes en varios caracteres de la flor y del polen: es así que mientras las flores entomófilas tienen una corola bien desarrollada, las anemófilas la tienen muy reducida y aun ausente. Los nectarios, perfumes y colores suelen faltar en las plantas anemófilas. La cantidad de polen producido, enorme en las anemófilas, se reduce mucho en las entomófilas, ya que aquí existe un vector mejor dirigido que el viento. Las características del polen son también muy diferentes en uno y otro caso: el polen de las plantas anemófilas, como lo hemos dicho, es pequeño, de superficie lisa, y seco, mientras que el de las entomófilas, es grande, provisto de distintas estructuras en la superficie (espinas, crestas, retículos, etc.) y de mucílagos que lo adhieren al cuerpo del Insecto.

Presumiblemente la primera modalidad aparecida en el reino vegetal fué la anemofilia, que es característica de las Gimnospermas, pero, más tarde, con la extensión sobre la corteza terrestre de los Insectos, que significaron como significan todavía hoy para las plantas anemófilas, un verdadero enemigo que devora su polen nada protegido, las pequeñas transformaciones en el sentido de la mayor protección del polen y de la adaptación al transporte por Insectos debieron ser aprovechadas, pasando estos de ser enemigos a colaboradores^{15b)}. Muchas plantas anemófilas actuales, Compuestas anemófilas entre ellas, descenderían sin embargo de formas entomófilas, como parece demostrarlo la presencia en sus pólenes de espinas o estructuras que serían algo así como órganos residuales de la entomofilia.

El tamaño del polen guarda también relación con el régimen del transporte: los de plantas entomófilas son grandes (hasta 250 μ en *Mirabilis jalapa* “buenas noches”) y los anemófilos, pequeños (generalmente de 15 a 45 μ). Sin embargo, los pólenes más pequeños, como el de *Myosotis* (“no me olvides”), que tiene 2,5 micras, son también transportados por Insectos. Hay entonces una cierta gama de tamaños que corresponden a la anemofilia fuera de la que es raro encontrarla.

OTRAS FORMAS DE ZOOFILIA. — En las flores que se agrupan dejando poco espacio entre ellas (Compuestas; Aráceas) es posible el transporte del polen por Moluscos (malacofilia) que realizan pequeños caracoles (*Helix*, *Succinea*) o babosas (*Limax*), tal sucede p. ej. en algunas especies de *Chrysanthemum* en las cuales durante las lluvias la fecundación es realizada por pequeñas babosas; sin embargo no es éste el único medio de transporte y el más frecuente es el efectuado por Insectos. La malacofilia parece ser en todos los casos algo así como un sustituto de los agentes polinizantes normales, que faltan durante los largos períodos de lluvia.

En muchas plantas tropicales son los Pájaros (ornitofilia) pertenecientes a distintas familias, los que llevan el polen. En América tienen especial interés a este respecto los Troquílidos (“picaflores” y “colibríes”), que polinizan muchas especies. Como ejemplo interesante puede citarse el del género *Feijoa*, una de cuyas especies, *Feijoa sellowiana* (“guayabo del país”), alcanza en su distribución geográfica a nuestro territorio. En este género existen pétalos coloreados hacia adentro de rojo y hacia afuera de blanco, que en cierto momento se arrollan y toman al mismo tiempo un gusto dulce que atrae a Pájaros, los que, picoteando estos pétalos, hacen también el transporte de los granos de polen. Hemos visto en Montevideo realizar esta curiosa operación a *Tanagra bonariensis* (“pájaro naranjero”). Muchos otros géneros existen en los cuales la ornitofilia se halla con distintas modalidades, entre ellos *Marcgravia*, *Grevillea*, *Strelitzia* (frecuente en nuestros jardines), etc. En unos casos la ornitofilia es exclusiva, en otros coexiste con la entomofilia.

En una planta de Trinidad, *Bauhinia magalandra*, vecina a nuestra “pata de vaca” (*Bauhinia candicans*), cuyas grandes flores blancas se abren durante la noche, son murciélagos los que realizan la polinización al apoderarse de los insectos que se hallan dentro de la flor; este tipo de polinización (quiropterofilia) se encuentra también en otros géneros.

II. El polen como alérgeno

El polen de las plantas anemófilas y, ocasionalmente, el de las zoófilas, se encuentra en el aire en cantidades que dependen de muchos factores (pág. 366), y durante épocas más o menos fijas del año, dependientes de los períodos de floración de la planta productora. Es por ello el prototipo del alérgeno inhalante estacional, que da una de sus características esenciales, la periodicidad, a las afecciones respiratorias por él provocadas.

Como excepción, algunas plantas florecen durante todo el año y su polen puede encontrarse en la atmósfera todas las estaciones, cosa que sucede aquí con *Eucalyptus*. Otras veces el polen continúa en la atmósfera una vez terminada la floración, como lo hemos comprobado en *Platanus*.

Debe recordarse que la conservación del polen en el interior de las casas puede hacer que éste se halle en contacto permanente con el enfermo, cosa que sucede en el Brasil con el polen de *Typha dominguensis*, nuestra "totora"; esta planta es usada allí como material de relleno en las almohadas⁽⁹⁾ y por ese motivo provoca una polinosis perenne.

En el polvo de las habitaciones se encuentra también polen en cantidades apreciables, que conserva su actividad durante mucho tiempo⁽¹⁰⁾. Este polen puede así alcanzar una concentración elevada en el aire de la pieza cuando el polvo es removido (barrido, etc.).

Si bien el polen ejerce su acción habitualmente sobre la vía respiratoria, puede también producir dermatitis polínicas; o penetrar a la vía digestiva, ya sea en su carácter de componente habitual de las mieles o por deglución de las secreciones de la vía respiratoria, y actuar directamente sobre ella. Existiría también la posibilidad¹³⁷ de que los sueros terapéuticos obtenidos de caballos durante la primavera, fueran capaces de sensibilizar para los pólenes que éstos hayan ingerido. Se admite asimismo que los accidentes graves producidos por picaduras de abejas puedan ser debidos en algún caso a una inyección por el aguijón, de las sustancias activas del polen.

QUÍMICA DEL POLEN. — HEYL realizó numerosas investigaciones sobre los integrantes químicos del polen de *Ambrosia*, el género más importante como causante de polinosis en varios países.

Las investigaciones de este autor le permitieron aislar del polen de *Ambrosia* 27 sustancias bien definidas, entre las cuales el colorante que da

su color amarillo al polen (un flavonol) provoca reacciones positivas en enfermos sensibles. PARON¹²² estudiando el polen de varias especies desde el punto de vista de su contenido en enzimas, pudo reconocer amilasa, invertasa, catalasa y pectinasa en todas las especies estudiadas; en algunos casos encontró además de los citados, otros fermentos.

KOESSLER⁸³ encuentra que desde el punto de vista de su contenido en almidón, hay diferencia entre el polen de las Gramíneas, que lo tiene en abundancia, y el de las Compuestas, que carece de él, según lo revela fácilmente la tinción con el lugol.

Los análisis realizados hasta hoy por diversos investigadores dan resultados diferentes dependientes de la especie vegetal considerada y del método utilizado. No se ha advertido hasta ahora sin embargo, ninguna diferencia química particular entre los pólenes causantes de polinosis y los que no la causan.

Ha preocupado especialmente (1) el problema de la determinación de la naturaleza de la sustancia responsable de la polinosis y de las reacciones obtenidas por las pruebas. Hoy se admite que los posibles excitantes son varios y de distinta naturaleza, aunque evidentemente predomina la acción de sustancias similares a las proteínas, pero de molécula más pequeña (polipéptidos¹²²).

(1) Se admitió desde WOLFF-EISSNER su naturaleza proteica, criterio que fué más tarde admitido implícitamente o sostenido por otros investigadores (³²; ³³; ⁹⁵; ¹⁴⁷); a partir de los experimentos de GROVE y COCA⁸³; ^{83bis} quienes encontraron que los extractos de *Ambrosia* sometidos a la digestión trípica y a la diálisis no pierden su actividad, se realizan una serie de investigaciones que destacan la considerable resistencia de la sustancia activa frente a la acción de diversos agentes: Pepsina, jugo gástrico y diversos enzimas proteolíticos⁶; ⁸⁸; ⁹¹; ¹⁴⁵.

BLACK⁹ en 1931 y a partir de este autor otros investigadores (²⁸) lograron aislar polisacáricos que consideraron ser el agente activo del polen.

Para otros autores (⁵; ⁸⁷), la actividad reside en una sustancia de pequeño peso molecular, que pasa los ultra filtros (a prueba de proteína) y que se activa al unirse a otras sustancias (principalmente a las de molécula grande).

Otros investigadores (⁸¹; ⁹⁰; ⁹³; ¹⁴²) consideran que existen en el polen varias sustancias activas que difieren en su grado de actividad.

La creencia de que se trate de una proteína, ha sido robustecida por experiencias posteriores (³⁴) a los trabajos de GROVE y COCA. A este respecto debe hacerse notar que URBACH¹⁴⁹ partidario de esta tendencia, manifiesta que no se puede afirmar la inexistencia de proteínas en un material activo sobre la base de los métodos físico-químicos actualmente conocidos, pues la sensibilidad de éstos es mucho menor que la de los organismos alérgicos, los cuales pueden responder a cantidades de proteína de pequeñez inverosímil.

El fraccionamiento realizado por distintos procedimientos, ha dado distintas fracciones proteicas que, en su mayoría, están dotadas de antigenicidad (¹; ⁹⁴; ¹²⁸; ¹⁴³).

Los hallazgos de ROCKWELL¹²², que parecen dar luz definitiva sobre tan debatida cuestión, explican algunas de estas disparejas posiciones.

Este autor considera haber aislado un antígeno del polen de *Ambrosia*,

Debe recordarse que, cualquiera sea su naturaleza, las sustancias activas del polen son capaces de actuar en cantidades infinitamente pequeñas.

RELACIONES INMUNOLÓGICAS. — Ha merecido la atención de los investigadores el conocimiento del problema de las afinidades inmunológicas de los pólenes de diferentes especies y grupos, lo que tiene repercusión en la práctica médica, ya que el conocimiento de los grupos con semejanza inmunológica, permite interpretar correctamente ciertas reacciones observadas, reducir el número de testados a efectuar sobre cada enfermo, y puede también facilitar el tratamiento.

De la comparación de las unidades sistemáticas (1), con los grupos inmunológicos, resulta lo siguiente: 1) Las especies de cada género tienen entre sí, en ciertos casos, semejanza casi completa; en otros casos ciertas diferencias como las consignadas entre las especies de *Atriplex* (77) y entre *Ambrosia trifida* y *A. elatior* (2; 7; 65; 79; 119; 139). 2) Los distintos géneros de una misma familia pueden tener semejanza muy estrecha (**Gramíneas**), (140) o algo más alejada (**Compuestas**) (119; 155) o no mostrar relaciones como sucede generalmente entre los géneros de árboles de

determinando cuidadosamente sus propiedades, que lo muestran como un polipéptido.

Como propiedades de esta sustancia da el autor las siguientes: no es fácilmente dializable, da reacción del biuret positiva, es más estable frente a los reactivos químicos que las proteínas, no es coagulable por el calor, no es atacada por la pepsina.

Es destruida por los alcalis y por la oxidación pero no por los ácidos, tiene un peso molecular mínimo de 4453, contiene 36 grupos nitrógenos, un SH, y es capaz de combinarse con 10 moléculas de HCl, es levorotario, contiene un elevado porcentaje de arginina, histidina y lisina.

(1) Dentro del reino vegetal se admiten una serie de unidades de distinta jerarquía que en orden decreciente son: tronco (*phylum*); división (*divisio*); clase (*classis*); orden (*ordo*); familia (*familia*); género (*genus*); especie (*species*; abreviado: *sp.*).

Pueden además existir unidades intermedias (sub-clase, etc.), o que se intercalan en algunos casos (tribu). Cada especie pertenece por lo tanto a un género y éste a una familia, etc.

Para designar cada especie se utiliza un nombre formado por dos palabras latinas, o latinizadas (nomenclatura binaria), de las que la primera designa el género al que la especie pertenece y la segunda a la especie (nombre genérico y nombre específico). Se agrega al final el nombre del autor que la describió, nombre que en caso de que la especie sea después pasada a otro género, queda entre paréntesis. El nombre del autor puede suprimirse en obras no especializadas.

El nombre genérico, de mayor jerarquía, se escribe siempre con mayúscula;

una misma familia. 3) Las familias son entre sí diferentes desde este punto de vista; existen algunas excepciones como la señalada frecuentemente, de la semejanza entre las **Quenopodiáceas** y las **Amarantáceas**.

En realidad, la extensión de los grupos inmunológicos depende en alto grado de la sensibilidad de los métodos empleados para establecerlos; a las consideraciones arriba expuestas sólo puede dárseles por esto alcance clínico.

Desde un punto de vista general debe considerarse que, entre las especies con parentesco natural, existen antígenos comunes y antígenos específicos, no comunes; los antígenos comunes van siendo menos abundantes y, por lo tanto, más difícilmente revelables a medida que el parentesco va siendo más lejano, pero el alejamiento del parentesco inmunológico no se hace paralelamente a lo que correspondería a las unidades sistemáticas (cuyo establecimiento se hace fundamentalmente por caracteres morfológicos), sino que sigue líneas que le son propias en algún grado.

También es particularmente interesante el conocimiento de las relaciones inmunológicas que puedan existir entre el polen y otras partes de la planta. THOMMEN¹⁴⁶, testando con extractos de hojas, tallo, raíces y semillas de *Ambrosia* y *Phleum* a enfermos sensibles al polen de estas especies, no encuentra reacciones positivas. FARMER⁵⁰ encuentra también que no existe relación entre el polen y las semillas de los pastos. Las reacciones positivas a polen de *Platanus acerifolia* no se acompañan regularmente de reacciones positivas a los pelos de los frutos de la misma especie. (121)

el específico se escribe con minúscula, salvo los casos en que deriva de un nombre de persona o cuando es el nombre de un género, que se utiliza como específico.

Teniendo en cuenta que no es esta última una regla sino una recomendación de las reglas de nomenclatura botánica⁽¹⁸⁾, así como el criterio adoptado por numerosos autores estadounidenses, hemos prescindido en este trabajo de ella y escribimos los específicos siempre con minúscula. Tiene esto, aparte de la comodidad, la ventaja de uniformar la graffa con la de la nomenclatura zoológica, en la que se usa actualmente siempre la minúscula para los específicos.

Los nombres vulgares fuera del país de origen del trabajo, suelen ser poco útiles por variar con el idioma y también entre los distintos países del mismo idioma. Por otra parte, su utilidad en el mismo país puede ser muy reducida por designar cada nombre vulgar varias especies; es así que en nuestro país, según ROSENGURTT¹²¹, se denomina "flechilla" a 40 especies diferentes; el nombre "cola de zorro", se aplica, sólo entre las **Gramíneas**, a 11 especies diferentes pertenecientes a 7 géneros distintos. La acepción del nombre varía también en cada localidad y aun en cada estancia, tal sucede con los nombres "cañita", "pasto peludo", etc.

De todo ello se deduce la necesidad de incluir siempre en los trabajos científicos el nombre binario, de significación precisa y de extensión universal.

Para el caso de las **Quenopodiáceas** se ha encontrado ⁶⁴ en un número relativamente alto de pacientes estudiado, que las reacciones positivas al polen coinciden frecuentemente con reacciones positivas a los extractos de los alimentos procedentes de las mismas plantas: 57,4 % de reacciones positivas al polen se acompañan de reacciones positivas al alimento correspondiente y 44,8 % de reacciones positivas al alimento se acompañan de reacciones positivas al polen.

Los mismos autores consignan un hecho similar para el caso del trigo y del maíz, pero, a nuestro juicio, las cifras ofrecidas son menos convincentes que en el caso anterior.

Del conjunto de las experiencias referentes a este tema parece deducirse que no existe parentesco antigénico neto entre el polen y las otras partes de la planta, sin perjuicio de que pueda aceptarse su existencia en algún grupo particular (caso de las **Quenopodiáceas**).

III. Flora alergógena

En su acepción más extensa, la expresión flora alergógena comprendería todas las especies vegetales cuyos productos son capaces de determinar manifestaciones alérgicas. No se acostumbra usar dicha expresión en forma tan amplia que incluiría, por ejemplo, las plantas productoras de alimentos o de fibras vegetales usadas en el vestido o en la habitación humana; en la práctica se le restringe a tres grupos fundamentales de agentes.

- a) plantas productoras de polen alergógeno.
- b) plantas causantes de dermatosis por contacto.
- c) hongos alergógenos por vía inhalante.

En las páginas que siguen nos ocuparemos exclusivamente de las plantas productoras de polen alergógeno y de las características de este polen que interesan al médico.

Si bien las especies de **Fanerógamas** presentes en cada país son muy numerosas — unas 3000 en el Uruguay, — se puede en general por medio de estudios botánicos precisar con cierta aproximación las posibles especies culpables y eliminar como responsables de polinosis, por lo menos importantes, una gran cantidad de especies.

Estos estudios deben realizarse detenidamente en cada país, ya que la polinosis es problema sobre todo regional; en ellos deben ser especialmente considerados ciertos aspectos que la botánica pura suele no tomar especialmente en cuenta (fijación exacta del período de floración; conocimiento de la abundancia de cada especie; tipo de polinización; abundancia de polen producido, etcétera).

1) LAS LEYES DE THOMMEN

THOMMEN ¹⁴⁶ bis, en 1930, formula sus ahora clásicos “postulados” (1), que, circunscribiendo los grupos entre los cuales deben buscarse las plantas culpables de polinosis endémica o epidémica, han facilitado la investigación de la flora alergógena de los países en que ella era desconocida, especialmente en los de la América del Sur. Estos “postulados” son los siguientes:

1) EL PÓLEN DEBE CONTENER UN EXCITANTE DE POLINOSIS

Existen en efecto ciertos pólenes que, aun llegando en grandes cantidades a la mucosa respiratoria, son muy raramente capaces de determinar polinosis. El ejemplo dado por THOMMEN a este respecto es el de *Pinus* que, a pesar de producir grandes can-

(1) THOMMEN usó la expresión “postulate”; en las obras en español que se refieren a sus trabajos se habla corrientemente de los “Postulados de Thommen”. Preferimos la expresión “leyes” en atención a las siguientes consideraciones:

1º Los cinco “puntos” establecidos por THOMMEN no son en realidad postulados, puesto que ellos son la expresión de **inducciones** (comprobación de ciertos hechos y extensión a posibles hechos de la misma clase) basadas en la experiencia del autor citado; constituyen una síntesis de numerosas observaciones individuales en las que pudo reconocer relaciones establecidas entre ciertas características de las plantas productoras de polen y la aptitud para provocar polinosis.

2º La expresión **postulado**, en cambio, corresponde a una proposición no evidente por sí misma, cuya verdad se admite sin pruebas, como constituyendo un principio de un sistema deductivo: también proposición que ha de aceptarse necesariamente porque así lo reclama, o surge ligado a, algo cuya verdad es incuestionable. En ambos casos corresponde a principios del razonamiento, que conciernen a la teoría de la certidumbre, y que no surgen de la experiencia. (Ver LALANDE ⁸⁴).

3º Las **leyes biológicas** en sentido lato, son las reglas empíricas que describen una serie de hechos análogos (ROMERO y PUCCIARELLI ¹²¹). En el caso presente, se trata de **leyes biológicas funcionales**, que expresan una relación recíproca entre grupos de hechos, no expresable matemáticamente.

En resumen: Los llamados “Postulados de Thommen” son **leyes biológicas funcionales** a las que su autor dió forma de condiciones.

tidades de polen anemófilo, que inunda la atmósfera de ciertos lugares, no origina polinosis.

No debe darse a esta ley un alcance absoluto; precisamente para el caso de *Pinus* existe la observación de ROWE¹³⁰ que establece la capacidad de suscitar síntomas por parte de dicho polen. Es probable que no exista ningún polen totalmente incapaz de producir polinosis por carencia absoluta de excitante; esto no invalida la primera ley, la cual debe ser interpretada, desde un punto de vista práctico, como una distinción entre tipos extremos de poder excitante.

Por un lado hay pólenes de gran alergenicidad, como los de *Ambrosia* y **Quenopodiáceas**, y por otro pólenes que, aun siendo muy abundantes, no llegan casi nunca a sensibilizar; en este caso, aparte del polen de *Pinus* ya citado, estarían los de todas las Coníferas, que siendo muy abundantes son poco alergógenos. Los pólenes de **Ciperáceas** serían también incapaces de causar polinosis.

Plantea un problema interesante el hallazgo hecho por OLIVEIRA LIMA y colaboradores en el Brasil, de que, aun habiendo en la atmósfera polen de **Gramíneas** (alergógeno en otros países), en cantidad presumiblemente suficiente, como para causar polinosis, la alergia polínica no existe allí. Esto podría llevar a pensar en posibles variaciones del poder excitante del polen de una especie determinada, como resultado de modificaciones cuantitativas o cualitativas de su composición química, dependiente de factores ambientales (1). Esta idea tendría apoyo en las numerosas investigaciones realizadas acerca de la riqueza en alcaloides y glucósidos de diversas plantas medicinales, que han demostrado, en algunos casos, la variación química de la especie en relación con las características del suelo. Respecto al polen, sin embargo, diversos investigadores refieren no encontrar variación entre los pólenes de una misma especie o de un mismo grupo, aun cuando hayan sido obtenidos en lugares separados por grandes distancias.

2) EL POLEN DEBE SER ANEMÓFILO

Se eliminan por esta ley como causantes frecuentes las plantas en que hay autogamia o las de fecundación cruzada no anemófilas, quedando sólo las contenidas en las claves clásicas como

(1) Podrían ofrecerse otras explicaciones plausibles: 1) en primer lugar la incidencia promedial de polen en la atmósfera puede ser en realidad insuficiente para provocar polinosis frecuente, no siendo ello debidamente reconocido por falta de objetividad, sensibilidad o precisión de los métodos de recuento polínico (pág. 363); 2) características regionales o raciales de la población, pueden comportar un aumento de resistencia a la alergización (pág. 332).

la citada de DELPINO (pág. 318). Las flores de jardín, que son generalmente seleccionadas por la belleza de sus corolas, carácter que, como ya dijimos, es propio de las especies zoófilas, también quedan eliminadas.

Sin embargo la polinosis por plantas entomófilas puede existir en forma esporádica y ella se produce en los casos en que el contacto con la flor es muy íntimo (jardineros, floristas, amantes de las flores; plantas muy próximas a la casa, ramos de flores en las habitaciones, etc.).¹²⁹

Hemos visto en efecto sobre nuestras láminas colocadas en jardines, abundantes granos de *Canna* ("achira") que alcanzan un diámetro de 80 micras y son netamente entomófilos. Las plantas productoras distaban unos 40 ó 50 metros de las láminas.

3) EL POLEN DEBE SER PRODUCIDO EN CANTIDADES SUFICIENTEMENTE GRANDES

Entre las plantas anemófilas suele haber grandes diferencias en las cantidades de polen producidas. Si bien éstas son siempre mayores que en las entomófilas, existen diferencias llamativas aun en especies del mismo género.

Es así que mientras la mayoría de especies del género *Stipa* ("flechillas") no producen polen en cantidades apreciables, una especie *S. brachychaeta*, ha sido referida⁽⁷⁸⁾ como muy polinizadora.

Comparativamente a *Ambrosia trifida*, causante muy frecuente de polinosis en E. Unidos, nuestras especies producen de 25 a 50 % menos.

Debe advertirse sin embargo que en algunos casos, aun cuando cada planta no produzca polen en mucha cantidad, la frecuencia de la especie puede determinar la abundancia de su polen en la atmósfera.

4) EL POLEN DEBE SER SUFICIENTEMENTE LIVIANO COMO PARA SER LLEVADO A DISTANCIAS CONSIDERABLES

Se ha hecho notar por varios autores, la gran distancia a que el polen anemófilo de ciertas especies, puede llegar: ERDTMAN⁴⁰ encontró polen en la atmósfera prácticamente durante toda la travesía del Atlántico. Se sabe que el polen de *Ambrosia* cruza en su vuelo la región de los grandes lagos⁽⁷⁹⁾.

En nuestra experiencia personal (¹³³) hemos recogido con cierta regularidad, polen sobre las aguas del Río de la Plata, a alguna distancia de la costa (20 kilómetros).

No debe exagerarse sin embargo el papel de los pólenes que provienen de grandes distancias y debe tenerse muy en cuenta la decisiva influencia que puede ejercer aun una planta aislada sobre la atmósfera de los alrededores, como lo consignamos más adelante respecto al análisis del contenido del aire.

La distancia a que el polen es llevado depende de su tamaño y de su peso y es especialmente favorecida en algunos casos por órganos de vuelo, como los de *Pinus*.

En términos generales los pólenes culpables frecuentes de polinosis tienen menos de 40 micras.

El cuadro ilustra sobre el diámetro de los granos de polen de algunas especies que se hallan en el país:

<i>Chenopodium album</i> ("paico macho")	20 μ
<i>Erigeron canadensis</i> ("yerba carnífera")	16 \times 25 μ
<i>Fraxinus americana</i> ("fresno")	24 μ
<i>Poa annua</i> ("pasto de invierno")	25 μ
<i>Cynodon dactylon</i> ("pata de perdiz")	26 μ
<i>Rumex crispus</i> ("lengua de vaca")	26 μ
<i>Juglans nigra</i> ("nogal negro")	33 μ
<i>Phleum pratense</i> ("cola de zorro")	40 μ
<i>Triticum vulgare</i> ("trigo")	52 μ
<i>Secale cereale</i> ("centeno")	54 μ
<i>Zea mays</i> ("maíz")	88 μ

El polen de *Zea mays*, además de ser grande tiene un peso específico mucho mayor que el resto de los pólenes y vuela por eso muy poco. El de *Ambrosia* en cambio tiene un peso específico muy reducido y es de los que más vuela.

5) LA PLANTA PRODUCTORA DE POLEN DEBE TENER DISTRIBUCIÓN AMPLIA Y SER ABUNDANTE

Esta ley debe ser tenida muy especialmente en cuenta cuando se trata de valorar la significación en un lugar determinado, de una especie que es en otros países causante habitual de polino-

sis; casos en los que “a priori” se tiende a sobreestimar el significado que puedan tener algunos ejemplares aislados; así, p. ej. el género *Quercus*, (“robles”), presente en quintas de Montevideo, no podrá tener aquí ni remotamente la importancia que tiene en la América del Norte, lugar de origen de muchas de sus especies y donde es muy abundante.

La primera ley de Thommen se refiere por lo tanto a una característica intrínseca del polen, las otras cuatro a los factores que condicionan su capacidad de llegar a contacto de las personas en cantidad suficiente para sensibilizar. Todas ellas se podrían resumir diciendo simplemente que será culpable de polinosis endémica o epidémica, todo polen abundante en el aire y que contenga excitante.

El factor humano: corolario de VAUGHAN

VAUGHAN¹⁵¹ establece que, aun cumpliendo las cinco leyes de Thommen, un polen dado no causa polinosis endémica o epidémica a menos que la comunidad expuesta contenga individuos susceptibles a la alergia.

Es sabido que los indios norteamericanos rara vez sufren polinosis. En el Brasil el polen de Gramíneas se encuentra en la atmósfera en cantidades bastante elevadas, pese a lo cual sólo se ha encontrado entre 4000 enfermos examinados, un caso único de manifestaciones clínicas de sensibilidad a Gramíneas, en una española que había iniciado su rinitis y asma en España y que continuaba en el Brasil sus síntomas. (80; 102).

Una de las explicaciones que pueden admitirse como posibles para la interpretación de estos hechos es la de que existiría una especial falta de disposición del pueblo brasileño para contraerla.

2) PLANTAS RESPONSABLES DE POLINOSIS

Es ya clásico dividir las plantas para el estudio de su significado alergógeno en tres grupos: los árboles, los pastos y las malezas. Si bien estos grupos o por lo menos el primero y el último, son desde el punto de vista taxonómico muy artificiales, esta división resulta cómoda en la práctica ya que cada uno tiene cierta unidad, en lo que se refiere a su aspecto exterior, a su distribución y a sus períodos de floración; es por ello que la adoptamos

en las siguientes referencias; agregamos un cuarto grupo que comprende las plantas cultivadas en las tierras de labor.

Enumeramos aquí las especies y grupos que nos han llamado la atención, sea por la presencia de sus pólenes en la atmósfera, por haber tenido oportunidad de encontrar reacciones positivas a sus extractos en número algo elevado, o por haberse señalado como causantes de polinosis en países vecinos.

A) Árboles

En la flora arbórea pueden distinguirse dos elementos fundamentales desde nuestro punto de vista: los árboles indígenas y los exóticos. Si bien sobre las especies exóticas existen los antecedentes que respecto a su importancia da la bibliografía extranjera, el diferente grado en que éstas cumplen las leyes de Thommen en las zonas que habitan, hace que sea casi tan particular a cada región lo referente a las especies exóticas como lo referente a las indígenas.

a) ÁRBOLES EXÓTICOS

Consideramos separadamente: α) árboles de las calles y carreteras; β) árboles de los jardines, quintas y paseos públicos; γ) bosques artificiales; δ) árboles frutales. (1).

Esta división, aunque artificial, está justificada por conveniencias prácticas, por lo menos para el caso de nuestro país.

a) ÁRBOLES DE LAS CALLES Y CARRETERAS

Los árboles más representados, por orden aproximado de frecuencia son los siguientes: plátanos, paraísos, arces, fresnos, tipas, olmos, nogales, jacarandáes y castaños de Indias, entre los cuales son anemófilos los plátanos, los arces, los fresnos, los olmos y los nogales. (2)

Los plátanos. — *Platanus acerifolia* es el árbol más abundante de nuestras calles y a él se le atribuyen ordinariamente las conjuntivitis y corizas alérgicos de principios de la primavera. Es probablemente un híbrido entre *P. orientalis* y *P. occidenta-*

(1) El criterio seguido para distribuir los diversos árboles ha sido el de citarlos en el grupo en que presentan abundancia máxima y mayor interés para el alergista.

(2) En la enumeración de las especies se ha prescindido aquí del orden natural y se las refiere por orden aproximado de frecuencia.

lis (78) o, más posiblemente, una mutación aparecida en el cultivo de uno de ellos.

En las proximidades de los plátanos, las láminas expuestas recogen una serie de elementos todos los cuáles tienen interés. Aparte del poien, que es producido en gran cantidad, se despren-

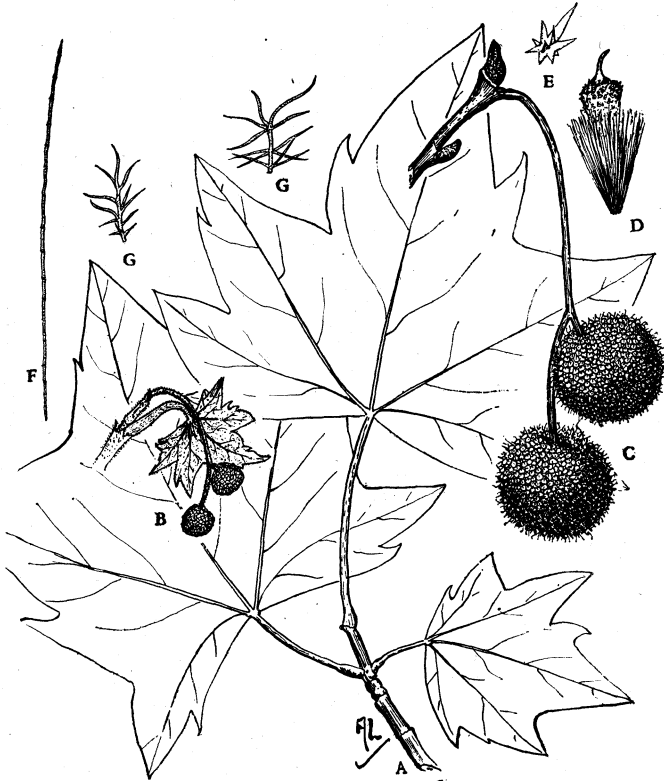


FIG. 2.

Platanus acerifolia ("plátano"). — A) ramilla con hojas desarrolladas. B) ramilla con inflorescencia masculina y hoja nueva. C) cabezuelas de frutos. D) fruto (aumentado). E) pelo estrellado del fruto (aumentado). F) pelo articulado del fruto (aumentado). G) pelos ramificados de las hojas nuevas (aumentados).

den de las hojas y de los frutos, distintos tipos de pelos rígidos, capaces de originar trastornos a las personas expuestas a ellos. Las hojas jóvenes durante su desarrollo desprenden pelillos ramificados que son liberados en gran abundancia. Los frutos sueltan asimismo muchos pelos articulados y pelos estrellados (fig. 2).

que tapizan las calles arboladas durante la primavera y principio del verano.

Resulta difícil discernir la intervención que pueda corresponder a cada uno de estos elementos en la producción de molestias, dado que sus efectos aparecen intrincados: en primer lugar, porque el comienzo de la polinación, que se produce en Montevideo de la primera a la tercera semana de setiembre, coincide frecuentemente con el desprendimiento de los pelos estrellados y articulados de los frutos (formados el año anterior, y que han pasado el invierno sin desintegrarse) y es seguido también muy pronto por el comienzo del desprendimiento de los pelos foliares; en segundo lugar, es difícil establecer diferencias netas entre las manifestaciones específicas producidas por el polen y las inespecíficas, producidas por la acción mecánica de los pelos. Hemos encontrado por otra parte, en algunos casos, reacciones positivas al extracto de estos pelos que sugerirían su capacidad para actuar también específicamente ¹²¹.

BOZZOLA, BAGIGALUPPI y PARODI ¹⁷, encuentran que *P. acerifolia* es en B. Aires causante de la mayoría de las molestias estacionales presentadas por las personas que viven en las calles arboladas; estas molestias afectan, según el autor, a un 19,14 % de las personas interrogadas (557 sobre 2,909) y son debidas en parte a acciones específicas polínicas y en parte a acciones no específicas, probablemente con predominio de estas últimas.

HERRAIZ y MONTICELLI ¹⁸, encuentran entre polinósicos de B. Aires, un 36,4 % de reacciones positivas a las pruebas de escarificación con esta especie, y en Mendoza 87,5 %. El porcentaje hallado por CASTEX, RUIZ MORENO y SOLARI ²⁷ es 0,6 % al testado intradérmico realizados sobre enfermos de B. Aires (1).

En Montevideo, el testado intradérmico con extracto de polen, determina un 16,7-% de reacciones positivas (2).

(1) Debe advertirse con carácter general, que los porcentajes ofrecidos por los distintos autores, suelen diferir notablemente para una misma localidad y para un polen dado, lo que se explica por los distintos métodos de preparación y normalización de extractos, por el tipo de prueba cutánea empleado, y especialmente por los diferentes criterios personales de apreciación de la positividad límite (umbral de positividad), así como por el material humano, de variada naturaleza, que es objeto de la indagación estadística y cuyos caracteres no siempre pueden definirse con exactitud.

(2) La población examinada estaba integrada por sujetos que consultaron por afecciones o síntomas diversos, y en cuyo caso el médico general (o especialista no alergista) creyó conveniente la realización de pruebas cutáneas. Otros porcentajes de nuestras observaciones (¹²¹), citadas en las páginas siguientes, corresponden al mismo material estadístico. Se usó en todos los casos la prueba intradérmica.

RECARTE ¹²⁰bis ha registrado un caso de polinosis con sintomatología típica, por polen de *P. acerifolia*, en un enfermo sensible solamente a esta especie.

En Santiago de Chile, los plátanos (*¿Platanus orientalis?*) que alcanzan gran altura y son abundantes en las calles de la ciudad, producen polinosis con cierta frecuencia ¹⁰; ⁴⁰.

Los arces. — El género *Acer*, oriundo del hemisferio norte,



FIG. 3.

Acer negundo ("arce"). — A) ramilla femenina con hojas y frutos. B) ramilla masculina con estambres.

donde es causante importante de polinosis, se encuentra representado aquí por varias especies que florecen desde la mitad de Agosto (*A. dasycarpum*, *A. pseudoplatanus*, *A. platanoides*, *A.*

campestris y *A. negundo*) entre los cuales solo *A. negundo* (que es dicico), es anemófilo, siendo el resto primariamente entomófilos.

En la ciudad de B. Aires se han obtenido los siguientes porcentajes de reacciones positivas: 5,7 % ⁽¹⁰⁾, con *A. negundo*: 1 % ⁽²⁷⁾ con *Acer* sp.; 31,6 % ⁽⁷³⁾ con *A. negundo*. Entre nosotros se ha obtenido con el polen de *A. negundo*, 8,7 % de reacciones positivas y 1,3 % con el de *A. pseudoplatanus* ⁽¹²¹⁾.

Los fresnos. — *Fraxinus*, [junto con *Olea*, (pág. 357) únicos géneros anemófilos entre las **Oleáceas**], cuyas especies son originarias en su mayoría de la zona templada del norte, está representado aquí por cuatro especies: *F. viridis*, *F. ornus*, *F. excelsior* y *F. americana*, abundantes en las calles y carreteras de Montevideo, y que dan polen a la atmósfera.

En B. Aires se han obtenido 2,3 % ⁽¹⁰⁾ (con polen de *F. excelsior*) y 23,8 % ⁽⁷³⁾ (con polen de *F. ornus*), de reacciones positivas.

Los olmos. — Del género *Ulmus*, se plantan aquí, dos especies: *U. campestris* y *U. americana*, que florecen muy temprano, en agosto, antes de que broten las hojas. Hemos encontrado su polen en la atmósfera del barrio Atahualpa (Montevideo) en cantidad bastante grande (hasta 90 granos por cm.²). En Nueva York son sus especies consideradas como de segunda importancia ⁽¹⁴⁶⁾. Hemos obtenido 16,2 % ⁽¹²¹⁾ de reacciones positivas con *U. americana*. (1)

Los nogales. — *Juglans nigra*, es la especie de nuestras calles. Hemos encontrado el polen de *Juglans* en pequeña cantidad en la atmósfera.

En B. Aires se han obtenido los siguientes porcentajes de reacciones positivas: 0,57 % ⁽¹⁰⁾ (con *J. nigra*); 0,0 % ⁽²⁷⁾ (con *Juglans* sp.); 31,4 % ⁽⁷³⁾ (con *J. australis*).

En Montevideo, con *J. nigra*, hemos obtenido ¹²¹ 4 % de positivas.

Árboles no anemófilos de las calles. — *Melia azedarach* ("paraíso") y *Tipuana tipu* ("tipa") son entomófilos; *Aesculus carnea*

(1) Véase pág. 335, Nota 2.

y *Aesculus hippocastanum* ("castaños de Indias"), son fundamentalmente entomófilos; *Jacaranda acutifolia* ("jacarandá") es entomófilo y ornitófilo.

β) ARBOLES DE JARDINES, QUINTAS Y PASEOS PÚBLICOS

Se encuentran en grande o relativa abundancia, muchas especies, de las cuales varias son anemófilas. También hay en las quintas algunas de las especies ya descritas para las calles.

Además de las Coníferas pueden considerarse aquí las palmeras, los álamos, los sauces, las casuarinas, los robles y las moreras, todos anemófilos; las acacias y los ligustros presentan cierto grado de anemofilia. (1)

Las coníferas. — Se encuentran plantadas en el país especies pertenecientes a 20 géneros (2) del grupo de las Coníferas entre los cuales sólo *Cupressus* y *Pinus* son muy abundantes.

Cupressus junto con *Thuja* (menos frecuente y de polen indistinguible), polina sobre todo durante los meses de agosto y setiembre llegando a 47 por cm.² la máxima concentración de polen atribuible a este género que hayamos registrado. Se encuentran aquí varias especies y variedades. (3)

Pinus (4) se encuentra plantado abundantemente en toda la franja costera del Este de la República, siendo *Pinus pinaster* ("pino marítimo") la especie más abundante.

Se admite que las Coníferas tienen escasa alergenicidad (5). Lllaman la atención, con todo, los porcentajes relativamente elevados de reacciones cutáneas positivas obtenidas por algunos clínicos del Río de la Plata.

(1) *Ailanthus*, de polinización mixta también puede interesar ¹¹.

(2) LOMBARDO ⁸³ señala como plantados en el país, los géneros *Podocarpus*, *Cephalotaxus*, *Taxus* ("tejos"), *Agathis*, *Araucaria*, *Picea*, *Abies* ("abetos"), *Pinus* ("pinos"), *Cedrus* ("cedros"), *Sequoia*, *Cryptomeria*, *Taxodium* ("ciprés calvo"), *Callitris*, *Tetraclinis*, *Thuja* ("tuyas"), *Thujopsis*, *Libocedrus* ("tuyas"), *Cupressus* ("cipreses"), *Chamaecyparis* ("cipreses") y *Juniperus* ("enebros").

(3) Según LOMBARDO ⁸³, *Cupressus funebris*, *C. lusitanica*, *C. macrocarpa*, *C. macrocarpa* v. *Jambertiana*, *C. sempervirens*, *C. sempervirens* v. *stricta* y *C. torulosa*.

(4) Las especies abundantes son ⁸³: *P. canariensis*, *P. halepensis*, *P. mughus*, var *pumilio*, *P. nepalensis*, *P. pinaster*, *P. pinea*, *P. radiata*, *P. strobus*.

(5) *Juniperus sabinoides*, Conífera que por excepción en su grupo, es muy alergógena, no existe en el Uruguay.

PRUEBAS CUTÁNEAS CON POLEN DE CONÍFERAS EN BUENOS AIRES

PORCENTAJE DE POSITIVAS

AUTOR	Araucaria	Cedrus	Cephalotaxus	Cryptomeria	Cupressus	Juniperus	Pinus	Podocarpus	Sequoia
BOZZOLA (a) Prueba intradérmica					0.57	0.86			
CASTEX y col. (b) Pruebas intradérmicas.	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0			0.83	
HEBRAIZ y col. (c) P. de escarificación	5,2 12,5						5,8 0,0	18,6 26,6	

- a) en 350 enfermos polínicos diagnosticados.
 b) en 300 alérgicos.
 c) de *Araucaria*, *Pinus* y *Podocarpus* fueron probadas dos especies.

Se ha citado en nuestro país un caso de asma por el polen de *Thuja*. (GRAÑA y RECARTE⁵⁹).

Las palmeras. — De las que existen plantadas algunas especies exóticas pertenecientes sobre todo a los géneros *Phoenix*, *Chamaerops*, *Washingtonia* y *Trachycarpus*, dan polen a la atmósfera de Montevideo.

Phoenix canariensis y *Chamaerops humilis* dan en Buenos Aires a la escarificación un porcentaje aproximado a 30 % y 26,8 %, respectivamente, de reacciones positivas⁽⁷⁸⁾.

Dos especies indígenas: *Arecastrum romanzoffianum* y *Butia capitata*, están abundantemente plantadas en Montevideo.

Arecastrum produjo en B. Aires, 0,33 %⁽⁸⁷⁾ y 9.5 %⁽⁷⁸⁾ de reacciones positivas.

Los álamos y los sauces. — El polen de *Populus* ("álamos") de importancia en otros países, no lo hemos encontrado en la atmósfera de Montevideo, donde el género es bastante frecuente y está representado por varias especies.

Su género vecino, *Salix* ("sauces"), está representado por tres especies exóticas: *S. babylonica*, *S. fragilis* y *S. triandra*.

Salix babylonica ("sauce llorón") es la especie exótica de este género más abundante en el país; todos los ejemplares son femeninos ya que se ha propagado por estaca a partir posiblemente de unos pocos pies primitivos hembras, por lo cual no tiene interés para el alergista, cosa que sucede también en la Argentina. En cuanto a *S. triandra*, especie frecuente en la campaña, podría tener allí interés.

Ambos géneros pertenecientes a la familia de las **Salicáceas** muestran un grado muy diferente de adaptación a la anemofilia: mientras *Populus* es francamente anemófilo, *Salix* es más bien entomófilo y sus amentos atraen gran número de insectos.

En B. Aires se han publicado los siguientes porcentajes de reacciones positivas: 0.57 % para *Populus* y también para *Salix* ⁽¹⁸⁾; 12,5 % para *P. carolinensis* ⁽⁷³⁾; en Mendocza, 62 % ⁽⁷³⁾ para esta misma especie. En Montevideo hemos encontrado ⁽¹²¹⁾ 12,7 % para *S. humboldtiana*; y 5,9 % para *Populus* sp.

Las casuarinas. — El género *Casuarina*, del que existen aquí varias especies que florecen en invierno y verano, ha sido referido como culpable de polinosis en Miami ⁽¹²¹⁾.

Los robles. — El género *Quercus* es poco abundante en Montevideo; no hemos encontrado su polen en la atmósfera.

Las moreras. — *Morus alba* y *Morus nigra* dan abundante polen que se suele encontrar en las láminas. En B. Aires, los porcentajes de reacciones positivas han sido: 0.86 % ¹⁹, con polen de *M. alba*; 19 % ⁷³ con *Morus* spp. En Montevideo: 9,5 % ¹²¹ con *M. alba*.

Las acacias. — *Acacia* es un género de especies entomófilas y ornitófilas; secundariamente es sin embargo anemófilo y su polen, completamente característico, se suele encontrar en pequeñas cantidades sobre las láminas expuestas. Se hace frecuente uso de sus ramos en las habitaciones durante la época de su floración (sobre todo, julio y agosto) (1).

Se ha referido ¹³³ sensibilidad a especies de este género en la Argentina. El testado intradérmico practicado con *A. baileyana* y con las variedades *mollis* y *dealbata* de *A. decurrens*, da 6,5 % de reacciones positivas en Montevideo ¹²¹.

(1) Las especies más plantadas en Montevideo, son según HELGUERA ⁶⁰; *Acacia armata*, *A. melanoxylon*, *A. retinodes*, *A. cyanophylla*, *A. pycnantha*, *A. podalyriaefolia*, *A. longifolia*, *A. baileyana*, *A. decurrens* v. *mollis* y *A. decurrens* v. *dealbata*.

Los ligustros. — Las especies de *Ligustrum* ("ligustros"), son muy usadas, junto con las Myoporáceas del género *Myoporum* ("transparentes") como plantas para setos vivos. Hemos acusado su polen en la atmósfera de Montevideo varias veces; se le ha encontrado aunque en muy pequeña cantidad, en la atmósfera de la ciudad de México¹³⁵. Todas las especies de este género son en realidad entomófilas, pero pueden interesar por su proximidad a las casas cuando, por no realizarse la poda, los árboles llegan a florecer.

γ) BOSQUES ARTIFICIALES

Están constituídos casi exclusivamente por pinos y eucaliptus. Los primeros forman extensos bosques a lo largo de la franja costera, principalmente al Este de Montevideo. El género *Pinus* ha sido tratado junto con las demás Coníferas, en páginas anteriores.

En contraposición a la desigual distribución de los pinos, que están acantonados sobre la costa marina, los eucaliptus más numerosos aún, han sido plantados abundantemente en todos los departamentos de la República y sus bosques se extienden cada vez más.

Dada la gran abundancia de las especies del género *Eucalyptus*, cabe plantearse si, a pesar de ser éste fundamentalmente entomófilo, no podría tener alguna importancia en la causación de polinosis.

En Florida (EE. UU.) se ha atribuido a su polen apreciable actividad alérgica⁸². En Chile BLANC VIVANCO¹⁰ encuentra entre 15 polinósicos 11 sensibles a *Eucalyptus*. Para URBACH¹⁴⁰ es de importancia secundaria.

En nuestra experiencia lo hemos encontrado bastante frecuentemente en la atmósfera y en relativa abundancia, habiendo obtenido al testado practicado con el extracto del polen impuro de anteras que nos dieron las flores de *E. tereticornis*, un 10,8 % de reacciones intradérmicas positivas¹²¹.

A la escarificación los enfermos de B. Aires dan con *E. rostrata*, 23,8 %⁷³, positivas, mientras que otros autores, al testado intradérmico, encuentran sólo 0,57 %¹⁰ (*E. globulus*) y 0,3 % (*E. spp.*)²⁷.

Las especies de este género que se encuentra en el Uruguay pasan las 80, siendo *E. globulus*, *E. tereticornis*, *E. rostrata* y *E. robusta*, las más frecuentes. El hecho de que algunas de estas numerosas especies florezcan aquí durante todo el año, así como la diversidad de períodos de otras especies, hace que el polen del género se encuentre durante todo el año en la atmósfera.

d) ÁRBOLES FRUTALES

Los más comunes en nuestro país, tienen poca importancia como causantes de polinosis. Las especies de *Citrus* (naranjos, limoneros, etc.) abundan en determinadas zonas de los departamentos de Salto y Cerro Largo y podrían, a pesar de no ser anemófilos, tener un cierto interés local.

De los numerosos géneros de la familia Rosáceas, (la más rica en árboles frutales), los más abundantemente plantados en el país son especies de *Prunus* (durazneros, ciruelos, damascos), *Pirus* (perales), *Malus* (manzanos) y *Cydonia* (membrilleros).

Son todos entomófilos, a pesar de lo cual pueden ocasionar coriza, no sólo por su polen (en muy raros casos de exposición muy densa y próxima) sino también por las escamillas desprendidas de los frutos¹⁵⁹.

b) ÁRBOLES Y ARBUSTOS INDÍGENAS

No existen en el Uruguay diferencias notables entre la flora arbórea indígena de las distintas zonas, lo que se explica por la pequeñez y relativa homogeneidad del territorio.

Siguiendo a CHEBATAROFF (1) pueden con todo distinguirse tres zonas ostensiblemente relacionadas con formaciones características de los países vecinos.

a) Hacia la costa del Río Uruguay (2) se advierte la influencia de la formación mesopotámica argentina.

(1) Comunicación personal.

(2) Como especies arbóreas o arbustivas características de las orillas fluviales de esta zona CHEBATAROFF enumera entre otras: *Terminalia australis* ("palo amarillo"), *Inga uruguayensis* ("inga"), *Nectandra membranacea* ("laurel blanco"), *Sapium longifolium* ("curupí"), *Eugenia opaca* ("guayabo blanco"), *Combretum leprosum* ("flor de cepillos"), *Acacia bonariensis* ("ña-pindá"), *Calliandra bicolor* ("flor de seda"), *Enterolobium contortisiliquum* ("timbó"), *Lonchocarpus nitidus* ("lapacho"), *Poecilanthe parviflora* ("lapachillo"), *Ruprechtia polystachya* ("viraró"), *Eugenia uniflora* ("pitanga"), etcétera.

En arenales es típico *Eugenia myrcianthes* ("ubajay"). El borde externo de los montes, compuesto por especies generalmente espinosas, comprende: *Prosopis algarrobilla* ("algarrobo"), *Prosopis* sp ("ñandubay"), *Prosopis nigra* ("algarrobo negro"), *Gourliea decorticans* ("chafñar"), *Grabowskia duplicata* ("sombra de toro" del litoral), *Acanthosyrus spinescens* ("quebrachillo"), *Aspidosperma quebracho-blanco* ("quebracho blanco"), *Celtis* sp (una especie de "tala crespo"), la Palma *Trithrinax campestris* y los arbustos *Castela tweediei* y *Berberis ruscifolia*.

β) El centro y sur del país tienen vegetación pampeana a la que se agregan numerosos árboles y arbustos. (1)

γ) Al nordeste, se advierte la influencia de la vegetación subtropical del Brasil meridional. (2)

Para LEGRAND (3) la influencia de la vegetación del Brasil meridional sería predominante en toda la región comprendida al norte del Río Negro (4) y a lo largo del monte de galería del río Uruguay.

Deben agregarse a las zonas mencionadas los palmares de *Butia capitata* existentes en el Departamento de Rocha.

La importancia de las especies arbóreas indígenas es muy escasa, pues en su casi totalidad no son anemófilas.

Entre las provistas de algún interés pueden citarse las pertenecientes al género *Prosopis* ("algarrobos").¹⁵¹

Acacia farnesiana ("espinillo"), por su abundancia y por ser algo anemófilo, puede interesar.

Ruprechtia salicifolia ("iviraró") ha sido indicado por GONZÁLEZ y LOMBARDO⁵¹ como de polinación abundante. *Salix humboldtiana* ("sauce criollo")

(1) CHEBATAROFF cita como dominantes: *Salix humboldtiana* ("sauce criollo"), *Pouteria nerifolia* ("mataojo"), *Cephalanthus glabratus* ("sarandí colorado"), *Phyllanthus sellowianus* ("sarandí blanco"), *Eugenia glaucescens* ("murta"), *Blepharocalyx tweediei* ("arrayán"), *Schinus polygamus* ("molle"), *Scutia buxifolia* ("coronillo"), *Ocotea acutifolia* ("laurel del país"), *Allophylus edulis* ("chal-chal"), *Erythrina crista-galli* ("ceibo"), y, hacia el borde externo de los bosquecillos, *Celtis spinosa* ("tala"), *Acacia farnesiana* ("espinillo"), *Berberis laurina* ("espino amarillo") y *Cassia corymbosa* ("rama negra"). Si bien estas especies aparecen en las otras zonas del país, suelen no ser entonces como aquí las dominantes.

(2) Los árboles y arbustos más comunes de las orillas fluviales son en esta zona de acuerdo a CHEBATAROFF: *Lithraea molleoides* ("aruera"), *Luehea divaricata* ("Francisco Alvarez"), *Sebastiania brasiliensis* ("blanquillo"), *Sebastiania schottiana* ("sarandí negro"), *Ruprechtia salicifolia* ("viraró"), *Calliandra tweediei* ("plumerillo"), *Arecastrum romanzoffianum* ("palma chirivá"), *Erythroxylum ovatum* ("coca del país"), *Eugenia pungens* ("guayabú"), *Ocotea arechavaletae* ("laurel negro"), *Gleditschia amorphoides* ("esquina corona"), *Xilosma warburgii* ("corondá"), *Myrcia ramulosa* ("guayabo overo"), *Prunus sphaerocarpa* ("tarumán"), *Citharexylon montevidense* ("tarumán espinoso"), *Fagara rhoifolia* ("tembetari"), *Styrax leprosum*, *Villarresia cuspidata*, *Iodina rhombifolia* ("sombra de toro"), *Quillaja brasiliensis* ("palo de jabón"), *Xilosma vernalis* ("cambuata"), *Daphnopsis racemosa* ("vira-vira"), *Feijoa sellowiana* ("guayabo del país"), *Chrysophyllum maytenoides* y *Chrysophyllum lucumifolium* ("aguay"), *Eugenia uniflora* ("pitanga"). Además muchas especies mencionadas para las otras zonas.

En las zonas serranas dominan, aparte de *Baccharis* arbustivos, *Carica quercifolia* ("higuera del monte"), *Schinus lentiscifolius* ("carobá"), *Schinus molle* ("anacahuita"), *Rapanea ferruginosa* ("canelón de hoja angosta"), *Lithraea brasiliensis* ("aruera"), *Ficus subtriplinervia*, *Arechavaletia uruguayensis*, *Xilosma ciliatifolium*, *Agaristia multiflora*, *Dodonaea viscosa* ("chilca del monte") que aparece principalmente hacia el sur junto con *Colletia cruciata* ("esquina de la cruz"), *Blepharocalyx angustifolius* y *Rapanea laetevirens* ("canelón").

3) Comunicación personal.

4) Sobre la flora de esta zona véase LEGRAND. ⁸⁴ bis.

llo”) como los de su género de polinización mixta anemófila y entomófila es muy abundante en las orillas de los arroyos dando aquí 12,7 % de reacciones intradérmicas positivas.



FIG. 4.

Celtis spinosa ("tala"). — A) rama con flores, B) flor masculina (aumentada).
C) flor hemafrodita (aumentada).

Sólo existen unos pocos árboles indígenas de real interés: las especies del género *Celtis* ("talas"), francamente anemófilas, han sido citadas por varios autores como culpables^{146; 151}; la

especie *Celtis spinosa*, con mucho, la más frecuente del género, cuyo polen llega a la atmósfera de Montevideo en algunas ocasiones, tiene particular importancia en la Argentina ²²; ¹⁵⁶.

B) Pastos

Esta agrupación corresponde a la familia botánica de las Gramíneas y desde el punto de vista de la alergia constituye un grupo difícilmente dissociable, en primer lugar por la gran semejanza inmunológica que tienen entre sí todas sus especies y géneros, en segundo lugar por ser prácticamente imposible distinguir sus pólenes unos de otros en la atmósfera.

La poca extensión que tienen en nuestro país los plantíos de Gramíneas forrajeras y la existencia en cambio de dilatadas praderas naturales, constituídas por un gran número de especies diferentes, hace que el problema de la polinosis por pastos presente en nuestro medio características especiales.

a) GRAMÍNEAS CULTIVADAS

Las especies de importancia en los Estados Unidos y Europa (que lo son casi siempre las cultivadas), son aquí relativamente poco abundantes como consecuencia del escaso desarrollo alcanzado por la ganadería intensiva.

Esto debe ser relacionado con la poca frecuencia de la polinosis por Gramíneas en nuestro país. En efecto: las Gramíneas cultivadas reúnen condiciones óptimas para sensibilizar, ya que constituyen amplios prados formados por una sola especie, que florecen, liberan abundante polen, y que, precisamente por pertenecer a una misma especie, florecen en el mismo período.

En EE. UU. se ha considerado que las especies cultivadas más extendidas (*Phleum pratense*, *Poa pratensis* y *Cynodon dactylon*) originan aproximadamente el 90 % de los casos de polinosis.

b) GRAMÍNEAS DE LOS ALREDEDORES DE LA CIUDAD DE MONTEVIDEO

Hemos mencionado en un trabajo precedente ¹⁵² las especies más abundantes (1). El polen de las diversas especies presenta una morfología casi

(1) Las especies muy abundantes son las siguientes (orden alfabético):

Andropogon saccharoides ("cola de zorro"), *Aristida murina*, *Briza minor*

Idéntica para todas ellas; de ahí que no podamos atribuir a determinadas especies o géneros, el polen encontrado en las láminas.



FIG. 5.

Gramíneas frecuentes en las proximidades de la ciudad de Montevideo. — 1) *Paspalum notatum* ("gramilla blanca"). 2) *Cynodon dactylon* ("pata de perdiz"). 3) *Poa annua* ("pasto de invierno").

("pastito del niño Dios"), *Bromus hordeaceus*, *Bromus catharticus* ("cebadilla"), *Cynodon dactylon* ("pata de perdiz"), *Digitaria sanguinalis* ("pata de gallina"), *Eragrostis lugens* ("pasto ilusión"), *Eragrostis pilosa*, *Hordeum murinum* ("cola de zorro"), *Koeleria phleoides*, *Lolium temulentum* ("zizaña"), *Lolium multiflorum* ("raigras italiano"), *Paspalum dilatatum* ("pasto miel"), *Paspalum distichum* ("gramilla dulce"), *Paspalum notatum* ("gramilla blanca"), *Poa annua* ("pasto de invierno"), *Stipa hyalina* ("flechilla"), *Stipa neesiana* ("flechilla"), *Stipa papposa* ("flechilla").

No tan abundantes:

Agrostis montevidensis, *Avena* spp. ("avenas"), *Axonopus compressus*, *Bouteloua megapota mica* ("pasto bandera"), *Cenchrus tribuloides* ("cardillo"), *Eleusine trisachya*, *Festuca australis*, *Hordeum euclaston*, *Paspalum plicatum*, *Piptochaetium stipoides*, *Setaria onurus*, *Spartina montevidensis*, *Sporobolus poretii*, *Stenotaphrum secundatum* ("gramilla").

Como casos particulares pueden mencionarse: *Polypogon monspeliensis* ("cola de zorro"), que crece sobre todo en las proximidades del mar, florece en noviembre y diciembre y produce grandes cantidades de polen; *Cynodon dactylon* ("pata de perdiz") que se desarrolla con especial vigor en los campos próximos a la costa, es una Gramínea abundantísima y muy invasora, de larga floración; *Bromus catharticus* ("cebadilla"), tiene primero un período de fecundación cruzada y es anemófilo, más tarde en la estación conserva sus flores sin abrir y tiene fecundación autógena (cleistogamia); *Lolium* produce mucho polen; *Poa annua* ("pasto de invierno") florece abundantemente en los pequeños huertos de los alrededores de la ciudad al terminar el invierno (1); *Melinis minutiflora* especie responsable en el Brasil de la abundancia del polen de Gramíneas en la atmósfera, no existe aquí.

c) LAS PRADERAS NATURALES

Las praderas predominan sobre las zonas boscosas y están dedicadas totalmente a la ganadería; poco pasto llega a florecer, ya que los campos están densamente poblados por vacas y ovejas, que limitan el crecimiento del tapiz, el cual alcanza su equilibrio a unos pocos centímetros de altura.

La composición de la pradera es muy compleja y variable ^{54 b18; 124; 125; 126}. ROSENGURTT encuentra en los campos estudiados alrededor de cien especies diferentes para cada uno y una cantidad media de 25 especies por cada cuadrado de 0,50 m. de lado (2). El número de especies disminuye sin embargo en las proximidades del agua y puede llegar a una sola.

d) LA VEGETACIÓN DE LOS SUELOS HÚMEDOS, PANTANOSOS Y ANEGADIZOS

A las orillas de los arroyos, ríos, lagunas y sobre todo bañados crece una flora anemófila integrada sobre todo por algunas Gramíneas: *Panicum grumosum* ("carrizo"), *Panicum prionitis* ("paja brava"), *Cortaderia dioica* ("paja penacho"); Tifáceas: *Typha dominguensis* ("totora"); Potamogetonáceas; Ciperáceas: *Scirpus californicus* ("junco"), *Cyperus giganteus*, etc. y Juncáceas: *juncus* spp.

Se ha llamado la atención sobre este tipo de asociación vegetal que puede tener interés local por su abundante rendimiento de polen.

Reacciones cutáneas a pólenes de gramíneas

Se ha establecido la existencia de un parentesco inmunológico estrecho entre los pólenes de las gramíneas ¹⁴⁶ (pág. 325);

(1) Esta especie da con frecuencia reacciones cutáneas positivas en asmáticos ¹¹⁸.

(2) Comunicación personal.

es por ese motivo que se ha propuesto usar pólenes de una o pocas especies, en el diagnóstico y en el tratamiento.

Como resultado que informan aproximadamente sobre la frecuencia con que se encuentran reacciones positivas a pólenes de Gramíneas, citaremos los siguientes:

En la Rep. Argentina. — Hemos reunido en el cuadro que sigue algunos de los resultados consignados en los trabajos más detallados a este respecto ¹⁶; ⁷³.

REACCIONES POSITIVAS A PÓLENES DE GRAMÍNEAS

ESPECIES	BOZZOLA		HERRAIZ y MONTICELLI		Reacciones por escarificación realizada en números variables de enf. ("polinósicos").
	Buenos Aires		B. Aires	B Blanca	
<i>Agrostis alba</i>	18,9	Reacciones intradérmicas en 300 enfermos ("polinósicos diagnosticados").	—	—	
<i>Bromus unioloides</i>	4,6		26,8	12,9	
<i>Cynodon dactylon</i>	11,1		22,0	1,1	
<i>Dactylis glomerata</i>	19,1		29,2	—	
<i>Lolium multiflorum</i>	17,4		34,2	15,3	
<i>Paspalum distichum</i>	1,1		26,3	—	
<i>Phleum pratense</i>	10,0		—	—	
<i>Phragmites communis</i>	6,0		—	19,8	
<i>Poa</i>	11,2 (1)		40 (2)	—	
<i>Polypogon monspeliensis</i> ..	6,3		—	—	
<i>Stipa</i>	3,4 (3)	—	30,1 (4)		

Otros autores ²⁷ refieren 6,8 % de reacciones positivas a polen de Gramíneas, en un total de 600 enfermos alérgicos.

En el Brasil, OLIVEIRA LIMA y colaboradores encuentran entre 500 pacientes con rinitis alérgica sólo 0,5 % de reacciones cutáneas positivas a Gramíneas.

En Chile. — Se ha indicado la existencia de enfermos sensibles sin anotar porcentajes ¹⁰; ⁴⁰.

En el Uruguay. — PIAGGIO BLANCO, DIGHIERO y CAYSIALS ¹²⁷ encuentran en cien asmáticos reacciones positivas a *Dactylis glomerata* en un caso, a *Poa annua* en 4, a *Lolium perenne* en 4 a *Agrostis palustris* en 5, a *Anthoxanthum odoratum* en 4.

GRAÑA y RECARTE ⁵⁹ citan un caso tratado y mejorado por el extracto de polen de *Cynodon dactylon*.

- (1) *Poa annua*.
- (2) *Poa pratensis*.
- (3) *Stipa hialina*.
- (4) *Stipa brachychaeta*.

Nosotros hemos encontrado¹²³, a la prueba intradérmica, los siguientes porcentajes de positivas:

Phleum pratense 15,2 %; *Agrostis* sp. 14,3 %; *Cynodon dactylon* 11,8 %; *Poa annua* 11,4 %.

Algunos de los resultados parecen oponerse a lo establecido más arriba sobre el estrecho parentesco inmunológico entre los pólenes de **Gramíneas**; precisamente, sobre la base de diferencias porcentuales obtenidas en el testado, algunos autores⁶⁴; ⁷⁵; admiten la existencia de fundamentales diferencias entre los pólenes de esta familia y aun entre los de especies pertenecientes a un mismo género.

Dados los numerosos factores que influyen en la calidad y actividad de los extractos, cabe preguntarse si los diferentes porcentajes de reacciones positivas corresponden exclusivamente a diferencias reales y marcadas de constitución inmunológica o si son influidos por elementos accidentales, no considerados.

C) Malezas

Pueden definirse las malezas como plantas perjudiciales o, por lo menos, no útiles, que crecen en los cultivos o en las proximidades de los lugares habitados por el hombre y que suelen ser influenciadas decisivamente por éste en su distribución (1). Unas se desarrollan en los cultivos, a los que invaden, otras crecen en los

(1) El concepto de maleza no está claramente delimitado, o, por lo menos, no se refiere a la planta en sí, sino a la modalidad que ella adquiere. Es así que muchas plantas cultivadas llegan a escapar del control del hombre y a convertirse en malezas; podría citarse entre los muchos casos existentes a este respecto *Digitalis purpurea* ("digital") que, introducida en el Sur de Chile, se ha convertido allí en una maleza. El mismo *Cynara cardunculus* ("cardo de Castilla"), una de las malezas perjudiciales de nuestros campos, procede probablemente⁽¹²³⁾ de variedades mansas importadas para el cultivo.

Frecuentemente las malezas introducidas en nuevos países, donde no sufren la acción limitadora de su difusión que le oponen en los lugares de su origen los enemigos naturales, suelen alcanzar abundancia imprevisible. Como caso interesante a ese respecto puede citarse el sucedido en ocasión de la introducción de Cactáceas americanas en Oceanía, que allí se convirtieron en maleza que inutilizó muchos millares de acres de tierras. Posteriormente fué llevada desde el Uruguay una mariposa cuya larva se alimenta de plantas de esta familia: *Cactoblastis cactorum* y que normalmente ha de limitar su difusión en estos países, que destruyó la maleza y permitió recuperar las tierras abandonadas.

terrenos baldíos y en las proximidades de las casas (1), otras, flora varia, crecen a los lados de caminos y vías férreas, etc.

Cada maleza tiene en realidad una habitación preferida que, en algunos casos, puede ser un tipo determinado de cultivo. (2)

Si bien desde el punto de vista agronómico son muchas las familias botánicas que comprenden malezas, desde el punto de vista médico sólo interesan aquellas que llenan las condiciones de THOMMEN y viven en la proximidad del hombre, las cuales se encuentran en número relativamente reducido. Es así que como familias de real interés, eliminados los pastos, considerados antes, de los que algunos son malezas, pueden citarse, por orden aproximado de importancia en alergia: **Compuestas**, **Quenopodiáceas**, **Amarantáceas**, **Poligonáceas** y **Plantagináceas**, únicas familias que por ser anemófilas o por contener géneros anemófilos cumplen con la segunda ley de THOMMEN.

Compuestas. — Es una de las familias más numerosas del reino vegetal ya que comprende alrededor de 13.000 especies. Pocos son sin embargo sus géneros anemófilos; de ellos se encuentran representados aquí con abundancia, *Ambrosia*, *Artemisia* y *Xanthium*.

Ambrosia. — De este género, el más importante del mundo

(1) Una encuesta realizada entre botánicos mostró como muy abundantes en los alrededores de la ciudad de Montevideo, las siguientes malezas: (orden alfabético)

Amarantus quitensis ("yuyo colorado"), *Ambrosia tenuifolia* ("altamisa"), *Artemisia verlotorum* ("ajenjo silvestre"), *Aster squamatus*, *Chenopodium ambrosioides* ("paico macho"), *Echium plantagineum* ("borraja cimarrona"), *Erigeron bonariensis* ("yerba carnícera"), *Foeniculum vulgare* ("hinojo"), *Helminthia echioides*, *Medicago arabica* ("trébol de carretilla"), *Pascalia glauca* ("yuyo de sapo"), *Raphanus raphanistrum* ("mostacilla"), *Rapistrum rugosum* ("mostacilla blanca"), *Sida rhombifolia* ("malvavisco"), *Solanum sisymbriifolium* ("revienta caballos"), *Solidago chilensis* ("vara de oro"), *Sonchus oleraceus* ("cerraña"), *Taraxacum officinale* ("diente de león"), *Xanthium spinosum* ("cepa caballo").

Y, hacia las afueras:

Baccharis articulata, *Baccharis coridifolia* ("mfo-mfo"), *Baccharis genitelloides* ("carqueja"), *Cirsium vulgare* ("cardo negro"), *Cynara cardunculus* ("cardo de Castilla"), *Eupatorium duniifolium* ("chilca").

Son especies menos abundantes:

Amarantus deflexus, *Amarantus muricatus* ("yuyo de orín"), *Ammi visnaga* ("biznaga"), *Anthemis arvensis* ("manzanilla"), *Anthemis cotula* ("manzanilla"), *Aspilia montevidensis*, *Carthamus lanatus* ("cardo lanudo"), *Centaurea calcitrapa* ("abre puño"), *Chenopodium multifidum* ("paico hembra"), *Eclipta elliptica* ("yerba de la oveja"), *Matricaria chamomilla* ("manzanilla"), *Melilotus indicus* ("trébol de olor"), *Ricinus communis* ("tártago"), *Rumex conglomeratus* ("lengua de vaca"), *Senebiera* sp. ("mastuerzo"), *Senecio brasiliensis* ("yerba de la primavera"), *Silene gallica*, *Solanum nigrum* ("yerba mora"), *Spilanthes arnicoides*, *Verbena laciniata* ("margarita morada"), *Xanthium cavanillesii* ("abrojo").

(2) Sobre los diferentes tipos de adaptación de las malezas, su nomenclatura y otros datos referentes al tema, consultar THELLUNG¹⁴.

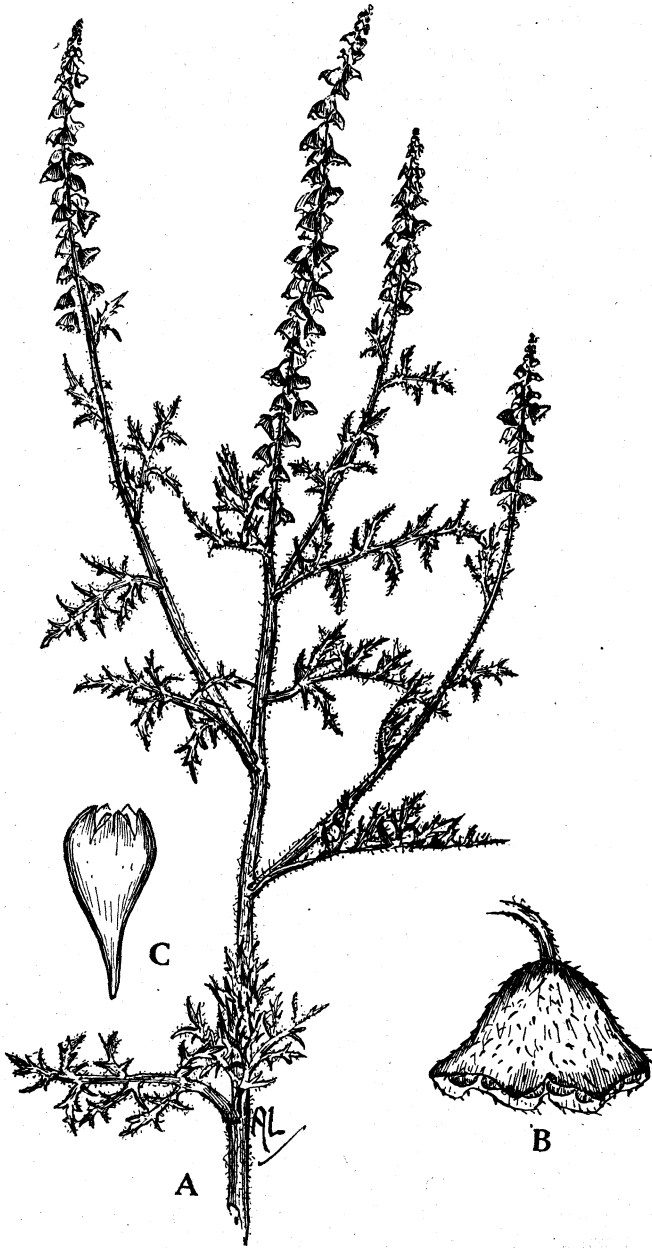


FIG. 8.

Ambrosia tenuifolia ("altamisa"). — A) parte florida (capítulos masculinos)
B) capítulo masculino (aumentado). C) flor masculina (aumentada).

como alergógeno, existen en el Uruguay tres especies: *A. tenuifolia*, *A. artemisiaefolia*, y *A. scabra*.

A. tenuifolia ("altamisa"), es una especie distribuída por toda la República y muy abundante en los lugares donde vive.

Es sobre todo planta viaria, que se extiende a lo largo de carreteras y caminos, pero también en campos cultivados o abandonados. Constituye una de las malezas más abundantes en ciertos puntos de la República, como Nueva Palmira (Depto. de Colonia); Punta del Este (Dpto. de Maldonado), Carrasco (Depto. de Montevideo) y otros balnearios, donde se desarrolla muy bien sobre lugares cercanos a la costa, en que parece aumentar cada vez más.

Ambrosia artemisiaefolia es frecuente en los departamentos del Norte (Artigas, Salto, Paysandú). *A. scabra* es también relativamente frecuente en campos húmedos de la República²⁰.

De todas ellas *Ambrosia tenuifolia* ("altamisa"), es aquí y en todo el Río de la Plata, la más importante.

Es nativa de la Argentina y del Uruguay, y se ha naturalizado en Luisiana y Puerto Rico.

En 1935 Bozzola¹⁴ refirió la importante significación de esta especie. Posteriormente otros autores de la vecina orilla¹¹; ²¹; ²⁵; la destacaron como una de las especies alergógenas más responsables de toda la flora Argentina.

En el Uruguay ha dado¹²¹ 18,1 % de reacciones intradérmicas positivas, entre enfermos presuntos alérgicos, a pesar de lo cual son raras las manifestaciones clínicas atribuibles a esta especie.

PIAGGIO BLANCO, DIGHIERO y CAYSIALS¹²⁷ refieren algunos casos de asma tratados y mejorados con extracto de polen de *Franseria tenuifolia*, (generalmente considerada como sinónimo de *A. tenuifolia*).

Respecto a *Ambrosia artemisiaefolia*, y de *A. scabra*, no tenemos antecedentes sobre el significado médico que adquiere en los departamentos que habita.

En el Brasil, donde existen *A. polystachia*, *A. scabra*, *A. humilis*, *A. abrotanifolia* y *A. microcephala*, etc. el género no causa polinosis (OLIVEIRA LIMA).

El género *Xanthium* se encuentra representado aquí por tres especies: *Xanthium cavanillesii*, *X. spinosum* y *X. saccharatum*⁷⁸; estas especies son abundantes e invasoras y han sido declaradas plagas por nuestro gobierno. El género *Xanthium*, ha sido referido en distintos países como causante frecuente de polinosis.

Artemisia está representada aquí⁷⁸ por una especie indígena, *A. montevidensis* y por varias exóticas.

A. vertorum llama la atención por su abundancia en Montevideo, donde sin embargo, no hemos encontrado su polen en la atmósfera. Es una maleza.

extraordinariamente invasora, prácticamente imposible de extirpar, una vez que se ha establecido en un lugar, dada la vitalidad de los más pequeños trozos de raíz. En la Argentina da ⁷³ de 0 a 50 % de reacciones positivas. En Montevideo se han encontrado ¹²¹ 9,7 % de reacciones positivas.

Otras Compuestas de interés

Otras especies de **Compuestas** no anemófilas, suelen dar reacciones intradérmicas positivas, que pueden interpretarse como reacciones de grupo; su polen, a pesar de todo, suele encontrarse, aunque en pequeñas cantidades, en la atmósfera. Entre ellas deben citarse las pertenecientes a los géneros *Hypochaeris*, *Helianthus*, *Senecio*, *Solidago* y *Erigeron*.

Los casos referidos por GRAÑA y RECARTE ⁵⁹ de asma por girasol, podrían también tener relación con el frecuente uso que se hace de sus capítulos para ramos de flores y con el creciente desarrollo de su cultivo.

LAS QUENOPODIÁCEAS. — LA FLORA HALÓFILA

Esta familia, cuyo polen es indistinguible en la atmósfera del de las **Amarantáceas**, es anemófila y está representada en el Uruguay (⁷⁶; ⁷⁷) por los géneros *Atriplex*, *Beta*, *Chenopodium*, *Holmbergia*, *Salicornia*, *Salsola*, *Spinacia*, *Suaeda* y *Kochia*. Es una familia de gran significación alérgica en los E. Unidos y en la Argentina; en este país se le ha considerado responsable de la especial frecuencia de los casos de polinosis en la ciudad de Bahía Blanca (¹²; ¹³; ⁷¹; ⁷²; ⁷³; ⁷⁴; ¹³¹; ¹³³).

Varias especies de *Chenopodium*, especialmente *Ch. ambrosioides*, *Ch. multifidum*, *Ch. murale* y *Ch. album*, son frecuentes en Montevideo, y dan aquí 4,5 % de reacciones intradérmicas positivas.

Otros géneros (*Salicornia*, *Suaeda* y *Salsola*) crecen especialmente en suelos salados y aún en lugares bañados por el agua del mar y constituyen uno de los elementos sobresalientes de la flora de estos parajes (flora halófila). En el Uruguay se encuentra esta flora en la costa del Río de la Plata, en la costa Oceánica y sobre las márgenes de las desembocaduras de los arroyos y ríos del Sur y del Este, en toda la distancia a que llega la influencia del agua salada.

Algunos de ellos tienen un aspecto particular, dado por el ambiente en que viven: son plantas crasas, análogas a las que pueblan los lugares muy secos, con las que comparten la dificultad para obtener agua dulce y la necesidad de conservarla durante tiempo más o menos largo.

HERRAIZ y MONTICELLI ⁷³ han llamado la atención sobre el especialísimo significado de estas **Quenopodiáceas** halófilas, que

producen polen muy activo en cantidad abundante. Hay en la Argentina géneros de **Quenopodiáceas** halófilas que aquí no existen: *Allenrolfea* y *Heterostachys*.

El interés de la flora halófila resalta particularmente si se tiene en cuenta que a las **Quenopodiáceas** se agregan allí otras plantas anemófilas de polinación abundante, como lo son numerosas especies de **Ciperáceas**, **Juncáceas** y **Gramíneas**. (1)

Salsola kali ("cardo ruso"), es una planta muy invasora, que se extiende por propágulos, y es muy alergógena. En la República Argentina fué introducida al terminar el siglo pasado (2), y se ha convertido ahora en una maleza de la agricultura y en una causa importante de polinosis. En el Uruguay se halla por ahora sobre todo en la costa de Maldonado, pero se extenderá mucho seguramente en el futuro, como lo permite suponer la naturaleza notablemente invasora de la especie. CHEBATAROFF (3) que la observó en 1937 y ahora (1944), ha notado su notable incremento que la ha hecho muy abundante en algunos lugares de la costa, tales como la desembocadura del Arroyo Solís Grande.

Kochia scoparia, introducida en 1921 en la Argentina y ahora convertida en causante de polinosis, no se encuentra todavía en el Uruguay como maleza, y sí en cambio como planta de jardín, donde se cultiva una variedad de la especie ("coquia" o "pinito"). (4)

Amarantáceas. — Es una familia que contiene muchos géneros anemófilos. Se encuentra representada en el Uruguay por *Alternanthera*, *Amarantus*, *Celosia*, *Froelichia*, *Gomphrena*, *Iresine*, *Pfaffia* y *Phyloxerus*.

Acnida, acusada en otros países, no existe en el Uruguay.

Amarantus, por su abundancia y su antropofilia es el género que más interesa al alergista. Existen aquí (76) varias especies: *A. crispus*, *A. deflexus*, *A. gracilis*, *A. muricatus* y *A. quitensis*, entre las que son particularmente abundantes *A. quitensis* ("yuyo colorado"), *A. muricatus* ("yuyo de orín") y *A. deflexus*; todos

(1) Ver CHEBATAROFF ⁸⁶.

(2) Sus semillas fueron transportadas desde Norte América a Bahía Blanca con cargamentos de maderas (188), donde después se convirtió en plaga de la agricultura y en planta alergógena (183).

(3) Comunicación personal.

(4) La capacidad de esta especie para alergizar, ha sido comprobada por DURHAM ".

los que han sido citados en varios países como causantes de polinosis.

A. quitensis, que da aquí 7,0 % de reacciones intradérmicas positivas entre enfermos presuntos alérgicos, crece en gran



FIG. 7.

abundante y rápidamente en los terrenos baldíos de la ciudad de Montevideo, aún en pleno centro y muy poco después de la demolición de edificios.

abundante y rápidamente en los terrenos baldíos de la ciudad de Montevideo, aún en pleno centro y muy poco después de la demolición de edificios.

Las formas *plumosa* y *cristata* de *Celosia argentea*, son las "crestas de gallo", que se cultivan en los jardines.

Poligonáceas. — Entre las **Poligonáceas**, cuyo polen sólo aparece en el aire muy pocas veces y en cantidades reducidas, el género *Rumex* es el mencionado con más frecuencia en el extranjero. Se encuentra representado aquí por varias especies, de las que son abundantes en Montevideo: *R. conglomeratus* y *R. crispus* ("lenguas de vaca"), que han dado aquí 5,4 % de reacciones intradérmicas positivas.

El género *Polygonum* contiene numerosas especies, de las que algunas, conocidas vulgarmente como "yerba del bicho", son muy abundantes en las orillas de las aguas dulces del interior del país y podrían interesar allí. El género arbustivo *Ruprechtia* ha sido mencionado anteriormente.

Plantagináceas. — Contienen un género de interés en alergia: *Plantago*, representado aquí por 15 especies ⁷⁶; ⁷⁷. No hemos visto nunca su polen en la atmósfera de Montevideo.

Según HERRAIZ y MONTICELLI ⁷⁸, podrían atribuirse a este género las molestias experimentadas por los obreros que manipulan la alfalfa, cuyos cultivos están siempre infectados por *Plantago*.

Sería ésta también la explicación de las molestias que según RIBEIRO (1), presentan los obreros de los alfalfares del departamento de Canelones (R. O. U.) ya que el polen de la misma alfalfa no vuela.

D) Cultivos de las tierras de labor

Los cereales. — Los cereales no tienen importancia en su mayoría, por ser sobre todo autógamos. Sus tipos de polinización son resumidos por THOMMEN del siguiente modo:

	<i>Autofecundación</i>	<i>Fecundación cruzada</i>
Trigo (<i>Triticum aestivum</i>)	normal	rara
Avena (<i>Avena sativa</i>)	normal	no frecuente
Cebada (<i>Hordeum vulgare</i>)	normal	no frecuente
Arroz (<i>Oryza sativa</i>)	normal	ocasional
Maíz (<i>Zea mays</i>)	menos de 25 %	normal
Centeno (<i>Secale cereale</i>)	autoestéril	normal

(1) Comunicación personal Dr. Adolfo Ribeiro.

Los únicos que interesan por tener polinización cruzada y anemófila son el maíz y el centeno. El maíz tiene el polen excesivamente pesado para volar a gran distancia y sólo puede ser de interés en casos aislados. El centeno, de gran importancia en Europa y de importancia reducida en E. Unidos, no es plantado aquí sino en extensiones limitadas.

Los cultivos industriales

Se cultivan en distintas zonas del país, especies de interés desde nuestro punto de vista: la espinaca (*Spinacia oleracea*), la acelga (*Beta vulgaris* ssp. *cycla*); la remolacha roja (*Beta vulgaris* ssp. *rapa* forma *rubra*) pero sobre todo la remolacha azucarera (*Beta vulgaris* ssp. *rapa* forma *altissima*), interesan como **Quenopodiáceas**, sin embargo, la única verdaderamente extendida, que es la remolacha azucarera, se usa aquí arrancarla antes de que florezca, por lo que no tiene el significado que adquiere en los Estados Unidos. En ese país se la deja florecer y ha sido referida su importancia alergógena⁴⁸. Un porcentaje elevado de las personas que habitan en los lugares próximos a los cultivos, presentan allí, al segundo año de instalados esos cultivos, reacciones cutáneas positivas, no acompañadas de manifestaciones clínicas. Al tercer año el testado da reacciones marcadamente positivas, que se acompañan de síntomas intensos de polinosis¹²⁶.

El lino (*Linum usitatissimum*), cada vez más cultivado como textil y como oleaginoso, es entomófilo y aun autógeno.

Las vides (*Vitis vinifera*) tienen polinización variada: anemófila y entomófila o son autógenas. Se han citado casos de alergia por *Vitis*, en Mendoza (R. A.).

El olivo (*Olea europea*), que se va cultivando cada vez más en el Uruguay es anemófilo y frecuentemente culpable en España^{136; 137}.

El girasol (*Helianthus annuus*), oleaginosa que se cultiva mucho, es entomófila, a pesar de lo cual se encuentra alguna vez en la atmósfera de Montevideo, en pequeñas cantidades, polen atribuible a esta especie.

En general puede decirse que cada cultivo crea en sus alrededores una zona peculiar desde el punto de vista de la alergia, que será necesario tener muy especialmente en cuenta para cada caso.

Nota. — Quedamos reconocidos a los botánicos uruguayos Sres. D. Le-grand, B. Rosengurt, J. Chebataroff y A. Lombardo, quienes nos evacuaron diversas consultas relacionadas con flora productora de polinosis.

Al último de los nombrados debemos agradecerle asimismo la confección de los dibujos que ilustran este capítulo.

IV. Calendario de floración

En el siguiente cuadro se indican los períodos de floración de las principales plantas anemófilas, en los alrededores de Montevideo, según nuestras observaciones de los 3 últimos años y los registros de fechas contenidos en distintos herbarios nacionales.

El período de floración de las plantas tempranas (sobre todo árboles), suele estar notablemente influido por las características del invierno y se desplaza en algunos casos de 15 a 30 días; esos períodos van en el cuadro con las fechas extremas encontradas (salvo casos de adelanto excepcional de la floración, que son señalados especialmente).

El período de floración de los pastos es menos variable y el de las malezas anemófilas casi constante.

Las fechas límites indicadas, corresponden a la abundante floración; fuera de ellas se ven frecuentemente ejemplares o grupos aislados florecidos, que, con toda probabilidad, no tienen interés desde el punto de vista de la alergia.

La abreviatura spp. puesta a continuación del nombre genérico, indica que el período señalado corresponde a varias especies del género, aquellas que desde nuestro punto de vista son consideradas las más importantes. La abreviatura sp. indica una especie única, no determinada.

Se incluyen también períodos florales de especies entomófilas que, por alguna razón (anemofilia secundaria, gran abundancia, proximidad frecuente a las casas) pueden interesar; ellas van señaladas con asterisco.

En otros países se establecen límites precisos para las épocas de floración de árboles, pastos y malezas; en el Uruguay, si bien la floración de cada uno de estos grupos se hace predominantemente durante ciertos meses del año¹⁵², hay cierta intrincación de los períodos correspondientes y la separación entre ellos no es del todo neta.

	JUL.	AG.	SET.	OCT.	NOV.	DIC.	EN.	FEB.	MAR.	ABR.	MAY.	JUN.
<i>Plantago</i> spp.												
("llantenes")												
<i>Platanus acerifolia</i> (1)												
("plátano")												
<i>Poa annua</i>												
("pasto de invierno")												
<i>Populus</i> spp.												
("álamos")												
<i>Quercus robur</i>												
("roble")												
<i>Ricinus communis</i>												
("tártago")												
<i>Rumex conglomeratus</i>												
("lengua de vaca")												
<i>Rumex crispus</i>												
("lengua de vaca")												
<i>Salix</i> spp.												
("sauces")												
* <i>Senecio brasiliensis</i>												
("yerba de la primavera")												
* <i>Solidago chilensis</i>												
("vara de oro")												
* <i>Sonchus oleraceus</i>												
("cerraja")												
<i>Spartina montevidensis</i>												
* <i>Spartium junceum</i>												
("retama")												
<i>Stenotaphrum secundatum</i>												
("gramilla")												
<i>Stipa hyalina</i>												
("flechilla")												
<i>Stipa neesiana</i>												
("flechilla")												
* <i>Taraxacum officinale</i>												
("diente de león")												
<i>Thuja orientalis</i>												
("tuya")												
* <i>Tipuana tipu</i>												
("tipa")												
<i>Thypha dominguensis</i>												
("totora")												
<i>Ulmus</i> spp. (1)												
("olmos")												
<i>Xanthium cavanillesii</i>												
("abrojo")												
<i>Xanthium spinosum</i>												
("cepa caballo")												
<i>Zea mays</i>												
("maíz")												

(1) En el presente año (1944) la floración de las especies de los géneros *Morus*, *Platanus* y *Ulmus*, se adelantó 15 días con respecto a los períodos más precoces de los últimos años.

V. El recuento y reconocimiento del polen en la atmósfera

1) MÉTODOS DE RECUESTO

Se sabe desde BLACKLEY que existe relación entre el contenido polínico de la atmósfera y la frecuencia e intensidad de los síntomas de los polinósicos. Esta correlación, verificada por varios autores ¹⁰; ¹³⁴; ¹⁵⁴, se mantiene al principio de la estación polínica con bastante precisión y luego tiende a perderse.

Varios métodos han sido propuestos para hacer la toma y recuento del polen y otros alérgenos atmosféricos por diversos autores ⁶⁸. Pero el que más frecuentemente se ha utilizado es la simple exposición al aire de láminas con una mezcla adherente, donde el polen queda retenido.

Estas láminas se disponen ya horizontalmente, recogándose así el polen que sedimenta, ya verticalmente, captándose entonces el polen que el aire transporta. En ninguno de los dos casos la relación entre el número de granos recogido y el contenido en el aire es sencilla, y varía, además, para cada especie. En el caso de la lámina horizontal, los granos de polen muy pequeños (poca masa por unidad de superficie), y los de bajo peso específico, a igualdad de concentración en el aire, se depositan en menor número que los granos grandes o de elevado peso específico. Tampoco el registro de la lámina vertical tiene traducción volumétrica directa y precisa, ya que el número de granos que se adhieren depende de los desplazamientos del aire.

Según CLO y CLARCK ¹³⁸ (1), el número de granos de polen depositado sobre una unidad de superficie horizontal, depende solamente de la abundancia de los granos en la atmósfera y de la velocidad de caída de éstos (2).

En realidad, los únicos métodos volumétricos evidentemente exactos son los que se basan en el agotamiento total del polen contenido en un volumen determinado de aire y su recuento ³¹; ⁶⁸.

(1) Estos son en realidad los autores de las fórmulas para el cálculo volumétrico generalmente atribuidas a SCHEPPEGRELL.

(2) De acuerdo a estos autores, el número N de granos lisos que cae en un centímetro cuadrado, estaría dado por la velocidad de sedimentación V y el número n de granos contenido en la yarda cúbica; en t horas, el número caído será dado por la fórmula $N = 0,143 n V t$, de donde $n = \frac{N}{0,143 V t}$.

Multiplicando los dos términos del quebrado por 7, tendremos:

$$0,143 V t$$

$$7 N$$

$$n = \frac{7 N}{0,143 V t}$$

$$V t$$

Tomando $t = 24$ y sustituyendo V por su valor, que, para el caso de

Ambrosia trifida, con diámetro de 20 μ , sería 0,16, resulta $n = \frac{7 N}{0,16 \times 24} =$

Con todo, la aproximación lograda por cualquiera de ellos parece ser suficiente en la práctica, dentro de lo que puede exigirse a esta clase de apreciaciones cuantitativas. En efecto, no puede pretenderse la obtención de datos muy precisos, de valor real, pues el depósito del pólen sobre las láminas depende en cierta medida de muchos factores y circunstancias no considerados en las fórmulas. Suele suceder que dos láminas, puestas a corta distancia una de otra, en condiciones aparentemente idénticas, recojan muy diferente número de granos. Es necesario pues, estar prevenido contra la falsa precisión de datos cuyo significado es en realidad más modesto de lo que podría pensarse. (1)

El siguiente cuadro, deducido de COCKE³³, indica la cifra por la cual habrá que multiplicar el número de granos de cada tamaño encontrados en la lámina horizontal por centímetro cuadrado de superficie expuesta 24 hs. para obtener el contenido aproximado de la yarda cúbica.

Hemos agregado otra columna conteniendo los factores que deben emplearse para obtener el número de granos por metro cúbico.

1,8 N; o sea que el número de granos de polen de 20 μ de diámetro contenido en la yarda cúbica, sería igual al producto del número N de granos encontrados en el centímetro cuadrado, por 1,8. Se propuso por esto hacer directamente el recuento en una superficie de 1,8 cm.², lo que daría, para el caso de los granos de 20 μ de diámetro, el contenido de la yarda cúbica.

Los valores de V hallados por CLO y CLARCK fueron más tarde corregidos por COCKE³³, quien advirtió que los cálculos de estos autores, basados en la ley de Stokes, eran erróneos, por haberse tomado el diámetro en lugar del radio al aplicar esta ley.

DAHL y ELLIS³⁶ encuentran que para el cálculo de V deben tenerse en cuenta las densidades del grano de polen y del aire, de las que se prescinde generalmente.

Ha de emplearse entonces integralmente la ley de Stokes:

$$V = \frac{2 g r (d_1 - d_2)}{9 K}$$

En que g es la aceleración de la gravedad (981 centímetros por segundo) r el radio del grano, d₁ y d₂ las densidades del polen y del aire respectivamente y K el coeficiente de viscosidad del aire (0,00018 entre 20° y 23°C.).

De todos modos cualesquiera sean las fórmulas empleadas, no puede esperarse que los números obtenidos sean un leal reflejo de la concentración en el aire. A este respecto debe llamarse la atención sobre el hecho de que algunos autores^(36; 127), consideran de mayor significado en la apreciación de la concentración de polen en la atmósfera, a los guarismos obtenidos directamente por el recuento de los granos depositados en la lámina que a aquellos que surgen de los cálculos ulteriores.

(1) DURHAM^{43; 45; 46} ha formulado diversas críticas sobre el alcance de los métodos de recuento volumétrico actualmente en uso.

DIÁMETRO DEL GRANO	FACTOR A EMPLEAR	
	para obtener el contenido de la yarda cúbica	para obtener el contenido del metro cúbico
12 μ	20,8	27,2
14 μ	16,6	21,7
16 μ	11,2	14,65
18 μ	9,7	12,7
20 μ	7,3	9,5
22 μ	5,9	7,7
24 μ	5,0	6,5
26 μ	4,3	5,6
28 μ	3,7	4,8
30 μ	3,2	4,2
32 μ	2,9	3,8
34 μ	2,7	3,5
36 μ	2,2	2,9
38 μ	1,9	2,5
40 μ	1,8	2,35
42 μ	1,6	2,1
44 μ	1,5	2,0
46 μ	1,4	1,8
48 μ	1,3	1,7
50 μ	1,2	1,6

Para los granos espiculados, como los de *Ambrosia*, debe aumentarse el número obtenido de la tabla en un tercio aproximadamente; para los provistos de órganos especiales de vuelo, como los de *Pinus*, en una mitad o algo más.

EJEMPLO: Se encuentran 10 granos de polen de *Ambrosia* por cm^2 . Se obtienen de la tabla como contenido de la yarda cúbica 73 granos y para el metro cúbico 95 granos; dado que se trata de un polen espiculado, debe agregarse un tercio a los valores encontrados, resultando finalmente 97 y 127 granos por yarda cúbica y por metro cúbico respectivamente.

En América latina se ha realizado hasta ahora recuento simple de los granos depositados en la lámina, sin hacer el cálculo volumétrico.

Varía para los distintos investigadores el método empleado, tanto por la posición de la lámina como por la superficie patrón adoptada, la manera de limitarla y la mezcla adherente empleada.

La exposición de láminas horizontales es desde luego la más cómoda; ella refleja como hemos dicho, la sedimentación del polen, de la que puede deducirse aproximadamente su concentración en la atmósfera. Deben colocarse a alturas considerables para que la influencia de las plantas próximas no sea excesiva, y protegidas por un aparato en forma de hangar, para evitar que se mojen. Este aparato debe tener una altura mínima de 10 cm. y estar abierto en sus cuatro caras de modo que permita el pasaje de aire en todos sentidos.

Las láminas verticales, utilizadas por muchos autores simultáneamente con las horizontales, se colocan sobre veletas que las orientan continuamente de tal modo que la superficie adherente sea perpendicular al viento.

RUIZ MORENO utiliza un dispositivo que consiste en 4 láminas fijadas verticalmente sobre un soporte y orientadas hacia los puntos cardinales: según RUIZ MORENO y SOLARI¹⁴⁰, la lámina que recoge la mayor cantidad de granos de polen "orienta sobre la dirección del lugar de que procede el polen que se estudia" (1). Los experimentos de dichos autores¹⁴⁰, realizados con el expresado dispositivo, en una habitación en la que sometían determinados pólenes a la acción de un ventilador, comportan condiciones algo diferentes de las naturales, pues el recipiente que contenía el polen era colocado sistemáticamente, con relación al aparato captador, hacia el mismo punto cardinal del cual procedía la corriente de aire transportadora.

La superficie en la que se hace el recuento, varía mucho con los distintos autores, siendo muy usada en Norte América la de 1,8 cm.², que como ya dijimos se consideró antes de demostrarse la invalidez de los valores de V dados por CLO y CLARK que permitiría, en la lámina horizontal, obtener directamente, con cierta aproximación, el contenido de la yarda cúbica para los granos de 20 μ de diámetro.

En el medio latino-americano se han adoptado diversas superficies: 1 cm.² ¹⁴⁰; 1,8 cm.² ¹⁰; 3,24 cm.² (cuadrado de 1,8 cm. de lado) ²⁴; ⁷⁰; ⁷¹; ⁷³; 3,4 cm.² ²⁶; 3,61 cm.² (cuadrado de 1,9 cm. de lado) ¹⁰⁰; 4 cm.² ¹³⁵.

Nosotros adoptamos al principio la unidad clásica de 1,8 cm.², magnitud que luego conceptuamos insuficiente, dadas las notables variaciones que con ella se registran, aún en láminas expuestas una al lado de otra; usamos por eso ahora una superficie de 4 cm.².

Una de las dificultades para la unificación de la medida empleada es-

(1) No debe entenderse esto en el sentido de que pueda así saberse, con exclusión de toda otra consideración, hacia qué punto cardinal predomina la localización de las plantas productoras del polen captado; el polen originariamente procedente de plantas localizadas según determinada orientación, puede llegar a las láminas procediendo de "localizaciones secundarias" (suspensión en la atmósfera) que dependen de los previos desplazamientos del aire. Se comprende que un viento intenso y persistente traerá un aporte polínico que debe ser atribuido a plantas situadas según la procedencia de aquél; pero esta conclusión es igualmente aplicable para el caso de la lámina única, siempre que se registre independientemente la procedencia del viento.

triba en que, dada la complejidad de la determinación y recuento de los granos, se tiende a reducir esta superficie hasta el mínimo que no comprometa la utilidad del recuento.

Es de desear que, aun cuando no se uniforme el criterio sobre la superficie a adoptar para el recuento, se refiera el resultado obtenido a una superficie de 1 cm.², lo que permitiría comparar sin operaciones previas los valores obtenidos por los distintos investigadores.

El adherente más empleado, ideado por WODEHOUSE, es la gelatina glicerinada, con verde de metilo (1), que colorea bien la exina y expande los granos, permitiendo con cierta facilidad su reconocimiento. Puede usarse también glicerina sola, vaselina, aceite de cedro, de linaza, de oliva, etc.

La delimitación de la superficie para practicar el recuento, ofrece alguna dificultad: no conviene hacerla colocando un cubre-objeto del tamaño deseado sobre la gelatino-glicerina, pues se extendería la mezcla con el consiguiente error en menos.

Se han propuesto diversos artificios útiles: OLIVEIRA LIMA y GRECO⁹⁸; ¹⁰⁰, proponen una lámina esmerilada, en la que se deja libre una superficie transparente de 1,9 × 1,9 cm. CASTEX y RUIZ MORENO²⁴ emplean un extensiómetro de lados cortantes, con un lado de 1.8 cm., que permite cortar la gelatina. Nosotros usamos un sello de goma con el cual imprimimos en el reverso del portaobjeto un cuadrado de 2 cm. de lado, cruzado por 9 líneas paralelas y equidistantes, que son muy cómodas como referencia. (¹⁰³).

El recuento y reconocimiento deben hacerse sobre la superficie delimitada con un aumento pequeño (100 a 200 diámetros); en caso de duda sobre la identidad de un polen, se pasa a un objetivo de mayor aumento y se vuelve en seguida al pequeño.

Los valores hallados tienen variaciones anuales y diarias, que dependen, aparte de las especies en floración, de múltiples factores, pero principalmente de las lluvias, de la luz del sol y del viento.

El efecto de las lluvias depende fundamentalmente de:
1) Su abundancia anual; 2) su distribución a lo largo del año,

(1) Para prepararla se pone gelatina en agua fría; después de transcurridas 3 horas, se tira el agua no absorbida y se calienta la gelatina humedecida, al bañomaría hasta que se funda. Mientras está fundida, se le agrega glicerina (más o menos la mitad del volumen de gelatina fundida) y se deja enfriar. Si queda demasiado consistente se vuelve a fundir y se le agrega glicerina, hasta obtener en frío consistencia de jalea. Luego se filtra por algodón y se le agrega solución saturada de verde de metilo en alcohol 50%, hasta que tome color de tinta, y algunas gotas de ácido fénico.

y, en particular, de su relación con el período de crecimiento de la planta considerada: las abundantes lluvias, caídas 1 a 3 meses antes de la floración, contribuyen a una intensa producción de pólen (acción favorable mediata de las lluvias sobre la polinación). En cambio, la lluvia caída en plena polinación, determina casi siempre una gran merma de la concentración polínica del aire, debida a la precipitación del polen atmosférico y a la inactivación de las anteras durante algunas horas (acción inmediata, depresora de la polinación).

En la práctica hemos comprobado casi siempre que hasta 24 horas de terminada una lluvia, no se normaliza el contenido de la atmósfera.

El sol activa la dehiscencia de las anteras y, calentando el aire, eleva el polen producido.

Cuando el sol brilla con intensidad durante las primeras horas de la mañana, determina para todo el resto del día y aunque se oculte luego, una elevada concentración polínica de la atmósfera.

El viento favorece la liberación del polen por las anteras, se opone a su sedimentación, y moviliza el ya sedimentado, con lo que aumenta el contenido real de polen del aire. También produce el viento un aumento aparente del contenido atmosférico, ya que al ponerse en contacto con la lámina un mayor volumen de aire, quedan retenidos más granos.

2) LA INVESTIGACIÓN DE LA ATMÓSFERA EN LA AMÉRICA LATINA

En los países de Latinoamérica donde la concentración polínica de la atmósfera ha sido estudiada, se ha advertido que la incidencia del polen de *Ambrosia* y géneros vecinos es escasa.

Este hecho explica que la frecuencia de la polinosis sea mucho menor que en EE. UU., ya que en ese país el polen de dichas plantas, de incidencia extraordinariamente elevada (1), es la causa más importante de polinosis.

Damos a continuación un resumen de los principales trabajos sobre recuento polínico aparecidos en los países latinoamericanos.

(1) Véanse tablas en DURHAM ⁴².

En la Argentina: (1)

SOLARI¹⁴⁰, estudiando la atmósfera de 3 puntos de la ciudad de B. Aires por medio de láminas verticales, encuentra que, durante el mes de julio, existe muy poco polen en la atmósfera, siendo el máximo registrado 8 granos por cm.² En orden decreciente los granos hallados corresponden a los géneros *Platanus* *Acer* o *Eucalyptus* (el autor no lo precisa), a *Chamaerops*, y a *Pinus*, *Cedrus* o *Podocarpus*. Durante el mes de agosto la cantidad de polen aumenta, llegando a 81 granos por cm.² Durante este mes se encuentra, además de los hallados en el mes anterior, polen de **Gramíneas**. Las cifras bajas podrían explicarse por los meses considerados, que parecen corresponder a los de poca polinación.

CASTEX, RUIZ MORENO y CORRADI²⁵, exponiendo láminas de glicero-gelatina, verticales, y practicando el recuento en una superficie de 3,4 cm.², encuentran abundancia de polen de árboles en la atmósfera de B. Aires, durante el mes de setiembre, siendo predominantes los de *Acer* (hasta 12 granos por cm.²), *Acer* o *Platanus* (hasta 45 granos por cm.²), *Cupressus* (hasta 15 granos por cm.²) y *Eucalyptus* (hasta 9). Existe en poca cantidad polen de *Populus* sp., *Quercus* sp., *Phoenix* sp., *Araucaria* sp., *Pinus* sp., *Morus* sp., *Acacia* sp. El polen de *Celtis spinosa*, del que se encontraron generalmente pocos granos. apareció un día de ese mes en grandes cantidades. El polen de *Juglans* sp. apareció en abundancia (hasta 118 granos por cm.²) durante los últimos días de la investigación.

En el mes de diciembre (23) existe polen de **Gramíneas** en abundancia.

En Bahía Blanca (29) encuentran estos autores polen de **Quenopodiáceas**, de **Gramíneas** y de *Eucalyptus*.

HERRAIZ y MONTICELLI⁷⁰; ^{70 b1a}; ⁷¹; ⁷³ practicando recuento del polen atmosférico en 4 ciudades argentinas, encuentran: en B. Aires, polen de *Acer* sp. entre la primera y la tercera decena de setiembre, de **Compuestas** desde la primera decena de febrero a la segunda de marzo, de **Ciperáceas**, desde la segunda de setiembre a la tercera de enero, de **Gramíneas** desde la tercera decena de octubre hasta la segunda de enero, de **Quenopodiáceas** y **Amarantáceas**, desde la tercera decena de febrero a la tercera de marzo, aun cuando, en pequeñas cantidades, ya desde la tercera decena de enero.

En Bahía Blanca, posiblemente la ciudad de Sud América en que la polinosis es más frecuente, establecen estos autores que el polen de **Quenopodiáceas** existe en grandes cantidades, alcanzando su mayor densidad en los meses de febrero y marzo. La polinación de las **Quenopodiáceas** es muy precoz y la de las **Gramíneas** se prolonga mucho, por lo que no puede establecerse allí la clásica división en época de los pastos y de las malezas. La gran cantidad de polen de **Quenopodiáceas** se explicaría para estos autores por la abundancia de las especies halófilas ya mencionadas (pág. 353).

En Fortín Mercedes, zona de regadío, los autores encuentran que la

(1) En la Argentina se han realizado también estudios detenidos sobre la distribución en el terreno de la flora alérgica¹⁵: ¹³².

influencia del riego, determina: aumento del polen de **Compuestas**, mayor densidad y persistencia del polen de **Gramíneas**, y la influencia de ciertos árboles cuyo crecimiento favorece el regadío.

En la ciudad de Santa Rosa, advierten, como en la anterior, la notable persistencia del polen de **Gramíneas** y la aparición temprana del de **Quenopodiáceas**.

En el Brasil. — Las investigaciones realizadas por OLIVEIRA LIMA, GRECO y colaboradores, ⁶¹; ⁶²; ⁹⁶; ⁹⁷; ¹⁰¹; ¹⁰³; ¹⁰⁴; ¹⁰⁵; ¹⁰⁶; ¹⁰⁷; ¹⁰⁸; ¹⁰⁹; quienes hicieron el estudio del polen atmosférico en varias ciudades de ese país, demostraron el hecho muy llamativo de que sólo existe una estación polínica, la de las **Gramíneas**, que se extiende desde principios de mayo a fines de junio.

Fuera de estos meses no se encuentra polen en la atmósfera en cantidades apreciables, no existiendo allí por lo tanto época de árboles ni de malezas. Como número máximo de polen de **Gramíneas** se registraron 89 granos por cm.², correspondientes a *Melinis minutiflora* ("capim gordura"), pasto muy abundante allí. De los estudios realizados por estos autores, se desprende la marcada constancia en el Brasil entre las estaciones polínicas de uno y otro año y entre las correspondientes a distintas ciudades, y si sólo variación en la cantidad de granos encontrados.

El acmé de la curva se encuentra siempre entre el 15 de mayo y el 15 de junio.

En Salvador (Bahía), el polen de pastos falta también casi completamente (¹⁰⁶), cosa que atribuyen los autores a las lluvias que caen allí durante los meses de mayo y junio.

En Cuba.

CADRECHA ALVAREZ ²¹ determinó la concentración polínica de la atmósfera de La Habana durante algunos meses, encontrando que existe predominio del polen de **Gramíneas**, el cual alcanza una concentración de 30 granos por cm.². Las especies productoras más importantes son *Cynodon dactylon* y *Phleum pratense*; la primera polina más intensamente desde fines de abril hasta fines de mayo; el polen de la segunda comienza a recogerse desde principios de mayo.

Además de polen de **Gramíneas**, encuentra también este autor, en pequeña cantidad, polen de *Quercus*, de *Pinus*, de **Amarantáceas**, de **Quenopodiáceas** y de **Compuestas**.

QUINTERO FOSSAS ¹²⁰, en la misma ciudad, comprobó, además del de **Gramíneas**, polen de algunas plantas cuya polinización es sobre todo entomófila pero también anemófila secundariamente: *Viguiera helianthoides*, *Mangifera indica*, *Acacia horrida*, *Acacia farnesiana*, etc.

En Chile.

BLANCO VIVANCO¹⁰ determinó el contenido polínico de la atmósfera de la ciudad de Santiago durante la primavera y el verano, comprobando un máximo de granos en el mes de diciembre, en que el contenido alcanza a 22 granos por cm.³ como valor máximo. Los promedios mensuales son mínimos para los meses iniciales y finales de la experiencia (setiembre y marzo), en que alcanzan solo a 6 granos, y máximos para diciembre y enero en que alcanzan a 14 granos por cm.³ No se refiere este autor a la naturaleza de los pólenes encontrados ni a las estaciones polínicas de ese país.

En Osorno, ciudad situada a 960 kilómetros al Sur de Santiago, tuvimos ocasión de investigar el polen atmosférico durante los 5 primeros días de febrero de 1944, encontrando un máximo de 15 granos por cm.³ entre los días 4 y 5, de los que la mayoría eran de Coníferas (193).

En México.

SALAZAR MALLEN¹³⁵ realizó el estudio del polen atmosférico de la ciudad de México, encontrando que existen allí las estaciones de árboles, pastos y malezas. Los árboles polinan en invierno, los pastos desde el principio de la primavera y durante el verano y las malezas desde el principio del verano hasta la mitad del otoño.

Los granos de polen de árboles encontrados, son referidos por este autor a *Cupressus benthamii* (desde principio de setiembre hasta mayo, alcanzando hasta 45 granos por cm.³), a *Alnus* sp. desde noviembre hasta marzo, a *Fraxinus viridis* var. *barlanderiana* (desde mediados de noviembre hasta mediados de marzo, con un máximo de 70 granos a fines de enero y principios de febrero). El polen de *Quercus* sp. se encuentra en la atmósfera desde la primera quincena de febrero hasta fines de mayo, el de *Pinus* sp. se encuentra en cantidad elevada, llegando hasta 90 granos por cm.³ durante febrero, marzo y abril. También encuentra este autor polen de *Populus* sp., *Salix* sp., *Ligustrum japonicum* y *Acacia* sp.

Entre los pastos se encuentran granos, probablemente de *Cynodon dactylon*, desde mediados de febrero hasta mayo y luego nuevamente en agosto; el polen de *Zea mays*, aparece en julio y agosto. El polen de **Amaranto-Quenopodiáceas** (1) se encuentra en la atmósfera desde abril hasta setiembre y nunca alcanza concentración elevada.

Ambrosia artemisiaefolia polina desde julio hasta setiembre y alcanza una concentración muy escasa por coincidir este periodo con las grandes lluvias. Secundariamente se encuentra también polen de **Compuestas entomófilas**.

De la comparación de los datos dados por este autor, se deduce la singular importancia, en ciudad de México, de la estación

(1) En anemopolinología suele usarse esta expresión; ella se hace necesaria por la dificultad existente en la distinción del polen de ambas familias.

de los árboles y la significación marcadamente secundaria de las de los pastos y malezas, posiblemente por la influencia decisiva de la lluvia sobre su polinación.

En el Uruguay.

Realizamos desde diciembre de 1942, (153) la investigación del contenido en partículas de la atmósfera de Montevideo, mediante la exposición de láminas horizontales en dos puestos de observación, situados uno en las proximidades del Puerto del Buceo y otro en el barrio Atahualpa, distantes entre sí 7.600 mts. (1).

En el estudio de nuestras láminas, colocadas siempre cotidianamente en Puerto del Buceo, y semanalmente en el barrio Atahualpa, comprobamos la incidencia en la atmósfera de los lugares estudiados de diferentes tipos de elementos que se pueden agrupar en: 1) partículas vegetales diversas (fibras, trozos de anteras, células epidérmicas, semillas y trozos de ellas, etc.). 2) partículas inorgánicas; 3) escamas de alas de Insectos; 4) elementos excepcionales (pelos de Mamíferos, Acaros y pequeños Insectos enteros, bárbulas de plumas, etc.); 5) hongos; 6) granos de polen.

1) Las partículas vegetales son a menudo predominantes y de tamaños extremadamente variados para que su recuento sea útil. Son de múltiples orígenes en la mayoría de los casos y no pueden ser reconocidos específicamente. Sólo hacen a esto excepción los elementos desprendidos de los plátanos, que no encontramos en abundancia en los lugares citados y si sólo sobre láminas expuestas en la proximidad de estos árboles (2).

2) Las partículas inorgánicas encontradas reconocen dos orígenes principales: en parte es la tierra levantada, que aumenta con el viento y, en parte, el carbón procedente de las chimeneas.

3) Las escamas de alas de Insectos se encontraron en la atmósfera en cantidades algo crecidas (hasta 292 por cm.²). desde diciembre a mayo y especialmente en el mes de abril. Tienen un aspecto de pantalla característico que las hace inconfundibles. En unos casos se encuentran agrupadas, pero, en la mayoría de las ocasiones, aparecen sueltas.

(1) Las láminas eran colocadas a las 18 horas y retiradas al día siguiente a la misma hora. La altura del lugar de exposición es de 6 metros. Los números que damos corresponden a un centímetro en 24 hs. Las observaciones se realizaron desde diciembre de 1942 hasta marzo de 1944.

(2) La alergia por partículas atmosféricas desprendidas de las plantas, aparte del polea, ha sido referida por diversos autores, pudiéndose recordar la provocada por las partículas de *Platanus*, de *Populus*; y de *Rosáceas* ^{150c}.

Estas escamas han sido halladas en la atmósfera de ciudades de E.E. U.U. ³; ¹¹⁰; ¹⁵⁰, son liberadas por Lepidópteros o por Tricópteros (1) en el aire durante el vuelo, donde, según PARLATO, cada individuo desprende más escamas que granos de polen una antera de *Phleum pratense*. Otros elementos desprendidos de Insectos (artejos de apéndices, trozos de alas) o Insectos enteros, son encontrados a menudo.

4) Elementos excepcionales.

Los pelos de Mamíferos no aparecieron sobre las láminas en cantidades mayores de 6.

Ácaros íntegros fueron hallados durante el mes de abril en varias ocasiones; plumas de Ave, pequeños trozos de ellas y bárbulas aisladas se encuentran con relativa frecuencia.

5) Los hongos encontrados más frecuentemente fueron:

a) **Pucciniáceas** (“royas”), durante casi todo el año, sobrepasando casi siempre las 5 unidades por cm.² de superficie y llegando el máximo registrado a 38 (5 de marzo). Son infaltables en noviembre y diciembre.

b) *Alternaria* apareció durante todo el año en cantidades casi siempre inferiores a 5 por unidad de superficie. La máxima incidencia se produjo en marzo, abril y mayo, en que, muy frecuentemente, se mantuvo por encima de 10, llegando a 23, la mayor cifra encontrada (24 de abril).

c) *Helminthosporium* fué hallado repetidas veces, pero sólo en cantidades muy pequeñas (2 ó 3 unidades); también se vieron en pequeñas cantidades otros hongos que no fueron determinados.

6) El polen se mantiene en la atmósfera durante todo el año, puede considerarse sin embargo un cero polínico en los meses de junio y julio, durante el cual el contenido es muy escaso, existiendo en cantidades apreciables sólo polen de Coníferas.

Como características esenciales, se deben anotar: la existencia de una estación temprana, en que polinan la mayoría de los árboles exóticos; la prolongada estación de los pastos, y la temprana aparición en la atmósfera del polen de las malezas, entre las cuales las **Amaranto-Quenopodiáceas** comienzan a polinar en pleno acmé de los pastos. Esto hace que las estaciones correspon-

(1) Los Efemerópteros (efímeras) también causan alergia (⁶⁴; ¹¹¹). Las especies de este grupo no poseen escamas, pero desprenden pequeñas partículas de su película de envoltura. Este desprendimiento es una consecuencia de la muda que se produce en las efímeras durante su cortísima vida adulta.

dientes a los pastos y a las malezas estén en el Uruguay superpuestas en parte.

α) *Árboles.* — En la apreciación de la incidencia del polen de árboles, resalta la notable influencia de la flora vecina al lugar de la exposición de las láminas: durante nuestra investigación los árboles circundantes alteraron tanto el contenido de las láminas como para hacer diferir notablemente las expuestas durante los mismos días en los dos puntos de observación (1).

Para el caso de los árboles no puede, de acuerdo a estos hechos, establecerse un esquema de la importancia que pueda tener cada especie, por la incidencia de su polen en la atmósfera, ya que sus recuentos sólo son válidos para el punto preciso en que se realizó la observación, hallándose por eso cada enfermo en condiciones especialísimas con respecto a ellos.

El polen de Coníferas del grupo *Cupressus* (véase pág. 379), se encontró en la atmósfera de ambos puntos desde marzo, alcanzó un primer acmé, hasta de 30 granos por cm.², en mayo, mes durante el cual fué infaltable en las láminas. Descendió en cantidad pero se le siguió encontrando en pequeño número, hasta que en agosto y setiembre aumentó nuevamente, coincidiendo ello con la gran floración del género *Cupressus*, y alcanzó un nuevo acmé de hasta 47 granos por cm.², luego volvió a disminuir, para desaparecer en noviembre.

El polen de Coníferas del grupo *Pinus* se encontró poquísimas veces en la investigación realizada, mostrándose en mayor cantidad desde la mitad de mayo, en que alcanzó un máximo de sólo 9 granos. Su incidencia se mostró por el contrario predominante (hasta 102 granos por cm.²) en láminas expuestas en la playa Piriápolis.

El polen de *Eucaliptus* sp., apareció en la atmósfera días aislados durante todo el año. Cuando las preparaciones se miran muy frescas se advierte que los granos caídos suelen estar en grupos de varios, lo que guarda relación con el carácter sobre todo entomófilo del género. El máximo número hallado fué de 52 granos por cm.² el 27 de marzo.

El polen de *Platanus acerifolia*, apareció en la atmósfera de los dos

(1) En Puerto del Buceo, la existencia de unos eucaliptus próximos, determinó la aparición de su polen sobre las láminas en cantidades de hasta 52 granos por cm.² mientras que en el barrio Atahualpa no aparecieron. Una palmera (*Phoenix canariensis*), existente en Puerto del Buceo a 15 metros del lugar de exposición de las láminas, determinó la aparición de su polen desde mediados de diciembre hasta la mitad de mayo, en cantidad frecuentemente superior a 1000 granos por cm.², con un máximo de 1374 granos por cm.², a principios de mayo de 1944. Sobre las láminas expuestas en el barrio Atahualpa, aparecieron, en cambio, abundantes granos de polen de *Ulmus* sp. y, en cierta cantidad, de *Fraxinus* sp. de *Acacia* sp. y de *Ligustrum* sp., que no aparecieron nunca en las láminas de Puerto del Buceo.

lugares estudiados coincidiendo con el comienzo de la floración (de la primera a la tercera semana de setiembre). Alcanzó su acmé (hasta 52 granos), los últimos días de setiembre.

El polen de *Acer* sp. apareció en cantidades pequeñísimas (1 ó 2 granos) durante los últimos días de setiembre.

El polen de *Phoenix canariensis* apareció en el Puerto del Buceo desde la mitad de diciembre hasta la mitad de mayo.

El polen de *Ulmus* sp. se hizo predominante a principios de agosto, en Atahualpa (hasta 90 granos).

El polen de *Celtis spinosa*, apareció en los dos puestos de observación, en pequeñísimas cantidades (hasta 6 granos), desde setiembre a mayo.

Aparto de los mencionados, aparecieron ocasionalmente granos de polen de *Acacia* sp. (desde julio 17 a setiembre 30, con un máximo de 14 granos), de *Morus* sp. (durante el fin de setiembre, hasta 8 granos), *Ligustrum* sp., *Juglans* sp. y *Fraxinus* sp.

β) *pastos*. El polen de Gramíneas apareció en la atmósfera desde principios de octubre y se le siguió encontrando siempre hasta principios de mayo; fuera de esos meses se le vió excepcionalmente y en muy pequeñas cantidades. La estación de las Gramíneas propiamente dicha duró sin embargo sólo desde la mitad de noviembre hasta el fin de enero, período en que la cantidad de granos se mantuvo casi siempre encima de 25, alcanzando su máximo (por encima de 40, hasta 76) desde los primeros días de diciembre hasta el principio de enero. Se vió un segundo ascenso (más de 25) durante los 10 últimos días de marzo y primeros de abril.

γ) *Malvas*. El polen de *Ambrosia* comenzó a aparecer en la mitad de diciembre y no desapareció totalmente hasta la mitad de mayo. Su presencia en las láminas fué discontinua y generalmente se halló en cantidades pequeñas (menos de 5 granos por cm.²), alcanzando su máximo (casi siempre más de 5, hasta 30) desde la mitad de febrero al fin de abril.

Granos de polen de otras compuestas (*Helianthus*; Cichórietas) aparecieron desde el fin de noviembre hasta el fin de mayo, manteniéndose siempre por debajo de 5 por cm.².

El polen de Amarantáceas y Quenopodiáceas apareció en la mitad de noviembre y se le siguió encontrando hasta la mitad de mayo. La cantidad estuvo desde el principio por encima de 5 granos, alcanzando su máximo (más de 10 granos, hasta 32), desde la última decena de enero hasta la última de marzo.

El polen de Poligonáceas apareció en cantidades pequeñas (de 1 a 4 granos), desde el fin de marzo hasta principios de junio.

Granos de Juncáceas sólo se vieron un día (28 de abril), en número de 10 granos por unidad de superficie.

3) LA VARIACIÓN DEL CONTENIDO POLÍNICO DURANTE LOS VIAJES

Se sabe que el polen penetra hasta distancias considerables en la atmósfera marina, habiéndose podido recoger polen durante toda la travesía del Atlántico (⁴⁹), pero, de todos modos, la atmósfera que respira quién viaja en el mar es desde este punto de vista mucho más pura que la atmósfera continental.

Láminas expuestas por nosotros (¹⁵³) en la proximidad del pontón-faro del Banco-Inglés, situado a 20 kilómetros de la costa y a 13 de la Isla de Flores, durante el principio de la primavera, captaron polen de pastos y de árboles sólo en cantidades muy reducidas.

Láminas colocadas a bordo dos horas después de salir de B. Aires y retiradas 2 horas antes de llegar a Montevideo, registraron en nuestra experiencia, realizada a mediados de febrero, solamente 3 granos de polen: dos de Gramínea y uno de Amaranto-Quenopodiácea.

Durante los viajes por tierra se recibe un variadísimo aporte de polen, dependiente de las regiones que se atraviesan, lo que explica la existencia de enfermos que presentan síntomas cuando recorren determinados lugares.

Las láminas expuestas en las ventanillas de un ferrocarril recogen una cantidad inusitada de polen y hongos, atribuible, en parte, al gran volumen de aire con que éstas se ponen en contacto, y, en parte, a la remoción, por el desplazamiento de aire que provoca la locomotora, del polen de las plantas próximas a las vías, algunas de las cuales, como la misma *Ambrosia tenuifolia*, que es sobre todo planta viaria, son muy polinadoras.

En experiencias realizadas por nosotros durante el mes de diciembre (¹⁵³), láminas expuestas horizontalmente sobre las ventanillas del tren, entre los kilómetros 42 y 67 (entre Balneario Salinas y Balneario Floresta), recogieron, en el tiempo transcurrido, una cantidad de polen que, expresada en 24 hs., alcanzó a 2822 granos de polen de Gramíneas, 122 de Amaranto-Quenopodiáceas y 230 esporos de Pucciniáceas ("royas") por cm².

El polen, llevado por el aire caliente en su desplazamiento ascendente, puede alcanzar gran altura, y aún encontrarse en las capas superiores de la atmósfera en cantidades mayores que sobre la superficie. Forma así verdaderas nubes de polen que, descendiendo, pueden determinar ascensos extemporáneos del contenido polínico de la atmósfera que se halla en contacto con el suelo.

En nuestra experiencia ¹⁵³, láminas expuestas cada hora en las ventanillas del ferrocarril durante la travesía de los Andes, no mostraron sino

variación irregular y muy escasa a las distintas alturas. La cantidad de granos depositados se mantuvo alrededor de 15 por hora y por cm².

VI. Morfología polínica

1) CONSIDERACIONES GENERALES

El estudio morfológico de los granos de polen, elementos reproductores masculinos (1) de las plantas superiores, comenzado en el siglo XVII por MALPIGHI y GREW, ha alcanzado actualmente un particular desarrollo, por ser varias las disciplinas que aprovechan de su conocimiento.

Desde el año 1873, en que BLACKLEY demostró conclusivamente el papel del polen como agente causal de la "fiebre de heno", la morfología polínica tomó interés creciente para la medicina.

El estudio del polen interesa también a otras ciencias. Es así que el reconocimiento de los granos incluidos en la turba o en la ciénaga de los lagos, es un valioso elemento para la investigación de la distribución de las floras en épocas pasadas de la historia de la tierra. (2)

(1) El grano de polen, en el momento de llegar al estigma, contiene en su interior más de una célula, o por lo menos, más de un núcleo.

En las Angiospermas el grano de polen recién formado contiene un núcleo único, que, ya en la antera, se divide en dos: uno vegetativo y otro generativo.

El núcleo generativo se divide a su vez y forma dos núcleos espermáticos. Esta última división se hace precozmente en algunas familias, y en otras, después que el grano llega al estigma.

Una vez alcanzado el estigma, la secreción que en él encuentra, estimula por parte del grano de polen la emisión de un largo tubo, el tubo polínico, que, regido en su desarrollo por el núcleo vegetativo, transporta los dos núcleos espermáticos. Estos dos núcleos espermáticos tienen destino diferente: uno, actuando sobre el elemento femenino u oosfera, realiza la fecundación propiamente dicha y da origen al embrión; el otro se une a dos o más núcleos secundarios, y da origen al albumen, acúmulo de las reservas que nutrirán al embrión durante la germinación de la semilla.

En las Gimnospermas el proceso es algo diferente (ver PECHOUTRE ¹⁸⁸³).

(2) Las plantas anemófilas depositan sobre el suelo y sobre los lagos y pantanos, una capa de polen cuya densidad y naturaleza dependen de la flora de las proximidades. Los granos así sedimentados pueden conservarse a través de miles o millones de años sin mayor alteración, gracias a la esporopolenina (terpeno muy resistente a los agentes ambientales), contenida en su exina. Es así que los fondos de los lagos, los pantanos y las turberas, resultan un registro donde se graban de abajo hacia arriba las dis-

En la industria apícola, el análisis del polen contenido en la miel, permite deducir cuáles han sido las plantas visitadas por las abejas (de lo cual depende la calidad de la miel considerada) y hacer el reconocimiento de las falsificaciones y fraudes comerciales. Esta finalidad práctica ha comportado un especial desarrollo del conocimiento morfológico de los pólenes entomófilos, cuyo estudio ha sido realizado de modo muy completo en Alemania por ZANDER¹⁰⁰ (1).

La sistemática botánica tiene, algunas veces, un auxiliar útil en la morfología del polen, ya que ésta puede variar entre especies o razas que, bajo otros aspectos, son muy semejantes.

Se ha empleado también al polen como un campo precioso para el estudio del efecto de las radiaciones sobre la herencia⁹⁸.

Señalemos finalmente que, ocasionalmente, durante el examen parasitológico de la orina o de las deyecciones, son hallados granos de polen que han caído sobre ellas o que el enfermo ha ingerido y que atraviesan el tubo digestivo sin mayor alteración. Estos granos pueden tomarse a primera vista por parásitos (pseudoparásitos)¹⁰. La penetración se hace lo más frecuentemente por las fosas nasales y son ingeridos con las secreciones de la vía respiratoria⁹⁸.

Cuando se observan láminas en que los granos de un mismo aspecto son numerosos y se conservan inalterados, se llega frecuentemente a determinar la especie a que corresponden; lo más habitualmente, sin embargo, no se dan en las láminas expuestas en la atmósfera aquellas condiciones ideales y por esto el reconocimiento ha de limitarse al género o a grupos mayores.

En algunos casos, existen grandes rasgos, que permiten un
tintas modificaciones experimentadas por la vegetación del lugar a través del tiempo.

Estudiando este polen fósil han podido conocerse con más precisión las modificaciones de las floras, y por ellas, las de los climas, sucedidas durante los períodos glacial y postglacial (era cuaternaria) en Europa y en América del Norte. También en algunos casos se han investigado por este mismo mecanismo, algunos caracteres de la flora de la era terciaria.

Varios autores (citados por ERDTMAN⁴⁹) han estudiado, por el análisis de polen, la evolución de las floras de la Patagonia y de Tierra de Fuego en el Período post-glacial.

También para la arqueología y para la prehistoria, el conocimiento de los granos de polen sedimentado es particularmente importante, ya que la instalación de colectividades humanas en las proximidades de los lagos y pantanos cuyo contenido polínico se investiga, es documentada por la presencia de polen de plantas cultivadas o transportadas por el hombre.

Una investigación de esta naturaleza ha sido realizada en América Latina por DEEVEY⁹⁹, quien intentó datar las culturas medias del Valle de México por el análisis de los granos de polen contenidos en el fondo del Lago de Pátzcuaro.

(1) En nuestro medio se han ocupado del estudio de los granos de polen contenidos en las mieles, FERNÁNDEZ y BURGUES⁹⁸.

diagnóstico inmediato (*Pinus, Acacia*). Los elementos que en general permiten el reconocimiento son: la forma del grano; su tamaño (muy útil si previamente se ha construido una escala completa de magnitudes de los granos de polen posibles en el lugar de observación); los caracteres de la exina; los de la intina; el número, la disposición, la forma y demás características de los surcos germinales y de los poros germinales. Contribuye también al diagnóstico, el aspecto del contenido en sección óptica.

1) Forma. — Entre los pólenes entomófilos pueden encontrarse formas muy llamativas (plurifacetadas, triangulares, lenticulares, en forma de barril, etc.); los anemófilos tienen en la gran mayoría de los casos, cuando están hinchados, forma esferoidal; la forma esférica es más rara.

2) Tamaño. — Los anemófilos tienen un diámetro comprendido generalmente entre 15 y 45 μ .

Dentro de la misma especie (en unas más que otras) se registran variaciones bastante amplias: un tamaño preciso atribuido a un polen dado, sólo puede corresponder a un valor promedio. Es por este motivo que cuando el polen se encuentra en abundancia, su reconocimiento por el tamaño es más fácil, pues pueden obtenerse promedios, los cuales, por constituir valores estadísticos referentes a una serie numerosa de valores individuales, presentan mayor firmeza.

3) La exina es la membrana externa del grano y uno de los elementos más útiles para el diagnóstico; puede ser lisa, reticulada, crestada, espiculada, etc., o poseer cada una de estas características con diversas particularidades. Se colorea bien con el verde de metilo, y presenta generalmente en su superficie poros germinales, que dejan pasar al tubo polínico durante la germinación del grano y pliegues o surcos germinales, que contienen a los poros y que además tienen una función importante en los cambios de forma del grano, ya que constituyen la zona flexible de éste. Precisamente, cuando el grano se hincha, los pliegues forman rodetes salientes, que casi siempre se destacan nítidamente. El fondo de estos pliegues está constituido por una membrana delgada, sin afinidad por los colorantes usados más habitualmente para tinción de polen (verde de metilo y fucsina).

Es debido a estos pliegues que los granos tienen forma muy distinta si están secos o en un medio que no los penetra, o húmedos o en un medio que los penetra; de allí el interés que existe al describir la forma y tamaño de un grano, en especificar con precisión el medio usado y también las horas que permanecieron los granos en él (ya que el diámetro tiende a crecer dentro de ciertos límites en relación con el número de horas transcurridas). (1)

(1) Las magnitudes que damos en este capítulo fueron obtenidas siempre sobre preparaciones de más de cien horas; se utilizó mezcla de WOODHOUSE.

4) La intina es una membrana hialina de espesor variable, poco útil para caracterizar granos por ser de configuración bastante constante. En algunos casos sin embargo (Coníferas) su espesor es el elemento que más resalta en la morfología del grano.

5) Los pliegues germinales tienen un interés grande en el diagnóstico de los granos de polen, ya que suelen ser muy característicos en lo que se refiere a su número y forma.

6) Los poros germinales son también variables en su número y disposición. Generalmente se alojan en el interior de los pliegues, pero pueden presentarse también en granos desprovistos de pliegues (**Gramíneas, Malváceas, etc.**).

7) Los distintos granos presentan un contenido de estructura variable (lisa, granulosa, alveolar, vesiculosa, etc.), lo que permite el reconocimiento en algunos casos.

En términos generales puede decirse que los caracteres de los granos de polen están en relación con la forma de vección de estos: los entomófilos suelen presentar diversas irregularidades en la exina, mucílago adherente en la superficie, y son generalmente de mayor tamaño, mientras que los anemófilos tienen exina lisa, superficie seca y tamaño pequeño.

Existen sin embargo excepciones en uno u otro sentido, atribuibles a caracteres filogenéticos: se explica, por ejemplo, el carácter espiculado del polen anemófilo de *Ambrosia* si se tiene en cuenta que este género descende muy probablemente de formas entomófilas (casi todas las **Compuestas** son entomófilas).

2) CARACTERES MORFOLÓGICOS DE LOS GRANOS DE ALGUNOS PÓLENES DE INTERÉS MÉDICO (ANEMOFILIA EXCLUSIVA O FRECUENTE) (1)

Coníferas. — Los granos de polen de los diversos géneros se reparten, en lo que se refiere a su forma, en dos grandes grupos, fácilmente reconocibles: el tipo de sección circular y el tipo provisto de vejiguillas.

Entre los del primer grupo es el más conocido el polen de *Cupressus*, que tiene exina con ligeras eminencias pero libre de poros y pliegues. En sección óptica es característica la intina, notablemente gruesa, que delimita un contenido a contorno policíclico-cóncavo.

Frecuentemente, en las láminas, los granos eliminan la exina, lo

(1) Sobre morfología del polen son fundamentales las obras de ZANDER¹⁰⁰, de WODEHOUSE^{150a} y de ERDTMAN⁴⁹.

En el medio latino-americano varios autores han realizado estudios parciales de la flora de sus respectivos países desde el punto de vista de la morfología polínica^{4; 85; 86; 90; 114}.

que constituye el modo normal de germinación en estos granos desprovistos de poros. Este proceso se produce cuando la calosa que forma la intina se hincha al humedecerse. Teniendo en cuenta esto, deben atribuirse también a este género o a otros géneros de este grupo, los discos hialinos que se suelen encontrar en las láminas. En ellos puede distinguirse una masa nuclear central, rodeada de dos zonas anulares hialinas que se encuentran separadas entre sí por un límite que a veces no se distingue claramente. Los diámetros de las tres zonas mencionadas oscilan entre los siguientes valores: 10,5 - 14 μ ; 17 - 21 μ ; 38 - 47 μ . Estos discos son granos desnudos de exina.

El diámetro de los granos oscila entre 21 y 31, 2 μ , si se tiene en cuenta el conjunto de las especies. Cada especie tiene por su parte una variación bastante grande. El espesor de la intina, muy irregular, va desde 3,9 hasta 11,7 μ .

Los granos de polen de otros géneros: *Thuja*, *Juniperus*, *Libocedrus* y *Chamaecyperis* tienen aspecto muy semejante. *Cryptomeria*, *Taxodium* y *Sequoia*, también parecidos, difieren por poseer un poro germinal emergente.

Los granos de *Araucaria* presentan una porción definida que actúa como zona germinal, rodeada de un anillo de exina espesada, y la superficie excavada de pequeñas depresiones. Los granos de *Taxus* se parecen a los de *Cupressus* pero tienen rudimento de poro germinal e intina muy delgada. Los de *Agathis* poseen exina con pequeñas hendeduras, como *Araucaria*, pero no presenta la zona anular espesada de la exina.

Los granos de *Larix* de *Tsuga* y de *Pseudotsuga* son notables por sus grandes tamaños: de 60 μ a más de 100 μ , valores que, salvo en el caso de *Araucaria*, no son alcanzados por los géneros antes mencionados.

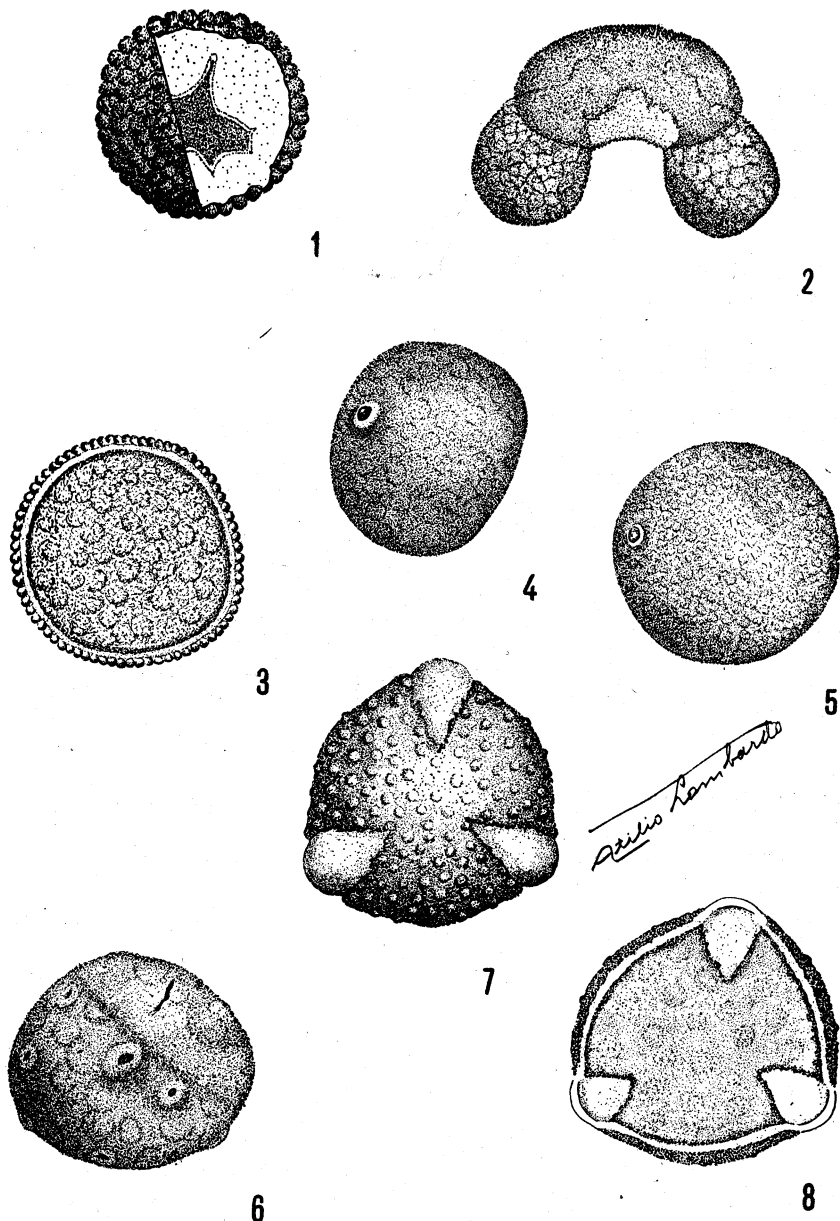
Como ejemplo del tipo provisto de vejiguillas laterales, puede citarse el polen de *Pinus*. La intina es muy gruesa (10 μ en la parte superior del grano) y a ella se ha atribuido su escasa alergenicidad. La exina está provista de un retículo muy fino en el cuerpo, que sobre las vejiguillas forma un vetado muy visible que recuerda una red de capilares sanguíneos. Entre ambas vesículas existe un surco, que es el asiento del movimiento de extensión hacia afuera que realizan éstas cuando el grano se humedece.

El aspecto de los granos de todas las especies del género es muy parecido. Otros géneros poseen también granos semejantes: *Cedrus*, *Picea*, *Abies*, *Pseudolarix*, *Podocarpus* y *Dacrydium*.

En la práctica, el reconocimiento sobre las láminas suele no ir más allá de los dos grupos mencionados, a menos que se conozca con precisión la flora circundante.

Tifáceas. — La única especie de la familia citada para el Uruguay es *Typha dominguensis* ("tatora"), que da una gran cantidad de polen. Los granos tienen sección ovoide o circular y un diámetro que oscila entre 23,4 y 29,2 μ . Poseen un único poro germinal que, dado su contorno irregular, parece una rotura de la exina. La exina tiene un retículo muy delicado y bien visible. En sección óptica se advierte el considerable espesor de las membranas, que va de 1,7 a 1,9 μ y que corresponde casi todo a la exina.

PLANCHA I



Granos de polen de Coníferas, Tifáceas, Gramíneas, Juglandáceas y Fagáceas. 1) *Libocedrus decurrens* ("tuya gigante"), grano del grupo *Cupressus*; la exina se muestra levantada en parte, para apreciar el espesor de la intina, diámetro 22,8 — 32,3 μ . 2) *Pinus pinea* ("pino piñonero"), grano del grupo *Pinus*, diámetro mayor 72,2 — 83,6 μ . 3) *Typha domingensis* ("totora"), sección óptica que no pasa por el poro; diámetro 23,4 — 29,2 μ . 4) *Paspalum plicatulum* vista polar, diámetro 33,3 — 45,6 μ . 5) *Andropogon saccharoides* ("cola de zorro"), vista polar, diámetro 40 — 55 μ . 6) *Juglans nigra* ("nogal"), vista lateral mostrando los dos campos, diámetro 30 — 35 μ . 7) *Quercus pedunculata* ("roble"), vista polar, diámetro 26,6 — 30,4 μ . 8) Id. sección óptica.

En *Ulmus campestris* el diámetro de la sección óptica tiene desde 22,8 hasta 30,4 μ .

Los granos de polen de *Celtis spinosa* ("tala") presentan tres poros de posición ecuatorial y un diámetro de 21 a 23 μ .

Los poros de esta especie, como los de todas las especies del género, están rodeadas por una zona clara redondeada que corresponde a un espesamiento de la intina, y, debido a ello, toman aspecto de mamelón. El límite de los mamelones, que tienen una altura de 3,5 a 5,2 μ y una base de 10,5 μ , es claramente visible.

Moráceas. — Las especies del género *Morus* ("moreras") tienen granos de polen con solo dos poros germinales, de tipo mamelonado (como los de *Celtis*). El contorno del grano es elíptico, con los poros situados hacia los extremos del eje mayor en posición próxima a opuesta, pero no opuesta. El *Morus alba* ambos ejes tienen de 13 a 17,5 μ y de 18 a 21 μ respectivamente. Los granos de polen del género *Urtica*, tiene forma semejante pero son más pequeños.

Poligonáceas. — Las especies del género *Rumex* ("lenguas de vaca") tienen granos de polen esféricos, que presentan generalmente 3 ó 4 pliegues muy delgados; las membranas de envoltura son de poco espesor y lisas. El contenido, con aspecto vesiculoso, es muy característico.

En *R. crispus* el diámetro oscila de 24,5 a 31,5 μ , los pliegues se perciben con dificultad y el contenido vesiculoso resalta notablemente.

Quenopodiáceas y Amarantáceas. — Los numerosos poros del contorno circular y la exina desprovista de prominencias, así como las sombras alveolares del contenido en sección óptica, dan a los granos de polen de estas familias un aspecto característico, común a ambas.

La distinción entre los granos de polen de las dos familias o de los géneros y especies, es pocas veces posible en las láminas atmosféricas, a menos que se tenga un conocimiento muy preciso del polen de las especies de la región, de los períodos de floración de éstas y, especialmente, de los tamaños de los granos respectivos.

En *Amarantus quitensis* ("yuyo colorado") el diámetro de los granos oscila entre 21 — 27 μ . En *A. deflexus* entre 26 y 28 μ .

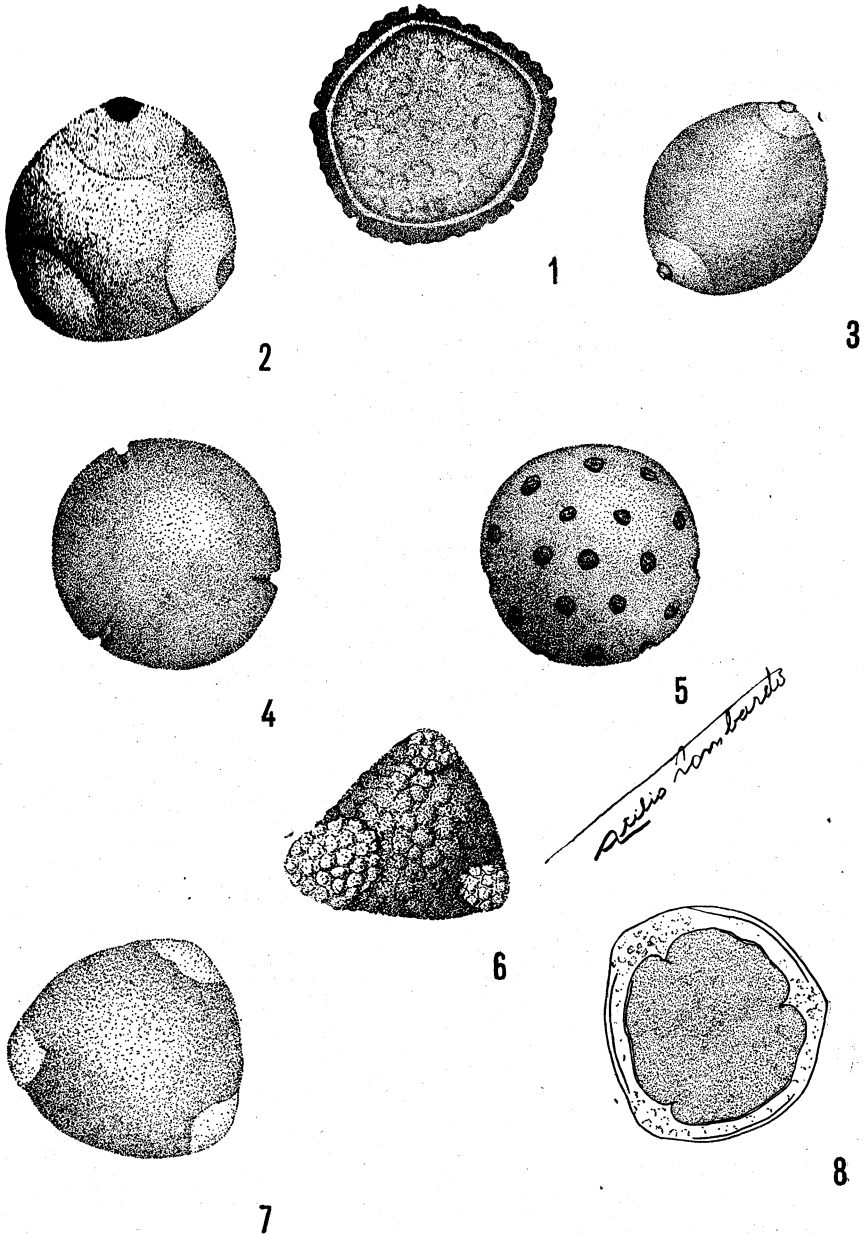
En *Chenopodium ambrosioides* el diámetro va de 19 a 24,5 μ . En *Ch. hircinus* el diámetro es de 24,5 a 28 μ . En *Beta vulgaris* 14,7 a 18,2 μ .

Fitolaccáceas. — *Phytolacca dioica* ("ombú") es una especie entomófila^{er}, pese a lo cual su polen suele encontrarse a distancias algo considerables de los pies masculinos.

Los granos son trisurcados, con pequeñas elevaciones en la exina. Frecuentemente, si han pasado algunas horas en la mezcla, aparecen rotos en uno de sus pliegues. Diámetro, 17,5 — 21 μ .

Platanáceas. — *Platanus acerifolia* ("plátano") tiene granos de polen de tres pliegues y con sección óptica triangular de lados convexos hacia el

PLANCHA II



Granos de polen de **Ulmáceas**, **Moráceas**, **Poligonáceas**, **Amarantáceas**, **Fitolaccáceas** y **Platanáceas**. — 1) *Ulmus campestris* ("olmo"), sección óptica pasando por el ecuador, diámetro 22,8 — 30,4 μ . 2) *Celtis spinosa* ("tala"), vista polar, diámetro 21 — 23 μ . 3) *Morus alba* ("morera"), vista lateral, 13 — 17,5 \times 18 — 21 μ . 4) *Rumex crispus* ("lengua de vaca"), vista polar, diámetro 24,5 — 31,5 μ . 5) *Amarantus quitensis* ("yuyo colorado"), vista polar, diámetro 21 — 27 μ . 6) *Phytolacca dioica* ("ombú", vista polar, diámetro 17,5 — 21 μ . 7) *Platanus acerifolia* ("platanó") vista polar, diámetro 17,5 — 24,5 μ . 8) Id. sección óptica.

exterior. El fondo de los pliegues se presenta casi siempre profundamente enclavado en el contenido, lo que da al pliegue aspecto de cuña. La membrana de los surcos tiene algunas veces gránulos cromófilos. El contenido es liso y cromófilo al verde de metilo.

Como diámetro hemos encontrado 17,5 a 24,5 μ . El espesor de las membranas en conjunto es de 2,6 μ .

Leguminosas (Mimosoideas). — El género *Acacia* (anemófilo ocasional) tiene granos compuestos, formados por coalescencia, en la mayoría de las especies, de 16 granos simples.

Alrededor de un núcleo central, formado por 8 granos simples colocados en dos planos, se disponen en corona los otros 8 (en un solo plano) que, en su conjunto, determinan con sus bordes un contorno elíptico.

Dado que un grano simple no es isodiamétrico, resulta para el núcleo central la forma de un paralelepípedo rectángulo y el grano compuesto tiene por lo tanto tres ejes de dimensiones diferentes: el mayor corresponde al eje mayor de la elipse, el mediano es el menor de la elipse y el menor perpendicular al plano de la elipse.

El género *Inga*, cuyos granos de polen han sido estudiados por FERNÁNDEZ y BURGUES⁵³ en una especie uruguaya (*Inga uruguayensis*), presenta estructura análoga.

Entre las Leguminosas Cesalpinioideas puede citarse *Parkinsonia aculeata* (entomófila) que tiene granos con tres pliegues y exina provista de un retículo con aspecto de panal de abeja.

El diámetro es de 25-28 μ . Los surcos son muy cortos pero bien marcados.

Las Leguminosas Papilionoideas tienen polen de tres pliegues pero con muy distintas variantes; son entomófilas. En *Tipuana tipu* ("tipa") el diámetro es de 21 — 24,5 μ . En *Spartium junceum* ("retama") 35 — 38,5 μ . En *Erythrina crista-galli* ("ceibo") 28,5 — 30,4 μ .

Meliáceas. — El polen de *Melia azedarach* ("paraíso") (planta no anemófila) tiene sección ecuatorial casi cuadrada, a contenido circular, con cuatro poros de disposición ecuatorial, tiene las siguientes dimensiones: lado 35—39 μ , espesor de la exina e intina juntos 3,5 μ .

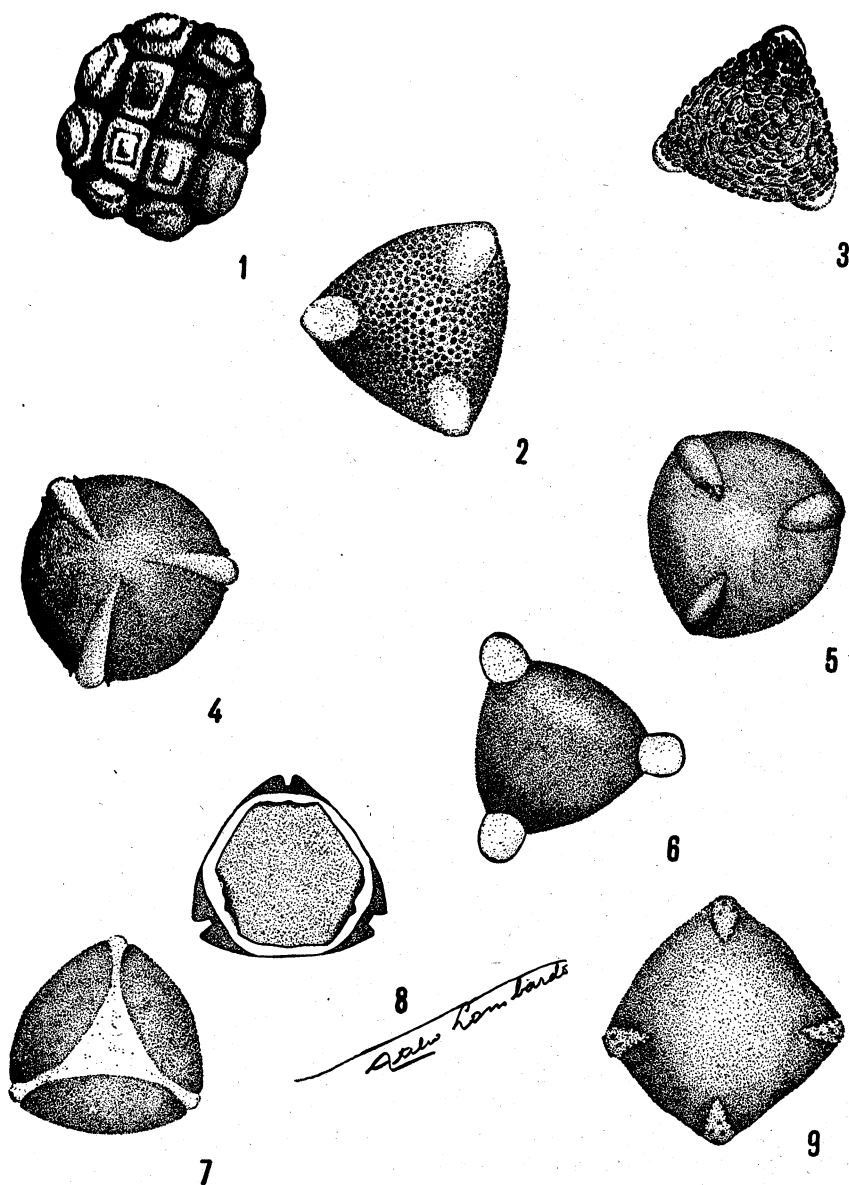
Euforbiáceas. — Los granos de polen de *Ricinus communis* ("tártago") son esferoidales y tienen tres pliegues que llegan casi hasta los polos; generalmente los granos sobre las láminas se colocan de costado y se ve entonces una línea recta que divide al grano en dos partes casi siempre desiguales, que corresponde a un pliegue.

Diámetro de 26,2 a 28 μ .

Aceráceas. — En el género *Acer* ("arces") los granos tienen tres pliegues en forma de rodete. En la mayoría de las especies la exina es estriada. El diámetro de los granos oscila para el género entre 26 y 36,5 μ .

Rhamnáceas. — *Scutia buxifolia* ("coronilla") es entomófila, lo mencionamos aquí a pesar de ello por su abundancia en la campaña uruguaya.

PLANCHA III



Granos de polen de Leguminosas, Euforbiáceas, Aceráceas, Rhamnáceas, Mirtáceas y Oleáceas. — 1) *Acacia baileyana* ("acacia"), vista polar, diámetro 38-45,6 × 45,6 μ . — 2) *Spartium junceum* ("retama"), vista polar, diámetro 35-38,5 μ . — 3) *Erythrina crista-galli* ("ceibo"), vista polar, diámetro 28,5-30,4 μ . — 4) *Ricinus communis* ("tártago"), vista polar, diámetro 26,2-28,5 μ . — 5) *Acer pseudoplatanus* ("arce"), vista polar, diámetro 35,5-36,5 μ . — 6) *Scutia buxifolia* ("coronilla"), vista polar, diámetro 11,4-15,2 μ . — 7) *Eucalyptus tereticornis* ("eucaliptus"), vista polar, diámetro 17,5-21 μ . — 8) Id. sección óptica. — 9) *Fraxinus americana* ("fresno"), vista polar, diámetro 21,5-27 μ .

Los granos son completamente característicos, por la presencia de papilas germinales notablemente proyectadas hacia afuera. Diámetro 11,4 — 15,2 μ (1).

Mirtáceas. — *Eucalyptus* tiene granos de sección triangular, con tres pliegues. Cada uno de estos pliegues se continúa hacia arriba con un ángulo diedro, cuya arista se aplanan cada vez más a medida que se acerca al polo, de tal modo que, finalmente, los tres diedros reunidos, forman en cada polo una pequeña faceta triangular a lados cóncavos hacia afuera. Existen también tres medias lunas planas que enfrentan a cada uno de los lados.

La intina está muy engrosada debajo de los pliegues, lo que hace que el contenido sea limitado, sobre cada uno de los vértices del contorno en corte plano o en cúpula.

En *E. tereticornis* la altura del triángulo formado por la sección óptica es de 17,5 — 21 μ .

Oleáceas. — En *Fraxinus* (“fresnos”) los granos tienen generalmente cuatro pliegues, lo cual permite distinguirlos de la mayoría de los pólenes. La exina tiene un ligero retículo.

En *Fraxinus americana* el diámetro es de 21,5 — 27 μ .

Plantagináceas. — *Plantago lanceolata* (“llantén”) tiene 6 a 14 poros provistos cada uno de un opérculo y de un espesamiento marginal de la exina, lo que le da a sus poros un aspecto semejante al del poro único que lleva el polen de las Gramíneas. Diámetro 23,5 — 41 μ .

Compuestas. — Los granos de polen de las Compuestas están provistos de diversos relieves en la exina, que permiten hacer rápidamente sobre las láminas el reconocimiento de la familia.

En unos casos existen espinas, muchas veces de distintas longitudes para diferentes grupos o especies; en otros crestas, de borde liso o de borde espinulado, que limitan zonas lisas (lagunas), y que, por su sola presencia o por su variada disposición, pueden permitir también un reconocimiento más preciso.

La diversidad de aspectos en que pueden presentarse estos elementos o combinarse entre sí para las especies de Compuestas es notablemente variado en las diversas especies entomófilas (2).

(1) Llama la atención la frecuencia de los diámetros pequeños en el polen de los árboles entomófilos (ver pág. 322).

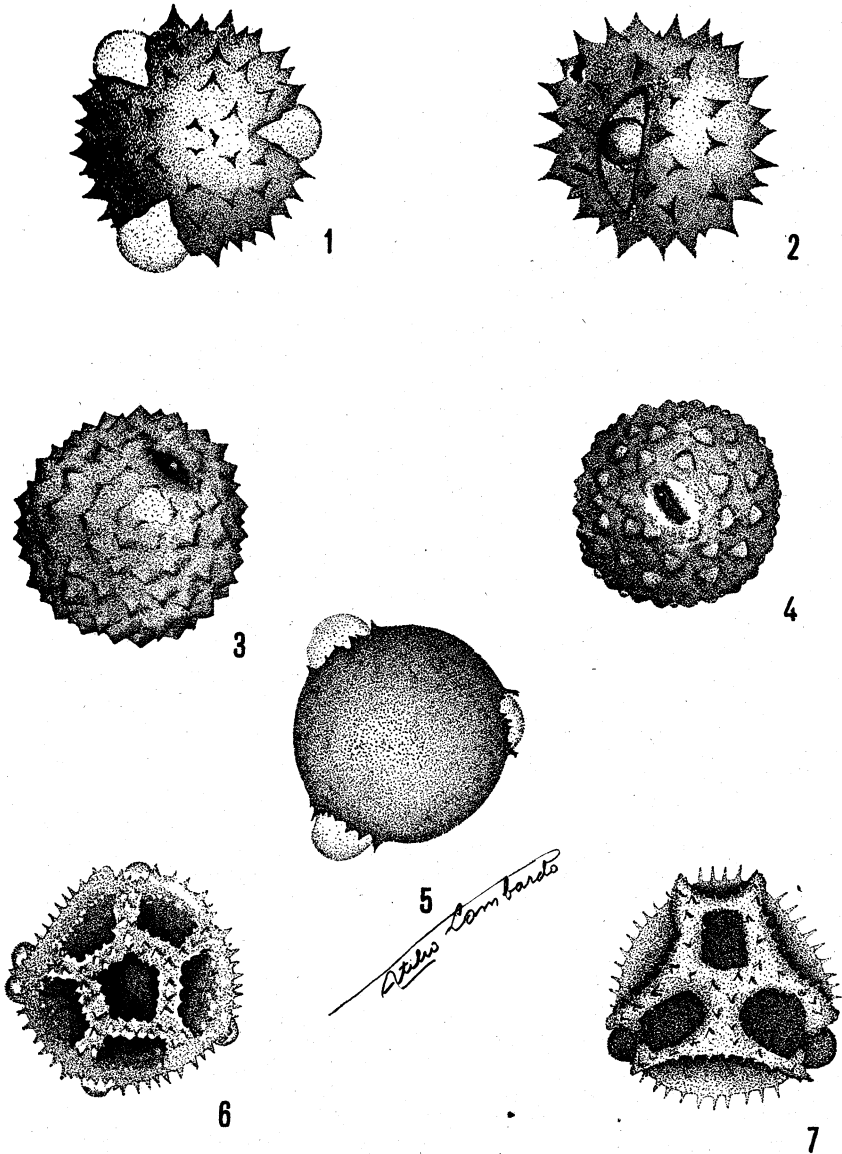
(2) ZANDER¹⁸⁰ establece los siguientes grupos morfológicos para el polen de las Compuestas:

1) Los de sección triangular, con exina completamente desprovista de espinas y pliegues germinales situados, no en los vértices del triángulo, sino en la parte media de los lados (*Centaurea cyanus*, “azulajo”).

2) Los granos de polen de cardos (*Cirsium*, *Serratula*, *Silybum*, *Carduus*) de alrededor de 40 μ de diámetro, con espinas en forma de conos de amplia base, y provistos de abundante mucílago sobre su superficie.

(3) Los granos de polen del tipo *Helianthus*, provistos de espinas pun-

PLANCHA IV



Granos de polen de Compuestas. — 1) *Solidago chilensis* ("vara de oro"), vista polar, diámetro 18 - 21 μ . — 2) Id. vista lateral. 3) *Ambrosia tenuifolia* ("altamisa"), vista lateral, diámetro 19 - 22,8 μ . — 4) *Xanthium cavanillesii* ("abrojo"), vista lateral, diámetro 20,9 - 26,6 μ . — 5) *Centaurea calcitrapa* ("abre puño"), vista polar, diámetro 33,2 - 35 μ . — 6) *Hypochaeris radiata*, vista polar, diámetro 30,4 - 35 μ . — 7) *Taraxacum officinale* ("diente de león"), vista polar, diámetro 24 - 28 μ .

En las especies anemófilas, la reducción de las espinas y demás relieves, hace que los granos de polen de unos y otros géneros y especies sean mucho más semejantes, pese a lo cual, el análisis cuidadoso (medida de la longitud de los pliegues y de las espinas, variaciones de las formas, pequeñas diferencias en el tamaño de los granos o en la separación de las espinas entre sí), permiten en algunos casos, alcanzar un diagnóstico preciso.

Lo más frecuentemente, existen tres pliegues, que rigen la disposición de los relieves de la exina.

Como géneros anemófilos interesan en el Uruguay: *Artemisia* (que pertenece a la tribu de las **Anthemídeas**), *Ambrosia* y *Xanthium* (estos géneros, reunidos con otros géneros de **Compuestas** anemófilas, que no se encuentran en el Uruguay, constituyen para algunos autores la tribu de las **Ambrósieas**).

Las espinas de los granos de polen de estos géneros, en relación con su comportamiento anemófilo, están notablemente reducidas; esta reducción es máxima para los granos de *Artemisia*, en que son sólo vestigiales o faltan completamente.

La presencia en el polen de *Artemisia* de pliegues bien desarrollados (rudimentarios en *Ambrosia* y *Xanthium*) permite distinguirlo de los de estos dos géneros.

En *Ambrosia* y *Xanthium* los pliegues germinales son muy reducidos y desbordan apenas a los poros germinales.

Las espinas son cortas y muy semejantes para todo el género *Ambrosia* y para muchas de las especies del género *Xanthium*; en otras especies de *Xanthium* las espinas son vestigiales.

Los diámetros de los granos son: en *Artemisia verlotorum* 19,9 — 22,8 en *Ambrosia tenuifolia* 19 — 22,8, en *Xanthium cavanillesii* 20,9 — 26,6.

Algunas veces aparecen en las láminas granos de polen de especies no anemófilas. Entre ellos pueden citarse: 1) Los de **Astéreas** y **Anthemí-**

tiagudas, con un diámetro que va desde 20 a 35 μ (*Senecio*, *Aster*, *Helianthus*, *Calendula*, *Dahlia*, *Bidens*, *Eupatorium*, *Xanthium*, etc.).

4) La forma característica de las **Anthemídeas**, semejantes a la anterior, pero con membranas más gruesas, pliegues prolongados y anchos, y espinas cortas y gruesas (*Achillea*, *Anthemis*, *Matricaria*, *Chrysanthemum*).

5) Un grupo que comprende la mayor parte de las especies del género *Centaurea* y algunas especies de otros géneros (*Carthamus*, etc.). Las espinas son muy reducidas y el diámetro mayor del grano es perpendicular al plano determinado por los tres poros germinales, por lo cual éste se coloca frecuentemente de lado en las láminas.

6) La forma de que es tipo *Taraxacum*, común a todos los géneros de **Cichórietas** (*Cichorium*, *Crepis*, *Helminthia*, *Hypochaeris*, *Lactuca*, *Sonchus*, etcétera). Los granos tienen sección óptica hexagonal, con tres lados pequeños, que corresponden a los poros germinales y tres lados grandes, que corresponden a zonas de la exina y que están provistos de abundantes espinas.

Las espinas no se distribuyen en este grupo uniformemente sobre toda la superficie del grano, sino que dejan zonas desnudas (lagunas).

deas (1) entomófilas, que tienen espinas de ancha base, distribuídas uniformemente sobre la superficie del grano. Las últimas podrían distinguirse de las primeras por la granulación más gruesa de la exina. 2) Los de **Heliantheas**, que tienen espinas distribuídas uniformemente pero, a diferencia de las tribus anteriores, largas y de base estrecha; 3) los de **Cichóriacas** y **Vernónieas**, que tienen crestas elevadas, espinadas en sus bordes que limitan zonas lisas de la exina (lagunas).

Sumario

Para que el polen de una especie dada llegue a causar polinosis con frecuencia, éste debe estar adaptado al transporte por el viento (ser anemófilo), debe alcanzar en el aire concentración elevada, y poseer alergenicidad.

Las especies cuyo polen es transportado por Insectos (entomófilas) solo muy rara vez causan polinosis.

Las sustancias alergénicas de los granos de polen son probablemente prótidos de bajo peso molecular (¿polipéptidos?).

Entre las especies con parentesco natural, existen relaciones inmunológicas que el alergista debe tener especialmente en cuenta para la correcta interpretación de las pruebas cutáneas y para realizar el tratamiento.

La flora productora de polinosis varía para cada país y aún para puntos muy próximos entre si; debido a esto son necesarios estudios detenidos de la flora alergógena de cada localidad.

Desde un punto de vista empírico, pueden establecerse entre las plantas productoras de polinosis cuatro grandes grupos: árboles, pastos, malezas, y cultivos de las tierras de labor.

Entre los árboles deben considerarse separadamente, los exóticos, que son en muchos países de América latina los que preferentemente se plantan en las ciudades, y los indígenas, de interés en la campaña.

Entre los pastos los más importantes son las **Gramíneas** cultivadas, que en el Uruguay se encuentran muy poco extendidas.

Las malezas son plantas invasoras, cuya importancia alergó-

(1) Estos nombres corresponden a algunas de las tribus en que se divide la familia de las **Compuestas**.

gena puede variar rápidamente para un país determinado, con la introducción, involuntaria generalmente, de nuevas especies.

Los cultivos de las tierras de labor crean en sus proximidades condiciones particulares, que el alergista debe tener especialmente en cuenta.

En el Uruguay, las pruebas intradérmicas con extractos de polen de las principales especies anemófilas, efectuadas sobre personas con historia alérgica, determina desde 1 a 18 % de reacciones positivas.

Los períodos de floración muestran variaciones en cada localidad, por lo cual le es necesario al alergista establecer el calendario regional de polinación.

El recuento del polen atmosférico y el estudio de las variaciones de incidencia polínica producidas a través de las estaciones y por influencia de las condiciones climáticas, permite individualizar las plantas más importantes de cada región.

En América latina se ha hecho recuento del polen atmosférico en diversas ciudades; como rasgo saliente puesto en evidencia por estos recuentos se destaca el hecho de que el polen de las **Ambrósieas**, principal causante de polinosis en EE. UU., se encuentra a baja concentración en los lugares hasta ahora investigados. Esta particularidad puede probablemente explicar por sí sola el hecho de que la polinosis sea menos frecuente en América latina que en EE. UU.

Los granos de polen de las diferentes especies anemófilas pueden ser caracterizados con cierta facilidad.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ABRAMSON (H. A.); ENGEL (M. G.); MOORE (D. H.). — Skin reactions to electrophoretic fractions of timothy pollen extract. *J. Allergy*, 1942, **14**, 65-75 (con discusión)
- 2) ARMSTRONG (C.); HARRISON (W. T.). — A study of ragweed pollen extracts for use in treatment of ragweed pollen hypersensitiveness. *Publ. Health Rep* 1924, **39**, 2422-2428.
- 3) BALYEAT (R. M.); STEMEN (T. R.); TAFT (C. E.). — Comparative pollen, mold, butterfly and moth emanation content of the air. *J. Allergy*, 1932, **3**, 227-234.
- 4) BATALLA (M. A.). — Estudio morfológico de los granos de polen de las plantas vulgares del Valle de México. *An. Inst. Biol. México*, 1940, **11**, 129-161.
- 5) BENJAMINS (C. E.); DISHOECK (H. A. E.); GERMAN (J. L. M.). — Studies on the active substance of grass pollen. I Activation of a small molecular weight active group through colloidal substances. *J. Allergy*, 1935, **6**, 335-348.
- 6) BERNSTEIN (C. Jr.); KIRSNER (J. B.). — Oral pollen therapy. *J. Allergy*, 1937, **8**, 221.
- 7) BERNTON (H. S.). — Immunologic observations in autumnal hay fever. *J. A. M. A.*, 1924, **82**, 1434-1439.
- 8) BIEDERMANN (J. B.). — Sensitivity to flowers. *Laryngoscope*, 1937, **47**, 825-828.
- 9) BLACK (J. H.). — A soluble specific carbohydrate of ragweed pollen. *J. Allergy*, 1931, **2**, 161-163.
- 10) BLANC VIVANCO (H. R.). — Relaciones clínicas y climatológicas de las polinosis. Tall. "El Chileno" Santiago de Chile, 1942.
- 11) BLUMSTEIN (G. I.). — Sensitivity to *Ailanthus* pollen. *J. Allergy*, 1943, **14**, 329-334.
- 12) BOUZAT (L. G.). — Contribución al estudio de la fiebre de heno en la ciudad de Bahía Blanca. *La Prensa Médica Argentina*, 1937, **24**, 1359-1363.
- 13) BOUZAT (L. G.). — Polen aéreo, contribución a su estudio en la ciudad de Bahía Blanca. *La Prensa Médica Argentina*, 1937, **24**, 1927-1933
- 14) BOZZOLA (J. A.). — Polinosis (fiebre de heno). *La Semana Médica* (Bs. As.), 1935, **42** (I), 845-847.
- 15) BOZZOLA (J. A.). — Contribución al estudio de la flora anemófila argentina. *La Semana Médica* (Bs. As.), 1937, **44** (I), 1196-1201
- 16) BOZZOLA (J. A.). — Alergia polínica. Tesis Universidad Nacional de Bs. As. Facultad de Ciencias Médicas, 1940.
- 17) BOZZOLA (J. A.); BACIGALUPPI (E. E.); PARODI (L. R.). — Patergia al plátano. *La Semana Médica* (Bs. As.), 1940, **47** (II), 1215-1218.
- 18) BRIQUET (J.). — International rules of botanical nomenclature. Gustav Fischer. Jena, 1935.
- 19) BRUMPT (E.). — Précis de parasitologie. 5ème. édition. Masson et Cie. Paris, 1936, p. 14.
- 20) CABRERA (A. L.). — Compuestas bonaerenses. *Rev. Mus. La Plata. Nueva serie*, 1941, **4**. Sección Botánica Nº 16, pp. 1-450.
- 21) CADRECHA ALVAREZ (J.). — Aportación al estudio del polen en el aire de La Habana. *Rev. Med. Cubana*, 1934, **45**, 651-658.
- 22) CARRON (R. F.); MALVAREZ (H. E.). — Polinosis por tala, reacciones sistemáticas y constitucionales. *La Prensa Médica Argentina*, 1941, **28**, 1114-1116.
- 23) CASTEX (M. R.); RUIZ MORENO (G.). — Estudio cuantitativo del polen de Gramíneas en el aire de la ciudad de Buenos Aires en diciembre de 1939. *An. Inst. Inv. Fis. Apl. Pat. Hum.*, 1941, **2**, 95-100.
- 24) CASTEX (M. R.); RUIZ MORENO (G.). — Extensiómetro para porta objetos. *La Prensa Médica Argentina*, 1941, **28**, 1235-1239; también, en *An. Inst. Inv. Fis. Apl. Pat. Hum.*, 1941, **2**, 235-240.
- 25) CASTEX (M. R.); RUIZ MORENO (G.); CORRADI (L. G.). — Anemopolinología de la ciudad de Buenos Aires durante el mes de setiembre de 1940. *An. Inst. Inv. Fis. Apl. Pat. Hum.*, 1941, **3**, 157-168.

- 26) CASTEX (M. R.); RUIZ MORENO (G.); SOLARI (M. A.). — Segunda contribución al estudio de la flora alérgica de la República Argentina. Polen aéreo de la región de Bahía Blanca. La Prensa Médica Argentina, 1940, **27**, 2399-2400
- 27) CASTEX (M. R.); RUIZ MORENO (G.); SOLARI (M. A.). — Sensibilización a pólenes en la ciudad de Buenos Aires. An. Inst. Inv. Fis. Apl. Pat. Hum., 1941, **3**, 153-156.
- 28) CAULFEILD (A. H. W.). — Prausnitz-Küstner reaction with sera of ragweed hay fever patients to ragweed carbohydrate fraction. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1934, **31**, 573-575.
- 29) COCA (A. F.); WALZER (M.); THOMMEN (A. A.). — Asthma and hay fever in theory and practice. Charles C. Thomas. Springfield, Illinois, 1931.
- 30) COCKE (E. C.). — Calculating pollen concentration of the air. J. Allergy, 1937, **8**, 601-606
- 31) COCKE (E. C.). — A method for determining pollen concentration of the air. J. Allergy, 1938, **9**, 458-463.
- 32) COOKE (R. A.). — The treatment of hay fever by active immunization. Laringoscope, 1915 **25**, 108.
- 33) COOKE (R. A.); VANDER VEER (A.) Jr. — Human sensitization. J. Immunol., 1916, **1**, 201-305.
- 34) CSONKA (F. A.); BERTON (H. S.); JONES (D. B.). — Proteins of timothy and orchard grass pollen and their relation to vernal hay fever. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1925, **23**, 14.
- 35) CHEBATAROFF (J.). — Halophytia uruguayana. Rev. Sudam. de Botánica, 1936, **3**, 127-137.
- 36) DAHL (A. O.); ELLIS (R. V.). — The pollen concentration of the atmosphere. Publ. Health Rep., 1942, **57**, 369-377
- 37) DARWIN (Ch.). — De la fecondation des orchidées par les insectes. Trad. L. Re Rolle. Reinwald et Cie. Paris, 1870
- 38) DARWIN (Ch.). — Des effets de la fécondation croisée et de la fécondation directe dans le règne végétal. Trad. E. Heckel. Reinwald et Cie. Paris, 1877.
- 39) DEEVEY (E. S.) Jr. — Intento para datar las culturas medias del Valle de México mediante análisis de polen. Ciencia (México), 1943, **4**, 97-105.
- 40) DIAZ CARRASCO (E.). — Diagnóstico y terapéutica específica de los cuadros clínicos de alergia respiratoria. Talleres "La Nación". Santiago de Chile, 1938.
- 41) DUMM (J. F.); MARTINEZ PINTOS (L.); ZARATE (O.). — Frecuencia de los alérgenos más comunes en asmáticos. La Prensa Médica Argentina, 1944, **31**, 199-201.
- 42) DURHAM (O. C.). — Pollen and pollen allergy in FEINBERG (S. M.)⁶².
- 43) DURHAM (O. C.). — A critical interpretation of data on the incidence of air-borne allergens. J. Allergy, 1941, **13**, 31-40 (con discusión).
- 44) DURHAM (O. C.). — Kochia scoparia as a factor in inhalant allergy. J. Allergy, 1943, **14**, 160-170. (Con discusión).
- 45) DURHAM (O. C.). — The volumetric incidence of atmospheric allergens. I. Specific gravity of pollen grains. J. Allergy, 1943, **14**, 455-461.
- 46) DURHAM (O. C.). — The volumetric incidence of atmospheric allergens. II. Simultaneous measurements by volumetric and gravity slide methods. Results with ragweed pollen and Alternaria spores. J. Allergy, 1944, **15**, 226-235.
- 47) DURHAM (O. C.). — En FEINBERG (S. M.)⁶¹
- 48) DUTTON (L. O.). — Beet pollen and beet seed dust causing hay fever and asthma. J. Allergy, 1938, **9**, 607-609.
- 49) ERDTMAN (G.). — An introduction to pollen analysis. Chronica Botanica Cº Publ. Waltham, Mass. 1943.
- 50) FARMER (L.). — On the immunologic relationship between grass pollen and seed. J. Allergy, 1937, **8**, 338-339.
- 51) FEINBERG (S. M.). — La alergia en la práctica general. Trad. J. Guijosa. Pernús. Espasa-Calpe. Madrid, 1941.
- 52) FEINBERG (S. M.). — Allergy in practice. Year Book Publ. Inc. Chicago, 1944
- 53) FERNANDEZ (J. A.); BURGUES (S. A.). — Importancia del polen en la determinación del origen de las mieles. Rev. Fac. Agron. Montevideo, 1943, Nº 31 (Feb.), 9-42.
- 54) FIGLEY (K. D.). — May fly (Ephemera) hypersensitivity. J. Allergy, 1940, **11**, 376-387 (con discusión).
- 54bis) GALLINAL (J. P.); BERGALLI (L. U.); CAMPAL (E. F.); ARAGONE (L.); ROSENGURTT (B.). — Estudios sobre praderas naturales del Uruguay. Imp. Germano Uruguay, Montevideo, 1938.
- 55) GISCAFRE (L.); RAGONESE (A. E.). — Importancia del género Ambrosia como factor responsable de polinosis en la provincia de Santa Fe. Darwiniana, 1942, **6**, 31-44.

- 56) GOLA (G.); NEGRI (G.); CAPPELLETI (C.). — Tratado de botánica. Trad. P. Font Quer. Editorial Labor. Buenos Aires-Montevideo, 1943, p. 750.
- 57) GONZALEZ (M.); LOMBARDO (A.). — Flora asmógena del Uruguay. An. de Oto-rino-laringol. del Uruguay, 1937, 7 (I), 32-40.
- 58) GOODSPEED (T. H.). — El significado genético y citológico del tratamiento con rayos X. Arch. Soc. Biol. Montevideo, 1943, 11, 17-34.
- 59) GRAÑA (A.); RECARTE (P.). — Terapéutica antialérgica del asma. Arch. Ur. Med. Cir. Esp., 1942, 21, 239-244.
- 60) GRECO (J. B.). — Polinose, introdução a o seu estudo no Brasil. En POVOA (H.). — Alergia, patologia e clínica. Ed. Scientifica. Rio de Janeiro, 1942.
- 61) GRECO (J. B.); OLIVEIRA LIMA (A.); TUPINAMBA (A.). — The pollen content of the air in Belo Horizonte, Brasil. J. Allergy, 1942, 13, 411-413.
- 62) GRECO (J. B.); OLIVEIRA LIMA (A.). — The pollen content of the air in Rio de Janeiro, Brasil. J. Allergy, 1944, 15, 138-140.
- 63) GROVE (E. F.); COCA (A. F.). — The nature of the pollen atopen. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1923, 21, 48-
- 63)bis) GROVE (E. F.); COCA (A. F.). — Studies in specific hypersensitiveness XV. On the nature of the atopens of pollens, house dust, horse dander and green pea. J. Immunol., 1925, 10, 471-481.
- 64) GRUBB (G. D.); VAUGHAN (W. T.). — Evidence of group specific and species specific sensitization to pollen. J. Allergy, 1938, 9, 211-226.
- 65) HAMPTON (S. F.); STULL (A.); COOKE (R. A.). — Antigenic studies by the Dale test I. The antigenic relationship of certain pollens. J. Allergy, 1939, 10, 417-432.
- 66) HARSH (G. F.); HUBER (H. L.). — Studies of tryptic and peptic digestion of extracts of giant ragweed pollen. J. Allergy, 1943, 14, 121-132.
- 67) HAUMAN-MERCK (L.). — Notes sur les Phytolaccacees argentines. An. Mus. Nac. Hist. Nat. Buenos Aires, 1913, 24, 471-516.
- 68) HAWES (R. C.); SMALL (W. S.); MILLER (H.). — An apparatus for determining the pollen content of air and notes on pollen survey methods. J. Allergy, 1942, 13, 474-487.
- 69) HELGUERA (G.). — Las acacias, especies, cultivo y aplicaciones. An. Dir. Gral. Enc. Industrial, 1938, 5, 180-197.
- 70) HERRAIZ BALLESTERO (L.). — Polen y polvo atmosférico en la capital federal. La Semana Médica, (Bs. As.), 1944, 51 (I), 272-276.
- 70bis) HERRAIZ BALLESTERO (L.). — Polen y polvo atmosférico en Santa Rosa (La Pampa). La Semana Médica (Bs. As.), 1944, 51 (I), 382-383.
- 71) HERRAIZ BALLESTERO (L.). — Polen y polvo atmosférico en Bahía Blanca y su zona. La Semana Médica (Bs. As.), 1944, 51 (I), 484-487.
- 72) HERRAIZ BALLESTERO (L.); ESANDI (C.); MARTELLA (C.); TESTONI (E.); IGHINA (D.). — Sensibilidad al polen de las especies anemófilas en Bahía Blanca. La Prensa Médica Argentina, 1944, 31, 982-984.
- 73) HERRAIZ BALLESTERO (L.); MONTICELLI (J. V.). — Polinosis. Librería Hachette Buenos Aires, 1943.
- 74) HERRAIZ BALLESTERO (L.); MONTICELLI (J. V.). — Beta vulgaris variedad marítima, una causa importante y desconocida de polinosis en el sur. Rev. Soc. Arg. Biol., 1944, 20, 8-11.
- 75) HERRAIZ BALLESTERO (L.); MONTICELLI (J. V.). — El tratamiento de la polinosis mediante antígenos genéricos y antígenos específicos. La Semana Médica (Bs. As.), 1944, 51 (I), 715-718.
- 76) HERTER (G.). — Flora uruguayensis. Montevideo, 1930.
- 77) HERTER (W. G.). — Additamenta ad floram uruguayensem Pars I. Rev. S. Am. Bot., 1935, 2, 111-128. Pars II. Ibid., 1936, 3, 146-178. Pars. III. Ibid., 1937, 4, 179-232.
- 78) HICKELL (R.). — Dendrologie forestière. Paul Lechevalier & Fils. Paris, 1932.
- 79) HUBER (H. L.); KOESSLER (K. K.). — The antigenic property of pollens. Arch. Internal Med., 1925, 36, 751-761.
- 80) IBANEZ (J.); COMELLAS (M.); ROCABADO (M.). — Flora asmógena de Santiago y sus alrededores Características de los granos de pólenes. Bol. Inst. Bacteriol. Chile, 1942, 1, 131-142.
- 81) JOHNSON (C. A.); RAPPAPORT (B. Z.). — The proteins of ragweed pollens. J. Infect. Dis., 1932, 50, 290-309.
- 82a) KNUTH (P.). — Handbuch der Blütenbiologie. W. Engelmann. Leipzig, 1898-1905; b) Ibid. B I., p. 77.
- 83) KOESLER (J. H.). — Studies on pollen and pollen disease. I. The chemical composition of ragweed pollen. J. Biol. Chem., 1918, 35, 415.
- 84) LALANDE (A.). — Vocabulaire technique et critique de la philosophie. F. Alcan. Paris, 1938. Tomo II, p. 663.
- 84bis) LEGRAND (D.). — La vegetación en el Río Negro (Uruguay), Rev. Sudam. de Botánica, 1935, 2, 18-21.

- 85) LOEW (E.). — Einführung in die Blütenbiologie auf historischer Grundlage. Ferd. Dümmlers Verlagsbuchhandlung. Berlin, 1895.
- 86) LOMBARDO (A.). — Coníferos comunes o interesantes de parques, paseos y jardines de Montevideo. An. Instr. Primaria. 1942, **5** (Epoca 2ª), 585-649.
- 87) LONG (W. L.); TELLER (I.). — Activation of ultra filtrates of ragweed pollen extracts by means of colloidal substances. J. Allergy, 1938, **9**, 433-446 (con discusión).
- 88) MAC QUIDDY (E. L.). — The appearance of pollen in the stool. J. Allergy, 1943, **13**, 41-47 (con discusión).
- 89) METZGER (F. C.). — The climatic treatment of hay fever and asthma. J. A. M. A., 1939, **112**, 29-32.
- 90) MOORE (M. B.); GROMWELL (H. W.); MOORE (E. E.). — Studies on pollen and pollen extracts. V. Skin reactions to pollen extracts. J. Allergy, 1930, **2**, 85-91.
- 91) MOORE (M. B.); UNGER (L.). — Studies on pollen and pollen extracts. XII. Enzyme digestion of pollen allergens. J. Allergy, 1934, **5**, 338-340.
- 92) MULLER (H.). — Die Befruchtung der Blumen durch Insekten und die Gegensteigen Anpassungen beider. W. Engelman, Leipzig, 1873.
- 93) NEWELL (J. M.). — A review of chemical studies on the allergens in pollens. J. Allergy, 1942, **13**, 177-203.
- 94) NEWELL (J. M.). — Electrophoretic studies on the chemical fractionation of ragweed pollen extracts. J. Allergy, 1943, **14**, 444-454.
- 95) NOON (L.). — Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet, 1911, **89** (I), 1572-1573.
- 96) OLIVEIRA LIMA (A.). — O problema da polinosis brasileira. Brasil-Medico, 1942, **56**, 49-52.
- 97) OLIVEIRA LIMA (A.); DIAS da COSTA (); PEREIRA (P.). — Taxa de pollens aereos na cidade de Rio de Janeiro nos meses de outubro a dezembro. O Hospital, 1944, **25**, 773-776.
- 98) OLIVEIRA LIMA (A.); GRECO (J. B.). — Un novo tipo de lamina para contagem de polens da atmosfera. Brasil-Medico, 1941, **55**, 513-514.
- 99) OLIVEIRA LIMA (A.); GRECO (J. B.). — Alergia polinica. II) Chave para identificacao de polens. Brasil-Medico, 1942, **56**, 399-405.
- 100) OLIVEIRA LIMA (A.); GRECO (J. B.). — A slide for counting atmospheric pollen. J. Allergy, 1942, **13**, 317-317.
- 101) OLIVEIRA LIMA (A.); GRECO (J. B.). — Alergia polinica. IV. Contagem de polens atmosfericos na cidade do Rio de Janeiro. Brasil-Medico, 1942, **56**, 446-448.
- 102) OLIVEIRA LIMA (A.); GRECO (J. B.). — A proposito dos dois primeiros casos de pacientes sensibilizados a polens publicados no Brasil. Brasil-Medico, 1943, **57**, 406-408.
- 103) OLIVEIRA LIMA (A.); GRECO (J. B.). — Alergia polinica V. Contagem de polens aereos na cidade de Belo Horizonte durante 3 anos consecutivos. Brasil-Medico, 1942, **56**, 459-461.
- 104) OLIVEIRA LIMA (A.); GRECO (J. B.). — Alergia, polinica. XI. Contagem de polens aereos nas cidades de Dores de Indaia e Abaeté (oeste de Minas) nos meses de Maio e Junho. Brasil-Medico, 1943, **57**, 13-14.
- 105) OLIVEIRA LIMA (A.); GRECO (J. B.); GARCIA AZEVEDO (J.). — Alergia polinica VII) Contagem de polens aereos na cidade de Campinas (S Paulo) no periodo de janeiro a julho de 1942. Brasil-Medico, 1942, **56**, 495-496.
- 106) OLIVEIRA LIMA (A.); GRECO (J. B.); LULA (N.). — Alergia polinica. X) Contagem de polens aereos na cidade de Salvador (Bafia) durante 6 meses consecutivos. Brasil-Medico, 1942, **56**, 549-550.
- 107) OLIVEIRA LIMA (A.); GRECO (J. B.); PAIVA AGUIAR (C.). — Alergia polinica. VI) Taxa de polens aereos na cidade de Juiz de Fora no periodo de maio a junho de 1942. Brasil-Medico, 1942, **56**, 472-472.
- 108) OLIVEIRA LIMA (A.); GRECO (J. B.); POSSAS DE ARAUJO (M.). — Alergia polinica. IX) Contagem de polens aereos na cidade de Barbacena (Minas Gerais) no periodo de maio a julho de 1942. Brasil-Medico, 1942, **56**, 532-533.
- 109) OLIVEIRA LIMA (A.); GRECO (J. B.); REZENDE (A.). — Alergia polinica. VIII) Contagem de polens aereos na cidade de Varginha (Minas Gerais) no periodo de abril a julho de 1942. Brasil-Medico, 1942, **56**, 510-511.
- 110) PARLATO (S. J.). — Studies of hypersensitiveness to the emanations of the caddis flies (Trichoptera). — J. A. M. A., 1934, **102**, 910-913.
- 111) PARLATO (S. J.). — The may fly as an exciting cause of seasonal allergic coryza and asthma. J. Allergy, 1938, **10**, 56-60.
- 112) PATON (J. B.). — Enzymes of pollen. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1919, **17**, 60.
- 113) PECHOUTRE (F.). — Biologie florale. O. Doin et Fils, Edit. Paris, 1909.

- 114) PEDACE (E. A.); RUIZ MORENO (G.); BACHMANN (A. E.); CORRADI (L. G.) — Estudio fotográfico de pólenes. An. Inst. Inv. Fis. Apl. Pat. Hum., 1941, **3**, 325-355.
- 115) PEREZ CASTELLANO (J.). — Observaciones sobre agricultura (1813-1814). Publ. B. Fernández y Medina, Barreiro y Ramos, Montevideo, 1914.
- 116) PHILLIPS (E. W.). — Time required for the production of hay fever by a newly encountered pollen, sugar beet. J. Allergy, 1939, **11**, 28-31.
- 117) PIAGIO BLANCO (R. A.); DIGHIERO (J. C.); CAYSIALS (R.). — Asma y polinosis en nuestro medio. Rev. Tuberc. Uruguay, 1942, **10**, 359-365.
- 118) PIAGIO BLANCO (R. A.); DIGHIERO (J. C.); VIDART MEGGETT (J.). — Asma y alergia en nuestro medio. Rev. Tuberc. Uruguay, 1942, **10**, 379-385.
- 119) PRINCE (H. E.); SECREST (F. G.). — Immunologic relationship of giant, western, common ragweed and marsh elder (Iva ciliata). J. Allergy, 1939, **10**, 537-550 (Con discusión).
- 120) QUINTERO FOSSAS (J. M.). — Los microorganismos del aire en la génesis de las alergias respiratorias. Bol. Asoc. Med. Puerto Rico, 1941, **33**, 9-18.
- 121) RECARTE (P.); VAZ-FERREIRA (R.). — Trabajos a publicarse.
- 121bis) RECARTE (P.). — Trabajos a publicarse.
- 122) ROCKWELL (G. E.). — Studies on the chemical. Nature and standardization of pollen-antigen. J. Immunol., 1942, **43**, 259-266.
- 123) ROMERO (F.); PUCCIARELLI (E.). — Lógica y nociones de teoría del conocimiento. Espasa-Calpe. Buenos Aires, 1938.
- 124) ROSENGURTT (B.). — Estudios sobre praderas naturales del Uruguay. Casa Barreiro y Ramos. Montevideo, 1943.
- 125) ROSENGURTT (B.). — Estudios sobre praderas naturales del Uruguay. 4ª contribución Agros. 1944, N° 134.
- 126) ROSENGURTT (B.); GALLINAL (J. P.); BERGALLI (L.); ARAGONE (L.); CAMPAL (E. F.). — Estudios sobre praderas naturales del Uruguay Rev. Soc. Ingen. Agron. Uruguay, 1939, **11** (N° 3), 28-33.
- 127) ROSENDHALL (C. O.); ELLIS (R. V.); DAHL (A. O.). — Air borne pollen in the Twin Cities area with reference to hay fever. Minnesota medicine, 1940, **23**, 619-635.
- 128) ROTH (R. R.); NELSON (T.). — Proteins of ragweed pollen. J. Allergy, 1942, **13**, 283-288.
- 129) ROWE (A. H.). — Clinical allergy. Lea & Febiger. Philadelphia, 1937.
- 130) ROWE (A. H.). — Pine pollen allergy. J. Allergy, 1939, **10**, 377-378.
- 131) RUIZ MORENO (G.); BOUZAT (L. G.). — Estudio sobre polinosis causadas por plantas alergógenas de la familia de las Quenopodiáceas. La Prensa Médica Argentina, 1941, **28**, 514-515.
- 132) RUIZ MORENO (G.); MOLFINO (R. H.). — Investigaciones sobre flora alergógena de la República Argentina. An. Inst. Inv. Fis. Apl. Pat. Hum., 1941, **3**, 177-188.
- 133) RUIZ MORENO (G.); MOLFINO (J. F.); SOLARI (M. A.). — Notas sobre la flora alergógena de la región de Bahía Blanca. La Prensa Médica Argentina, 1940, **27**, 2688-2691.
- 134) SACK (S. S.); GOLAN (H. G.). — The relationship between clinical symptoms and pollen count in pollinosis. — J. Allergy, 1942, **13**, 296-299.
- 135) SALAZAR MALLÉN (M.). — Estudio de los pólenes de la atmósfera de la ciudad de México. Rev. Soc. Mex. Hist. Nat., 1940, **1**, 147-164.
- 136) SANCHEZ CUENCA (B.). — Polinosis (Asma del heno), estudio botánico y clínico del problema. Ed. Científico Médica. Barcelona, 1934.
- 137) SANCHEZ CUENCA (B.). — Anafilaxia y alergia. Ed. Morata. Madrid, 1942.
- 138) SCHEPPEGRELL (W.). — Hay fever and hay fever pollens. Arch. Internal. Med., 1917 **19**, 959-980.
- 139) SIMON (F. A.). — Allergenic relationship of the pollens of dwarf and giant ragweed to several of their relatives. J. Exper. Med., 1943, **77**, 185-194.
- 140) SOLARI (M. A.). — Anemopolinología aplicada. Librería Hachette. Buenos Aires, 1942.
- 141) STRASBURGER (E.). — Tratado de Botánica. Trad. A. Caballero. Manuel Marín. Ed. Barcelona, 1935. 2ª ed. española, p. 515.
- 142) STULL (A.); SHERMAN (W. B.); HAMPTON (S. F.). — Antigenic fractions in ragweed pollen. I. Water soluble fractions. J. Allergy, 1941, **12**, 117-123.
- 143) STULL (A.); SHERMAN (W. B.); WING (W. M.). — Antigenic fractions in ragweed pollen. II. Further purification of water-soluble fractions and a study of alkali-soluble fractions and an estimation of these fractions in pollen extract. J. Allergy, 1942, **13**, 537-553.
- 144) THELLUNG (A.). — La flore adventice de Montpellier Extr. Mem. Soc. Nat. & Math. Cherbourg. Imprim. Emil Lemout. 1912.
- 145) THIBERGE (N. F.). — The effect of gastric digestion on the allergic power of pollen. New Orleans M. & S. J., 1940, **42**, 430-433.

- 146) THOMMEN (A. A.). — En COCA, WALZER, THOMMEN²⁹.
146bis) THOMMEN (A. A.). — Trabajos citados en¹⁴⁶.
147) UNGER (L.); CRONWELL (H. W.); MOORE (M. B.). — Studies on pollen and pollen extracts VII. Dialyzability of pollen allergens. *J. Allergy*, 1932, **3**, 253-256.
148) URBACH (E.). — Odors (osmyls) as allergenic agents. *J. Allergy*, 1942, **13**, 387-396.
149) URBACH (E.); GOTTLIEB (Ph. M.). — *Allergy*. Grune & Stratton. New York, 1943.
150) URBACH (E.); GOTTLIEB (Ph. M.). — Asthma from insect emanations. *J. Allergy*, 1941, **12**, 485-492.
151) VAUGHAN (W. T.). — Practice of allergy. C. V. Mosby Co. Saint Louis, 1939.
152) VAZ-FERREIRA (R.); RECARTE (P.). — Sobre flora alergógena uruguaya. *Arch. Soc. Biol. Montevideo*, 1942, **10**, 274-284; y *La Semana Médica* (Bs. As.) 1941, **48** (II): 1050-1054.
153) VAZ-FERREIRA (R.); RECARTE (P.). — Trabajos a publicarse.
154) WALDEBOT (G. L.); ASCHER (M. S.). — Optimal doses in pollen therapy. *J. Allergy* 1937, **8**, 457-463.
155) WALKER (I. Ch.). — Frequent causes and the treatment of seasonal hay fever. *Arch. Internal Med*, 1921, **28**, 71-118.
156) WALKER (H.); CARRON (R. F.). — Contribución al estudio de la polinosis en la República Argentina, nueva planta alergógena: el Celtis tala. *El Día Médico*, 1940, ed. especial N° 6, 140-141.
157) WETTSTEIN (R.). — Tratado de botánica sistemática. Trad. P. Font Quer. Editorial Labor. Buenos Aires-Montevideo, 1944.
158) WILLIAMSON (J.). — Las malezas de los trigales de la Pampa. *Dir. Gen. Ens. e Invest. Agr. Min. Agr. de la Nac. Buenos Aires*, 1913, N° 79.
159a) WODEHOUSE (R. P.). — Pollen grains, their structure, identification and significance in science and medicine. Mc-Graw-Hill Book Co. New York and London, 1935; b) *Ibid.*, p. 2; c) *Ibid.*, p. 429.
160) ZANDER (E.). — Pollengestaltung und Herkunftsbestimmung bei Blütenhonig. B. I. Reichsfachgruppe. Berlin, 1935. B. II. Liedloff, Loth, Michaelis Leipzig, 1937.
161) ZIVITZ (N.). — Allergy to australian pine. *J. Allergy*, 1942, **13**, 314-316.

Manifestaciones nasales de origen alérgico

E. Apolo

I) Conceptos generales

Las fosas nasales y sus anexos, los senos paranasales, ubicados estratégicamente a la entrada del aparato respiratorio, a más de ser asiento de importantes y específicas funciones relacionadas con la respiración y la olfacción, constituyen a la vez una excelente barrera protectora del organismo, estando dotados de múltiples y eficaces elementos defensivos.

Cavidades anfractuosas, de paredes ricamente vascularizadas e innervadas, recubiertas por una mucosa poliestratificada, ciliada, provista de numerosas glándulas y presentando una amplia superficie de contacto con el aire que respiramos (aproximadamente 200 cm.²), representan un órgano admirablemente adaptado a ese fin.

La mucosa nasosinusal, junto con el resto de la mucosa respiratoria, la piel y la mucosa del aparato digestivo, forman casi la totalidad de la gran superficie a través de la cual el organismo se pone en relación con el mundo exterior (*envoltura cutáneomucosa*).

En cierto sentido, las fosas nasales constituyen un “*filtro acondicionador*” del aire inspirado, filtro en cuyas mallas son detenidas gran número de partículas extrañas de la más variada naturaleza (*vegetal, animal, mineral*) que habitual o accidental-

mente flotan en la atmósfera. Algunas de estas partículas (pólenes, faneras animales o vegetales, hongos, bacterias, polvos o detritos diversos) son capaces de promover alergización y se denominan “alérgenos inhalantes”.

En estado normal, los mecanismos defensivos propios de las fosas nasales y cavidades anexas, ejercen constantemente su acción protectora en forma silenciosa, casi imperceptible, y los alérgenos inhalantes son anulados, destruidos o eliminados sin ocasionar ninguna manifestación llamativa.

Pero no siempre las cosas suceden así; a veces, por razones biológicas cuyos íntimos detalles aun no conocemos bien, pero que indudablemente traducen un estado de meiópragia, una falla del proceso de adaptación del ser al medio en que vive, el organismo se sensibiliza; los mecanismos fisiológicos se perturban en tal forma que mínimas cantidades, aún infinitesimales de aquellas sustancias, pueden provocar violentas reacciones defensivas que constituyen los síntomas de la enfermedad alérgica.

La naturaleza alérgica de los trastornos se establece sobre la base de relaciones existentes entre la producción o desaparición de los síntomas y ciertas circunstancias de exposición, eliminación o reexposición que deben ser recogidas en la historia clínica por una parte; y por otra de acuerdo con los resultados de las técnicas especializadas de diagnóstico alérgico, y eventualmente, también, sobre la base de estudios inmunológicos que en algún caso especial podrían realizarse (ver Cap. XV).

El médico debe tener presente que algunos cuadros clínicos semejantes o completamente similares a los de la alergia nasal típica tienen poco o nada que ver con ella y dependen fundamental o totalmente de otros factores etiológicos y les corresponde otra patogenia (pág. 464).

El estado de hipersensibilidad puede desarrollarse no sólo frente a los “inhalantes” mencionados, sino frente a los alimentos (*ingestantes*), a sustancias diversas que penetran a través de la piel (*penetración transepidérmica*), a drogas, agentes físicos y también a *alérgenos endógenos*, de origen metabólico, bacteriano, endocrino, etc.

Frente a cualquier alérgeno de origen endógeno o exógeno, y en este último caso, cualquiera sea su vía de penetración (inhalante, ingestante, etc.), las fosas nasales y sus anexos pueden

constituir el *órgano de choque* (pág. 52) dando lugar a manifestaciones clínicas de las cuales nos ocuparemos a continuación.

1) CUALES SON LAS MANIFESTACIONES NASALES DE LA ALERGIA

Las manifestaciones nasales o mejor dicho naso-sinusales de la alergia pueden ser simplemente funcionales y transitorias o bien orgánicas, expresándose por lesiones anatómicas de aspecto y estructura muy característica. Las que mejor conocemos son las siguientes:

- A) *La polinosis* (coriza polínico o "fiebre de heno").
- B) *Los corizas no polínicos* (rinitis vasomotoras o hipersécticas alérgicas).
- C) *Poliposis nasal*.
- D) *Sinusitis agudas y crónicas*.

Estos son los cuadros clínicos más típicos de la alergia nasal, fácilmente identificables en el estado actual de nuestros conocimientos ("*Alergia nasal mayor*" de Vaughan) (203^a). Aunque menos llamativas, merecen especial consideración por su frecuencia las manifestaciones de la "*Alergia nasal menor*" constituidas por las formas frustras, monosintomáticas o atípicas, cuyo origen alérgico en algunos casos, puede ser establecido sobre la base de la evolución clínica, pruebas diagnósticas y resultados terapéuticos obtenidos.

2) FRECUENCIA DE LA ALERGIA NASAL EN NUESTRO PAÍS

Las manifestaciones nasales de la alergia son frecuentes en nuestro país, presentándose aisladamente o bien acompañadas de otras manifestaciones alérgicas como asma, jaqueca, urticaria, eczema, perturbaciones gastrointestinales, etc.

La polinosis "pura" es poco frecuente entre nosotros, especialmente si se compara con lo que pasa en Estados Unidos de Norte América (donde se estima en tres a cuatro millones, aproximadamente el 3 % de la población, el número de personas que padecen de fiebre de heno) (68^a) y en algunas zonas de la República Argentina (Bahía Blanca) donde la polinosis ataca del 3 al 4 % de la población. (98^a)

En nuestro país aún no existen estadísticas al respecto; según nuestras observaciones la polinosis típica con el cuadro de la fiebre de heno, apenas sobrepasa el 1 % de los enfermos examinados desde el punto de vista alérgico (en un total de más de 500 pacientes estudiados en una clínica general, en los cuales se admitió la posibilidad de un mecanismo alérgico).

Según nuestra impresión los casos de polinosis no sobrepasan el uno por mil de la población total del Uruguay y creemos más bien que su frecuencia se encuentre por debajo de la cifra mencionada.

PIAGGIO BLANCO, DIGHIERO y CAYSIALS¹⁴⁶, en 100 casos de asma examinados, encontraron 4 de etiología polínica, establecida sobre la base de la historia clínica, las reacciones cutáneas y los resultados del tratamiento específico.

En cambio son muy frecuentes entre nosotros los corizas alérgicos mixtos, las poliposis nasales, las sinusitis crónicas exudativas o hiperplásicas más o menos latentes, y otras formas que corresponden a la "*alergia nasal menor*" (obstrucción nasal más o menos permanente, simplemente congestiva, las "rinitis a báscula", la hipertrofia simple de los cornetes, la "gota nasal", el prurito nasal, la hiposmia, etc.

3) ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LA ALERGIA NASAL

La patogenia de la alergia nasal es la misma que la de la alergia en general, de ahí que seamos breves en su comentario (Cap. II). Sólo nos ocuparemos de algunos detalles más estrechamente vinculados con la alergia nasal.

Todos los alérgenos, ya sean exógenos o endógenos, de origen vegetal, animal o mineral, ingresados por cualquier vía, pueden actuar sobre las fosas nasales; en la mayor parte de los casos los agentes responsables son alérgenos inhalantes (pág. 47). Entre estos pueden mencionarse (ordenados según su importancia aproximada en nuestro país) los siguientes: *polvo de habitación, derivados epiteliales animales (de caballo, de perro, de gato, etc.), plumas (de gallina, de ganso, de avestruz, etc.), raíz de lirio, esporos de hongos, pólenes, kapok, ("paina"), piretro, lana, polvo de cereales, lino, etc.*

Las fosas nasales están dotadas de una serie de mecanismos defensivos eficaces: *reflejos vasomotores*, que establecen un rápido bloqueo de los pasajes aéreos, *el reflejo estornutatorio*, *la hipersecreción glandular*, *la actividad ciliar*, *la fagocitosis*, *la acción de diversas enzimas*, gracias a los cuales las partículas inhaladas, en su mayor parte, son expulsadas o inactivadas.

Los alérgenos inhalantes, según su naturaleza, pueden actuar

de dos maneras distintas sobre las fosas nasales: a) *directamente*, como alérgenos "*contactantes*", originando reacciones estrictamente localizadas, similares a la "*dermatitis venenata* o de *contacto*": b) *indirectamente*, por vía sanguínea o linfática, una vez que el cuerpo extraño ha sido disuelto y su componente activo, generalmente de naturaleza proteica, pasa al torrente circulatorio, pudiendo desencadenar el choque en las mismas fosas nasales o a distancia, en los pulmones, en la piel o en el tubo digestivo.

GUTMANN⁸⁸ ha estudiado muy bien este último mecanismo en el caso de los pólenes, observando experimentalmente como se comporta la mucosa de un sujeto normal y la de un polinósico frente a los mismos.

Si se insuflan pólenes en las fosas nasales de una persona normal, puede producirse una ligera y pasajera irritación de las mismas, pero luego, los granos de polen se hallan intactos en las secreciones.

Pero si se trata de un polinoso, la insuflación de una mínima cantidad del polen para el cual el sujeto está sensibilizado, da lugar a intensos fenómenos reaccionales locales y mismo generales: congestión nasal y conjuntival, prurito nasofaríngeo, crisis de estornudos, hipersecreción, fenómenos asmáticos, modificaciones sanguíneas, etc. Los granos de polen desaparecen rápidamente de las secreciones, donde se les encuentra rotos o alterados. El autor cree que son disueltos por alguna *enzima especial* o algo semejante y que una vez absorbidos y en el torrente circulatorio, pueden actuar sobre cualquier punto del organismo.

La prueba de este proceso de disolución del polen en las secreciones nasales la obtuvo GUTMANN practicando cutirreacciones con dichas secreciones filtradas. Los polinosos dan reacciones positivas, mientras que nada sucede en las personas normales. Un vez disuelto el polen, *sus componentes alérgicos* son en parte absorbidos por la mucosa nasal (1) pudiendo actuar sobre diversos *órganos de choque*. (2)

Se han descrito raros casos de polinosis sin manifestaciones nasales. Se acepta que los demás alérgenos inhalantes actúan en forma similar.

4) MODIFICACIONES ANATÓMICAS MACRO Y MICROSCÓPICAS OBSERVADAS EN LA ALERGIA NASAL.

Las modificaciones histológicas determinadas en la mucosa nasal por las reacciones alérgicas, son similares a las observadas

(1) Destacamos que en el período agudo del coriza las secreciones nasales son en buena parte *deglutidas* y es posible que las sustancias activas del polen actúen también por vía digestiva.

(2) Según se admite, el órgano de choque constituye el asiento de la reacción entre *antígeno* y *anticuerpo*, que está en la base de las manifestaciones alérgicas (pág. 46).

en la inflamación alérgica de cualquier otra mucosa del organismo (*bronquial, conjuntival, intestinal, etc.*) sea cual fuere la naturaleza del alérgeno que actúe.

Al principio son modificaciones bruscas y transitorias, que desaparecen completamente una vez que ha cesado la crisis. El proceso comienza por una reacción vasomotora paroxística (*dilatación y estasis capilar*), que determina la hiperemia de la mucosa.

Se admite que el *antígeno*, ya sea atravesando la barrera epitelial o llegando por vía sanguínea, encuentra a los anticuerpos correspondientes en la red capilar submucosa, desencadenando allí el *choque alérgico*, fenómeno básico de los trastornos funcionales que originan el cuadro sintomático.

Se cree que los anticuerpos específicos ("*reaginas*") se fijan en el endotelio capilar o en su inmediata vecindad. El encuentro del antígeno con el anticuerpo origina un aumento de permeabilidad de los capilares, que trae como consecuencia una abundante exudación de plasma sanguíneo hacia los tejidos circundantes, origen del edema tan característico de la inflamación alérgica. Este edema se acentúa particularmente en las zonas donde el tejido conectivo submucoso es más laxo, como ser, en el meato medio, en los senos paranasales, en el borde inferior del cornete medio, donde, a menudo, se originan formaciones poliposas.

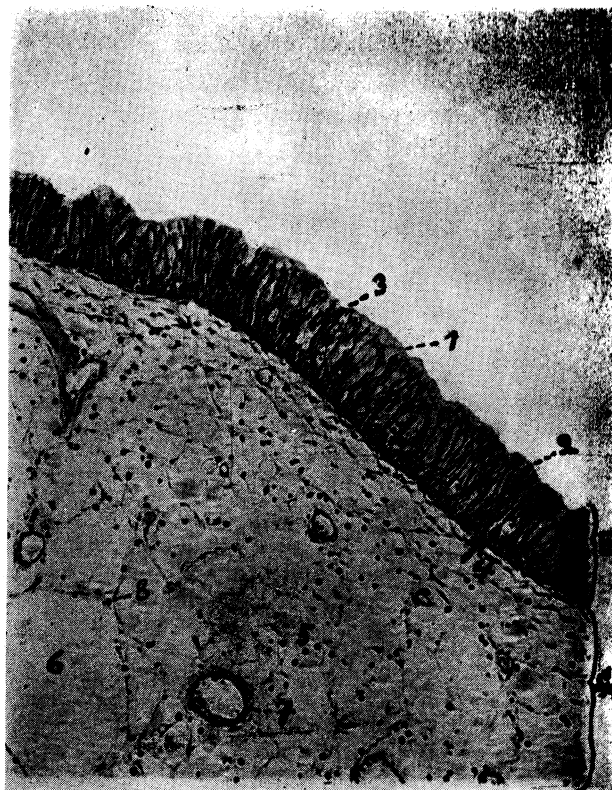
El edema infiltra la submucosa y la membrana basal, pudiendo provocar descamación del epitelio, lo que expone más la mucosa a la acción de nuevas cantidades de alérgeno y particularmente a las bacterias patógenas que llegan a las fosas nasales o que viven en ellas como saprofitos. La frecuencia con que se infectan las rinopatías alérgicas es una prueba evidente de este estado de meiopragia de la mucosa nasal.

El líquido plasmático contiene también elementos celulares, que en las primeras horas de la inflamación alérgica, son en su gran mayoría leucocitos eosinófilos, lo que constituye una de las características principales de la inflamación alérgica (*infiltración eosinófila*) (Cap. XVII) (Fig. 1).

El cuadro histopatológico de los procesos alérgicos crónicos es mucho menos característico, debido a la repetición de la agresión alérgica en los mismos tejidos y, sobre todo, a la intervención frecuente de la infección secundaria. En este caso, la infil-

tracción celular aumenta principalmente a expensas de *polinucleares neutrófilos* y de *plasmazellen*; en cambio los *eosinófilos* tienden a desaparecer. También han sido descritas *necrosis fibrinoides* de las paredes capilares (origen de trombosis), *nódulos perivasculares*, *fibrosis*, etc. Este cuadro anatómo-patológico

FIG. 1. — Corte de mucosa nasal correspondiente a un coriza polínico (observae. II) relatada en la página 486). Biopsia tomada en el meato medio. En el epitelio (E), se pueden apreciar los siguientes detalles: 1) parte de la capa protectora de mucus cubriendo las cillas; 2) cillas; 3) células caliciformes repletas de mucus; 4) hiperplasia de la capa basal. SM. — submucosa ("túnica propia") edematosa; 5) células eosinófilas; 6) grandes espacios ocupados por el líquido del edema; 7) vasos sanguíneos dilatados; 8) tejido conectivo disociado por el edema.



mixto es más complicado y menos conocido. Se acepta que las modificaciones histológicas que acompañan a la reacción alérgica inicial son *reversibles*, transitorias, regresando los tejidos a su estado normal una vez que cesa la crisis. Únicamente quedaría una tendencia a repetirse las crisis en el mismo sitio, foco de *hipersensibilidad local*.

La recurrencia de la crisis ocasiona *lesiones residuales*, a las cuales se agrega a menudo la infección. Este es el origen de los espesamientos permanentes de la mucosa, localizados o difusos,

constituídos al principio por un *edema crónico*, luego por una *hiperplasia*, con o sin *formaciones poliposas* o *granulomatosas*.

En el período final puede ocurrir una *atrofia de la mucosa* por retracción fibrosa y aun el periostio y el hueso pueden reaccionar, dando lugar a lesiones de tipo *hiperostósico* o *necrótico*. Podría ser ésta la etiopatogenia de algunas rinitis crónicas hipertróficas o atróficas y mismo del síndrome tan particular de la *poliposis nasal recidivante y deformante de los adolescentes*, conocido con el nombre de *síndrome de Woakes*. DUKE⁶¹ ha descrito una alteración característica de la estructura ósea de la cara en los niños alérgicos.

Seguramente el tipo y la evolución de estas lesiones están subordinados a varios factores, como ser *el terreno, el grado de exposición, la infección sobreagregada*, etc.

II) Descripción clínica de los síndromes alérgicos nasales

(Rinopatías y sinusopatías alérgicas)

Desde el punto de vista clínico se pueden clasificar las manifestaciones nasales de la alergia en dos grandes grupos:

- 1) *Síndromes característicos y fácilmente diagnosticables de la alergia naso-sinusal* (“Alergia nasal mayor”).
- 2) *Las manifestaciones larvadas o frustras de la alergia nasal* (“Alergia nasal menor”).

1. — Síndromes característicos de la alergia naso sinusal (1)

- A) *Corizas alérgicos.*
- B) *Poliposis nasal.*
- C) *Sinusopatías alérgicas.*

Por tratarse de cuadros clínicos conocidos y bien descritos en los tratados de la Especialidad, nos limitaremos solamente a destacar su unidad etiológica, su frecuencia en nuestro medio, haciendo, a la vez, las considera-

(1) Empleamos la expresión *naso-sinusal* porque las fosas nasales y sus anexos, los senos paranasales, constituyen en realidad *una unidad anatómo-fisiológica y patológica*, y en la alergia, por lo general, se hallan afectados simultáneamente.

clones clínicas, diagnósticas y terapéuticas, que, de acuerdo con nuestra experiencia, nos parezcan más importantes.

El perfeccionamiento de los métodos diagnósticos y terapéuticos de los estados alérgicos ha permitido aclarar una serie de síndromes nasales, que antes se describían como entidades nosológicas independientes, atribuyéndoseles las más diversas etiopatogenias. Esta ignorancia de su verdadera etiología dió origen a una clasificación anárquica, a una profusa y confusa sinonimia y a una terapéutica empírica, sintomática, no raras veces absurda.

A) Corizas alérgicos.

Los corizas alérgicos han sido clasificados desde diversos puntos de vista.

De acuerdo con nuestra experiencia nos ha parecido práctico dividirlos primeramente en 4 grupos, según la naturaleza de los alérgenos en juego.

- a) *Coriza alérgico polínico* (Polinosis o “fiebre de heno”).
- b) *Corizas alérgicos no polínicos* (causados por otros alérgenos, exógenos o endógenos: inhalantes diversos, alimentos, toxinas bacterianas, agentes físicos, productos metabólicos, hormonales, etc.).
- c) *Corizas alérgicos mixtos* (en los cuales a más de otros alérgenos intervienen también los pólenes).

Aunque como ya hemos dicho, *la polinosis pura* es relativamente poco frecuente entre nosotros, comenzaremos por ella la descripción de los cuadros clínicos, por ser la más típica de las *alergopatías nasales* y por su significado histórico, ya que fué la fiebre del heno, la primera afección reconocida de naturaleza alérgica, sirviendo así de conexión entre la clínica y el descubrimiento de la Anafilaxis hecho por PORTIER y RICHET¹⁴⁹ en 1902.

a) Polinosis:

La polinosis es la enfermedad provocada por la hipersensibilidad a los pólenes. Es la *alergopatía* de mayor individualidad clínica por sus características etiológicas y evolutivas tan definidas.

Como el excitante específico es el polen, la aparición de los síntomas está condicionada a la presencia de éste en la atmós-

fera, y subordinada a la época de polinación de las *plantas alérgicas*. Esta circunstancia biológica tan definida da a la enfermedad su característica clínica fundamental, que es *la periodicidad estacional de los síntomas*.

El periodo de polinación de algunas plantas, en determinadas regiones, puede ser sumamente dilatado, extendiéndose a casi todo el año, de donde resulta que los correspondientes síndromes alérgicos presentan un carácter perenne (no estacional) más o menos neto. ⁽¹⁸³⁾

Aunque sus manifestaciones clínicas más frecuentes tienen lugar a nivel del árbol respiratorio y de las conjuntivas oculares (*coriza, bronquitis, asma y conjuntivitis polínicas*) la polinosis es en realidad una enfermedad *de mecanismo general* que puede manifestarse en otros territorios que los habitualmente afectados. Aun en los casos típicamente localizados pueden observarse, en los momentos culminantes de la afección, síntomas generales de cierta entidad: *malestar general, fiebre, anorexia, insomnio, pérdida de peso, astenia marcada, incapacidad para el trabajo, etc. (toxemia alérgica)* (págs. 56 y 275). En algunos casos el cuadro clínico habitual se acompaña de *trastornos gastrointestinales, dermatosis, etc.*

Excepcionalmente se observan casos de polinosis sin manifestaciones nasales.

α) **Reseña histórica.**

Desde épocas muy remotas ya se había observado que las emanaciones de determinadas plantas molestaban a pacientes que sufrían de corizas espasmódicas y de asma.

Dioscórides, médico griego de la antigüedad, inculpó a los *plátanos*. Botallus (1559), observó una rinitis espasmódica provocada por *el perfume de las rosas*.

En el siglo XVII ya se hablaba popularmente de la *“fiebre y el asma del heno”*, atribuyéndolos a las emanaciones desprendidas por el heno seco.

En 1819, Bostock, médico inglés, describió un *“catarro de verano”*, culpando del mismo a los rayos del sol. Bostock fué el primero en hacer objeciones a la concepción popular de la etiología de la fiebre del heno, sosteniendo que el sol, el calor húmedo, el polvo y la fatiga eran factores más importantes que el heno seco.

GORDON (1829), atribuyó el asma del heno al *aroma emitido por ciertas flores y gramíneas*, inculpando especialmente al *“Anthoxanthum odoratum”*.

ELLIOTSON (1830), culpó a las *flores de las gramíneas* y sospechó de los

pólenes; comunicó un caso de *eczema de las manos* después de haber manipulado gramíneas en flor.

El año 1862, PHOEBUS ¹¹⁵, hizo en Alemania la primera monografía sobre la fiebre y el asma del heno. SALTER ¹⁷³ publicó fundamentales observaciones sobre el asma y la fiebre de heno perennes, causadas por *emanaciones animales* (conejo y gato), y BLACKLEY comprobó de una manera concluyente que el polen de las flores de ciertas gramíneas, con las cuales acostumbraba adornar su casa, eran la causa del coriza espasmódico que él padecía; en los años siguientes realizó detenidas investigaciones sobre el "*catarro estival*" (fiebre de heno) que fueron publicadas en 1873 (⁹). Hasta entonces esta afección era atribuída por algunos a condiciones climáticas (*calor, luz del sol, humedad, etc.*), por otros, a una particular anomalía de constitución orgánica (*neuro-artritis*) o a la *fatiga*, etc.

BLACKLEY ¹⁰ reprodujo aproximadamente el cuadro clínico mediante la insuflación de los pólenes causales en las fosas nasales o sobre las conjuntivas de los pacientes; realizó asimismo pruebas cutáneas aplicando el polen o sus extractos sobre escarificaciones de la piel. Estudió el contenido polínico de la atmósfera, a diferentes alturas, con lo cual pudo referir la aparición de los síntomas a la concentración polínica del aire inhalado. De esta manera BLACKLEY ofreció por primera vez una demostración satisfactoria, ordenada y precisa, tanto en lo que se refiere al factor etiológico fundamental como en lo que concierne a las principales circunstancias que favorecen la producción de los síntomas en determinados momentos.

Dice HANSEL ^{91a} que la primera contribución importante americana al problema fué la de WYMAN ²²⁰, que en 1876, comprobó que los pólenes de *Ambrosia* y de *Artemisia* eran los agentes causales del "*catarro otoñal*" que padecía su hijo.

Aunque después de las experiencias de BLACKLEY ya fué corriente hablar de la "fiebre y los catarros polínicos", todavía en 1876, BEARD, en América, sostenía la teoría de la neurosis.

En 1887, CLARK, en Inglaterra, admitía 3 factores fundamentales en la génesis de la fiebre del heno:

- 1º) *un agente causal: el polen.*
- 2º) *el terreno: constitución neurótica.*
- 3º) *la predisposición mórbida de la mucosa nasal.*

En 1903, DUNBAR ⁶³, en Alemania, comprobó y amplió las experiencias de BLACKLEY.

En 1905, un clínico berlinés, WOLFF-EISNER, fué el primero que entrevió la analogía de mecanismo entre la crisis del co- riza del heno y el choc anafiláctico.

En 1906, VON PIRQUET¹⁴⁷ propuso el término de “*Alergia*” para designar la alteración de la capacidad reaccional del organismo frente a determinados estímulos. Poco después LANGLOIS¹⁴⁷ y BILLARD⁷, aceptaban para el asma del heno el mecanismo de la anafilaxis.

Aunque BLACKLEY y DUNBAR ya habían hecho tentativas de vacunar con pólenes, fué NOON¹³⁴, en 1911, el que obtuvo los primeros resultados positivos al tratar casos de fiebre de heno con inyecciones subcutáneas de extractos polínicos (*inmunización específica*).

Luego se sucedieron una serie de trabajos en este sentido. En 1914, WIDAL y colaboradores⁽²⁸⁾ comunicaron la interesante observación del asma producida por el olor de las ovejas y descubrieron que tanto el ataque de asma como el de la fiebre de heno, iban precedidos de una crisis humoral que denominaron “*choque hemoclásico*”, similar al *choque anafiláctico*.

En 1916, GOODALE⁸⁰ comunicó un estudio de 400 casos de rinitis espasmódicas provocadas por sensibilizaciones a pólenes, emanaciones animales, alimentos y bacterias. COOKE⁴¹ reconoció, entre los inhalantes, la importancia del *polvo de habitación* en la etiología de las rinitis espasmódicas. WALKER²⁸ dió un gran impulso a este problema, utilizando sistemáticamente *las cutirreacciones* diagnósticas para identificar a los pólenes responsables, método que luego se generalizó. Desde entonces la polinosis ha sido investigada desde todo punto de vista: clínico, diagnóstico, terapéutico, químico, inmunológico y fitogeográfico.

En Sudamérica, cabe destacar los siguientes trabajos: (19; 21; 22; 23; 163; 169; 170; 2; 11; 17; 28; 29; 30; 34; 35; 48; 57; 58; 76; 79; 85; 86; 97; 98; 99; 100; 124; 205; 209; 139; 140; 146; etc.), que informan de las modalidades clínicas y biológicas, frecuencia, etc. de estas afecciones entre nosotros, modalidades que resultan de la influencia de múltiples factores que presentan características regionales.

β) Factores etiológicos de la polinosis.

En la génesis de la polinosis intervienen, como en la génesis de otras alergopatías, dos factores fundamentales:

- a) *Un factor externo, el polen, (excitante específico).*
- b) *Un factor interno, el terreno, o sea la predisposición del paciente a sensibilizarse.*

El excitante específico, el polen, que sólo se encuentra en la atmósfera en las estaciones del año en que polinan las plantas

alergógenas de la región, le confiere a la polinosis su característica clínica fundamental, que *es la periodicidad estacional de los síntomas*. En la forma “pura” de la afección, los síntomas se inician en el momento en que la atmósfera se halla saturada de los pólenes activos, y cesan bruscamente cuando éstos desaparecen. Esta circunstancia tan particular, inherente a la naturaleza del excitante, le da a la polinosis su mayor individualidad clínica, es decir *su carácter cíclico, estacional*, y la subordina a múltiples factores relacionados con la biología del alérgeno. De ahí que sea de gran importancia práctica, tanto para el estudio de la polinosis como para su tratamiento, conocer la flora de cada región, en gran parte condicionada por características del suelo y por los factores climáticos (*Fitogeografía*); y en particular, la dispersión y distribución de las especies consideradas alergógenas (*mapas florales*), la cronología de su polinación (*calendario polínico*) y el grado de invasión de la atmósfera por los pólenes producidos. Todos estos datos tienen un valor fundamentalmente regional. Las especies activas cumplen en general las leyes de THOMMEN (pág. 328).

Es de la mayor importancia en la práctica relacionar la evolución de los síntomas del paciente *con la presencia y concentración de los pólenes activos en la atmósfera*, para lo cual nos podemos orientar con los mapas y calendarios polínicos regionales, (conocimiento de las plantas anemófilas del lugar y de sus períodos de polinación); por estos medios sólo se obtiene una *información presuntiva* debido a que los períodos de floración y también la abundancia de polen producido varían en años sucesivos y dentro de una misma estación. Las variaciones diarias del contenido polínico de la atmósfera, pueden ser muy notables, como sucede en nuestro país, cuyo clima se caracteriza por variaciones irregulares y bruscas de las condiciones meteorológicas. *La información más precisa la suministra el recuento directo del polen en la atmósfera, realizado diariamente, durante toda la estación, en el sitio considerado.*

En caso de sospecharse sensibilización a pólenes de árboles, debe tenerse presente que un solo ejemplar puede influir decisivamente en el contenido polínico atmosférico de los alrededores inmediatos; de esta manera el paciente puede estar sometido a abundante inhalación de un polen que eventualmente no apa-

rece en las láminas de recuento, a menos que éstas sean colocadas en los lugares frecuentados por el paciente en las proximidades del árbol considerado.

No solamente el desarrollo de los síntomas depende en forma estrecha de la cantidad de polen inhalado en un momento dado, sino que *también el proceso inicial de sensibilización o alergización es favorecido por la intensa exposición a un polen determinado, o a un alérgeno inhalante cualquiera (labradores, agricultores, personas que viajan frecuentemente por zonas de cultivo).*

De esa somera apreciación de los factores más importantes que intervienen en la etiología de la polinosis se deduce que tanto su diagnóstico como su tratamiento y profilaxis correctos, exigen una estrecha colaboración de la clínica con otras disciplinas científicas, principalmente los referidos estudios de Botánica y de Aerobiología aplicadas.

γ) Sintomatología y formas clínicas de la polinosis.

La polinosis se manifiesta habitualmente a nivel del aparato respiratorio y de la conjuntiva ocular, sobre cuyas mucosas actúa directamente el polen. Los síntomas nasales son idénticos a los determinados allí por otros alérgenos (inhalantes, ingestantes o endógenos), pero tienen la gran particularidad de ser *estacionales*, iniciándose bruscamente con la polinación y cesando en períodos más o menos estrechamente relacionados con la terminación de ella. El cuadro clínico se inicia por una irritación y congestión de las mucosas nasal y conjuntival, con estado hiperestésico de las mismas, que se expresa por *ardor y picor ocular y nasal*, acompañados de *estornudos paroxísticos*. A la crisis vasomotora e hiperestésica sigue inmediatamente una crisis secretoria, manifestada por un intenso *lagrimeo e hidrorrea seromucosa*. La brusquedad de este *síndrome naso-conjuntival*, que estalla en medio de la más aparente normalidad funcional, contribuyó a que su patogenia fuese considerada en relación con la anafilaxis. Pero si bien esta forma paroxística de establecerse el cuadro sintomático es lo habitual y característico, no siempre sucede así, como veremos más adelante. La sucesión, combinación e intensidad de estos síntomas es variable, lo que ha dado lugar a la profusa sinonimia que se usa para designar las distintas formas clínicas

de este coriza: “*rinitis vasomotora*”, “*hidrorrea paroxística*”, “*coriza espasmódico*” o “*rinitis hiperestésica*”, etc., según predomine el elemento congestivo, la hidrorrea o los estornudos. La modalidad del síndrome depende seguramente de varios factores: terreno, grado de exposición, sensibilidad nasal, malformaciones concomitantes, etc.

Cuando sólo existe sensibilización a pólenes, las fosas nasales se comportan normalmente durante el período del año en que aquellos no se encuentran en la atmósfera.

La crisis se inicia en general después que sale el sol, coincidiendo con la hora de máxima polinación de muchas plantas alérgicas y con el cambio de temperatura que sufre el cuerpo al abandonar la cama.

En las formas medianas, la crisis alcanza su máximo a mediodía y luego decrece paulatinamente hasta la noche, durante la cual los síntomas se atenúan o desaparecen, para reiniciarse a la mañana siguiente.

En las formas intensas, el coriza persiste día y noche durante todo el período de la polinación.

En las formas hiperestésicas, la menor irritación de la mucosa nasal, de cualquier naturaleza, desencadena salvadas de violentos estornudos (incoercibles) que dejan al paciente completamente agotado.

En las formas hidrorreicas, la hidrorrea puede ser tan intensa, que el paciente necesite docenas de pañuelos por día, al punto que se ha dicho que en tales circunstancias, “el pañuelo se vuelve la cosa más importante de la vida”.

A menudo la crisis naso conjuntival se acompaña de manifestaciones faringo-laríngeo-traqueales y bronquiales, como ardor, picor, hipersecreción, etc., lo que motiva un carraspeo continuo, golpes de tos y aún ligeras crisis asmátiformes.

Los síntomas oculares suelen ser muy molestos. El ardor de las conjuntivas le produce al paciente la sensación de tener “*arenilla en los ojos*”. La *fotofobia* es intensa, lo que obliga a un esfuerzo permanente y fatigante del sistema muscular oclor de los párpados. La *epífora* es causada no solo por la irritación directa de la conjuntiva por el polen, sino por la obstrucción

momentánea de la vía normal de drenaje de las lágrimas, debido a la congestión de la mucosa del conducto lácrimo-nasal. A este mismo fenómeno atribuimos el ardor que tan a menudo acusan estos pacientes a nivel del ángulo interno del ojo, así como la sensación de dolor y de constricción, tan característicos localizados en la raíz del apéndice nasal. Con frecuencia se observan también *quemosis* y *edema de los párpados*, lo que contribuye a darle al polinoso en crisis una facies particular.

La extensión de estos fenómenos reaccionales a las mucosas de las cavidades sinusales, trompas y resto del aparato auricular, explica la sensación de pesadez cefálica, las cefaleas, las neuralgias faciales, las hipoacusias, los zumbidos de oído y las sensaciones vertiginosas que suelen acusar estos pacientes.

Las crisis intensas a menudo se acompañan de malestar general y de sensación febril (algunas veces existe verdadera fiebre); corresponde a la designación popular de "*fiebre de heno*".

Pueden observarse otras manifestaciones alérgicas a distancia, como ser, *perturbaciones gastrointestinales*, *edema de Quincke*, *dermatitis*, *fenómenos neurológicos*, etc., lo que evidencia la difusión del antígeno polínico.

Período de incubación. — La incubación de la crisis varía según la forma de iniciarse la polinación, el grado de sensibilidad del paciente (sensibilidad clínica) (pág. 484); la potencia alergénica de los pólenes, las condiciones meteorológicas, la irritabilidad de la mucosa y las malformaciones nasales y otras circunstancias anespecíficas muy variadas, que influyen modificando el *umbral de tolerancia* (*Equilibrio alérgico de Vaughan* (Cap. XV)). Cuando los pólenes son activos y muy abundantes y el sujeto es un hipersensible, "el tiempo de incubación" se abrevia y la crisis es de comienzo brusco, estallando en plena salud; en el caso contrario, el tiempo de incubación se alarga y el cuadro clínico se instala progresivamente, precedido de algunos prodromos generales o locales, como malestar general, anorexia, ligera obstrucción nasal, estornudos aislados, prurito nasal o conjuntival, etc.

Epoca de aparición y duración de los síntomas. — Depende de cuando empieza y cuanto dura la polinación. Existen en nuestro país 3 períodos principales de polinación; el de los árboles.

que culmina en octubre; el de los pastos, en diciembre; y el de las malezas, que abarca los meses de febrero y marzo. La separación entre ellos no es tan nítida como podría parecer, y sus límites suelen ser poco precisos (pág. 354).

Algo semejante sucede en algunas regiones de la Argentina: Buenos Aires y Bahía Blanca (86b). En cambio en la meseta central del Brasil, sólo se ha encontrado una estación de polinación, la de las gramíneas, que va de mayo a junio (138; 140; 86; 86) (pág. 369).

De las condiciones meteorológicas depende que estos períodos de polinación se separen o se imbriquen, y según que el paciente esté sensibilizado a una clase de polen o a varias, sus padecimientos se reducirán a un solo período o abarcarán todos los meses de polinación, de octubre a marzo, con ligeras remisiones, o continuarán sin interrupción como pasa en las formas severas. Los casos de polinosis perenne entre nosotros son raros. Esta forma clínica de la polinosis depende de circunstancias muy especiales: acopiadores de heno; apicultores; o como sucede en el Brasil con la *Typha domingensis* ("totora"), muy utilizada en rellenos de almohadas y colchones, de donde resulta que los pacientes sufren la acción de sus pólenes durante todo el año. (1)

Es frecuente que, con el tiempo, el polinoso se sensibilice a otros alérgenos, inhalantes o ingestantes, y entonces la alergia polínica pierde su carácter típicamente estacional para convertirse en una *hiperergia mixta*, aperiódica o perenne, donde coexisten o se suceden sus diversas manifestaciones clínicas. A esto debe agregarse aún la acción de los excitantes no específicos de la mucosa nasal (variaciones de la temperatura, de la presión, rayos solares, irritantes mecánicos, químicos, influencias psíquicas, etc.) y las alteraciones de la salud en general (perturbaciones endocrinas, digestivas, nerviosas, carencias vitamínicas, etc.), que, como se sabe, influyen mucho sobre el estado de equilibrio alérgico del organismo.

δ) Evolución de la polinosis no tratada.

Se ha dicho que la polinosis tiene una tendencia natural a atenuarse con la edad, pero autores como URBACH, creen que esto es relativamente raro, y que lo que sucede en realidad es que, con el tiempo, estos pacientes aprenden a protegerse contra los pólenes. Las curaciones espontáneas son muy raras; lo habitual

(1) En algunas zonas de California (EE. UU.), según SMITH y sus colaboradores (183), la polinosis perenne constituye un hecho habitual.

es que, cuando el polinoso no cambia de región, se sensibilice cada vez más. La hipersensibilidad, que al principio suele ser específica para un polen, se vuelve al final polivalente, es decir, a varios pólenes y también a otros alérgenos.

A medida que la alergización progresa, es corriente que aparezcan otras manifestaciones clínicas: asma, jaqueca, urticaria, perturbaciones gastro-intestinales, etc. Las estadísticas prueban que un elevado porcentaje de corizas de heno (10 a 20 %) terminan siendo asmáticos.

De ahí la necesidad de diagnosticar y tratar precoz y correctamente al polinoso.

ε) Diagnóstico de la polinosis.

El diagnóstico clínico de la polinosis es fácil en las regiones donde esta enfermedad es frecuente. Por lo general los enfermos llegan al médico con su propio diagnóstico. (98°)

El diagnóstico clínico-biológico debe basarse en los siguientes elementos:

- 1) *Anamnesis.*
- 2) *Examen del enfermo.*
- 3) *Datos de laboratorio.*
- 4) *Pruebas cutáneas o mucosas.*
- 5) *Pruebas de exposición o de protección.*
- 6) *Prueba terapéutica.* (Resultados del tratamiento desensibilizante específico).

1) ANAMNESIS.

La anamnesis tiene en la polinosis como en las demás enfermedades alérgicas una importancia fundamental. En la práctica, es útil disponer para el interrogatorio, de formularios impresos, redactados en forma ordenada lo que simplifica el trabajo y permite hacer una historia clínica minuciosa y bien orientada. (Cap. XV).

Se anotarán todos los antecedentes del enfermo, pero especialmente los más relacionados con la alergia: herencia, costumbres, profesión del paciente, edad en que aparecieron los primeros síntomas, en qué estación y en qué circunstancias, duración de los mismos, si existen o han existido otras manifestaciones alérgicas estacionales o no estacionales, resultados de los tratamientos anteriores, etc.

El carácter periódico, estacional, de los síntomas debe hacer pensar en la polinosis y es también el mejor elemento de diagnóstico diferencial con las demás rinopatías alérgicas.

Los corizas estacionales, no polínicos, son debidos generalmente al frío y raramente pueden ser ocasionados por alimentos estacionales, hongos o radiaciones solares, etc.

En la polinosis la labor del médico consiste en:

a) comprobar la etiología polínica e identificar los pólenes responsables.

b) verificar si existen o no hipersensibilidades de otra naturaleza, que a menudo complican la polinosis y que si no son tenidas en cuenta, hacen fracasar frecuentemente la terapéutica específica.

El diagnóstico suele ser difícil en las formas leves, atípicas o complicadas con otras hipersensibilidades o con infección.

La comprobación de otras manifestaciones alérgicas acompañando al coriza, como ser, jaqueca, urticaria, eczemas, perturbaciones gastrointestinales, etc., debe hacer sospechar la existencia de otras sensibilizaciones.

2) EXAMEN DEL PACIENTE.

Durante las crisis intensas el polinoso presenta un aspecto bastante característico: deprimido, facies pálida y algo tumefacta, ligero edema de los párpados, conjuntivas enrojecidas, lagrimeo y rinorrea intensos, obstrucción nasal más o menos completa que le obliga a respirar por la boca y le imprime un timbre nasal a la voz (Rinolalia cerrada).

La rinorrea es corrientemente bilateral. Comienza por ser serosa ("como agua" dicen los pacientes), para volverse después sero-mucosa o francamente mucosa. Si fuera amarillenta (muco-pus) debe pensarse en que ya existe infección sobreagregada.

La *rinoscopia* anterior puede mostrar aspectos diversos según la evolución y circunstancias del caso. Al principio, en casos no complicados, la obstrucción nasal es producida por una turgencia de la mucosa, principalmente la de los cornetes. Se observa que una secreción clara, gomosa, mana entre el cornete

inferior y el septum, animada de un vaivén ritmado por los movimientos respiratorios que es ocasionado por los cambios de presión en la rinofaringe.

La mucosa, en los casos recientes y al principio de la crisis, puede presentar un aspecto simplemente congestivo.

Es recién tardíamente, con la reiteración de las crisis o el desarrollo de otras hipersensibilidades, que la mucosa toma el aspecto característico y permanente que se le describe en las rinopatías alérgicas: pálida, húmeda, brillante, espesada y a veces, francamente polipoidea (en algunos casos con aspecto de "carne cruda de pescado").

Esta transformación de la mucosa es función del edema crónico y de la hiperplasia, y aunque al principio sólo se manifiesta en la zona respiratoria (meato medio, borde inferior del cornete medio, tuberculum septi), que es donde más se depositan los pólenes, al final se generaliza a toda la pituitaria, inclusive a la mucosa de los senos.

Creemos que este estado de la mucosa es difícilmente reversible, pues no lo hemos visto desaparecer ni en polinosos ni en otras alergias nasales tratadas durante largo tiempo. También pueden observarse formaciones poliposas uni o bilaterales, ubicadas habitualmente en el meato medio o en el borde inferior del cornete medio (pólipos, sesiles al principio, pero que poco a poco se pediculizan bajo la influencia de la pesantez y de las variaciones de la presión intranasal).

Un estudio radiográfico, simple o "contrastado", nos informará del estado de los senos paranasales.

Se sobreentiende que el estudio otorrinolaringológico será siempre completado con un examen general del paciente.

3) DATOS DE LABORATORIO.

El valor diagnóstico y significado de los datos de laboratorio que interesan al alergista son analizados en el Cap. XV. Aquí nos referiremos exclusivamente al valor de la citología de las secreciones naso-conjuntivales. Los datos que más interesan en la práctica son la eosinofilia y la proporción entre las células epiteliales y los leucocitos.

La eosinofilia sanguínea y de las secreciones (Cap. XVII)

es un indicio de la naturaleza alérgica del proceso. Como es sabido, otros estados patológicos pueden acompañarse de eosinofilia; sin embargo ésta conserva su valor cuando se la considera en conexión con los demás elementos diagnósticos.

HANSEL atribuye a la eosinofilia de las secreciones naso-sinusales un gran valor diagnóstico en la alergia nasal y considerada en relación con la neutrofilia, da una indicación del curso clínico de la afección cuando ésta se complica con infecciones agudas o crónicas.

La eosinofilia sanguínea, en cambio, es menos constante en los procesos nasosinusales que en otras manifestaciones de la alergia (asma y eczema). La falta de paralelismo que a menudo se observa entre ambas eosinofilias en la alergia nasal, se puede atribuir a que la eosinofilia de las secreciones en tales casos es solo la expresión de una reacción alérgica de los tejidos locales.

En las polinosis estacionales la eosinofilia desaparece generalmente en los períodos libres de síntomas.

En las rinopatías alérgicas perennes, la eosinofilia es más o menos permanente, aunque puede desaparecer en los intervalos de las crisis (especialmente cuando estas son muy espaciadas).

Se acepta que la eosinofilia no es un índice de la constitución alérgica sino de un estado de alergia en actividad^(68b), pero en ciertos casos ésta persiste mucho tiempo después que los síntomas han desaparecido bajo la influencia de un tratamiento específico exitoso.

OBSERVACIÓN I. (325/8110). — *Coriza espasmódico perenne, con exacerbación estacional e intervención del factor infeccioso. Persistencia de la eosinofilia local después de la curación clínica.* — Desde la infancia, coriza espasmódico perenne, en los últimos años con exacerbación estacional en agosto. Relata que el polvo de la casa y de la calle le hacen mucho mal.

Historia alérgica familiar: una hermana sufre también de coriza espasmódico.

Desde hace dos años, la enferma sufre de un eczema de las manos, rebelde a los tratamientos locales instituidos y que se exacerba después de la ingestión de chocolate, salsas y condimentos. En ciertas oportunidades ha presentado ligeras crisis asmátiformes. La sintomatología habitual consiste en obstrucción nasal, rinorrea mucosa intensa, estornudos, cefalea frontal, ardor, prurito y congestión conjuntival.

El examen rinológico muestra una mucosa nasal tumefacta, pálida, de aspecto rugoso, hiperestésica (violentas crisis de estornudos al menor contacto). Cavidades sinusales normales.

El examen citológico de las secreciones revela gran número de eosinófilos.

En el testado cutáneo se encuentran reacciones positivas al polvo de habitación (varios extractos diferentes), a *Ulmus campestris* y *Helianthus annuus*; entre los alimentos, reacciones positivas a tomate, trigo, banana y cacao. Algunas reacciones positivas a varios extractos bacterianos (una inmediata y varias reacciones tardías).

Es tratada por desensibilización con un extracto alergénico mixto, asociado a medidas dietéticas eliminatorias; la mejoría obtenida se completa al agregar una vacuna bacteriana polivalente.

Después de pasar cinco meses casi sin síntomas, se encuentra una eosinofilia de las secreciones tan intensa como antes de comenzar el tratamiento.

La ausencia permanente de eosinófilos, en exámenes repetidos en distintos períodos de la enfermedad, debe hacer dudar de la etiología alérgica de la misma.

En caso de que una primera investigación resultara negativa, deben repetirse los exámenes, pues se sabe que la eosinofilia tiene fluctuaciones características, que dependen del estado evolutivo de la enfermedad y de circunstancias biológicas que aún no conocemos bien. Parece ser mucho más constante la eosinofilia tisural; de ahí que en casos de duda, y como elemento de estudio, se recurra a ella, utilizando material operatorio o practicando microbiopsias.

Para el reconocimiento de los eosinófilos utilizamos el método de coloración de *Giemsa* y el del *azul de metileno y eosina* recomendado por HANSEL^{91b}), que nos ha resultado más demostrativo y fiel que el primero (la inseguridad del *Giemsa* en este caso se atribuye a las variaciones de la reacción de las secreciones nasales).

Dada la irregular distribución de los eosinófilos en las preparaciones, resulta difícil establecer un porcentaje aproximadamente exacto de los mismos, de ahí que en la práctica se acostumbra a expresar su cantidad por los signos:

E—O	No se encuentran eosinófilos.
E+	Se encuentran algunos eosinófilos diseminados.
E++	Muchos eosinófilos.
E+++ y E++++	Gran número de eosinófilos diseminados y en algunos sitios agrupados en montones más o menos grandes.

La misma anotación se aplica para los polinucleares neutrófilos, teniendo en cuenta que la reacción neutrófila es más o menos diez veces superior a la eosinófila.

(E·++ , N++++ Significa que existen muchos eosinófilos y gran número de neutrófilos).

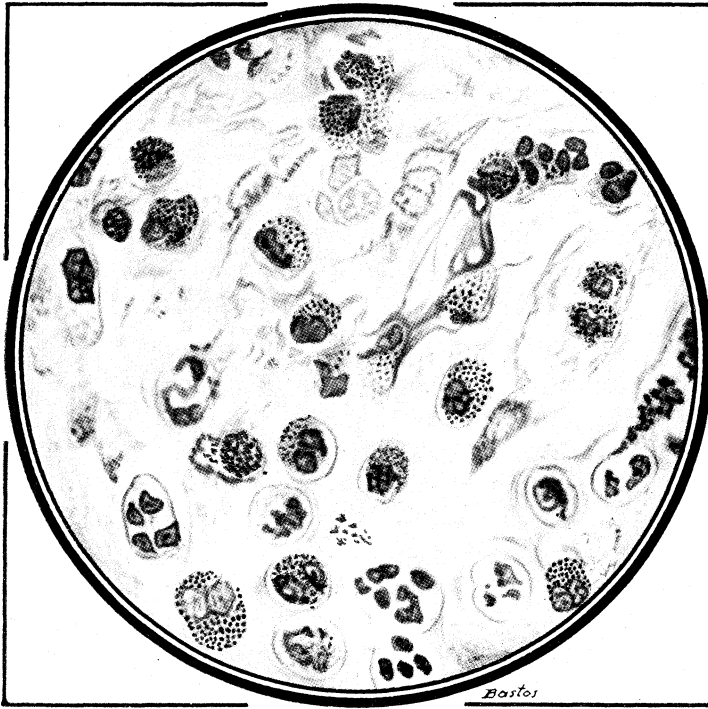


Lámina I. — Exudado nasal correspondiente a un coriza alérgico coloreado con azul de metileno y eosina. Los eosinófilos, cuyos gránulos se tiñen fuertemente en rojo, se destacan claramente en el fondo azul de la preparación.

Como a veces los eosinófilos se presentan amontonados sólo en algunos sitios de la lámina, conviene examinarla toda, a un moderado aumento, antes de apreciar la cantidad de los mismos.

El porcentaje de los eosinófilos puede elevarse en algunos casos casi al 100 % de los elementos celulares del frote (68^c). Algunos autores exigen una proporción del 20 % para que tenga un real valor diagnóstico, pero lo fundamental no es tanto la cantidad de eosinófilos como su *persistencia* y la *correlación con el cuadro clínico* y las demás pruebas diagnósticas.

Otro dato citológico de valor es la proporción de polinucleares neutrófilos, índice de *infección concomitante*. En el exudado de las rinopatías alérgicas no infectadas se encuentran casi exclusivamente células epiteliales y eosinófilos. A medida que el factor infeccioso se acentúa aumenta el número de polinucleares neutrófilos y los eosinófilos disminuyen proporcionalmente y hasta pueden desaparecer, para reaparecer y persistir una vez declinada la infección.

Una neutrofilia acentuada y persistente en un alérgico nasal debe hacer pensar en una infección crónica sobreagregada o en un caso de alergia bacteriana.

Recomendamos utilizar, para la preparación de los frotos, el exudado espontáneo recogido en las fosas nasales o en el cavum, pues hemos observado que cuando previamente se aplican soluciones anestésicas o vasoconstrictoras, práctica corriente en el examen rinológico, la proporción de los elementos se altera y su tinción resulta más difícil.

Como durante las crisis rinorreicas los elementos celulares son relativamente escasos, se recomienda investigar la eosinofilia al terminar las mismas o en sus intervalos, períodos en que las secreciones son más consistentes y ricas en células. Tampoco conviene provocar la secreción cuando ésta no exista, excitando la mucosa con un estilete o porta algodón embebido en una solución salina, como se aconseja a veces, pues está probado que la emigración de los eosinófilos tisurales a través del epitelio es un fenómeno lento y que sólo en parte se hace por las glándulas.

La observación microscópica directa del exudado recién recogido nos puede informar sobre su riqueza de leucocitos.

Hemos observado también, y lo mencionamos sin pretender atribuirle valor práctico, que, durante la crisis, el movimiento ciliar es mucho más intenso que en estado normal. Cuando se observan fragmentos de epitelio descamado se puede apreciar perfectamente la onda característica de la propulsión ciliar (152^a), cuya imagen ha sido comparada a un campo de

trigo agitado por el viento. Las células ciliadas, aisladas, pueden estar dotadas de tal movimiento que recuerdan al observador el aspecto de un flagelado.

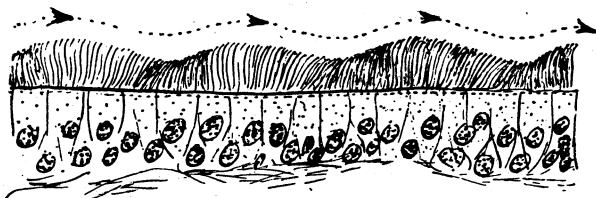


FIG. 2. — Esquema demostrativo de la onda de propagación del movimiento ciliar (observado en un fragmento de mucosa).

4) PRUEBAS CUTÁNEAS Y MUCOSAS.

Pruebas cutáneas. (*Intradermorreacción y escarificaciones*).

Utilizamos habitualmente la *intradermorreacción* (Cap. XV); a diferencia de lo que sucede con el *testado cutáneo* con extractos de alimentos, los resultados obtenidos con extractos de inhalantes (y principalmente con extractos de pólenes) son fieles y de interpretación fácil en general.

Cuando se conoce bien la flora alergógena de la región y sus períodos de polinación se simplifica mucho el testado reduciéndolo a los pólenes que realmente interesan.

Pruebas mucosas. (pruebas nasal y oftálmica).

Las pruebas mucosas consisten en la aplicación directa del polen o de sus extractos sobre las mucosas nasal o conjuntival.

Constituyen, desde el punto de vista teórico, pruebas diagnósticas ideales, pues realizan una exposición natural al alérgeno sospechoso.

Fué la primera prueba de diagnóstico etiológico utilizada por BLACKLEY y la más usada hasta que se generalizó el método de las cutirreacciones.

Todos los autores están de acuerdo en que las pruebas mucosas son más fieles que las reacciones cutáneas, pero, en la práctica, su aplicación está rodeada de inconvenientes que hacen que sólo se las reserve para casos de estudio o para diagnósticos difíciles. No pueden ser tan bien graduadas como las reacciones cutáneas, lo que puede originar reacciones muy violentas y prolongadas.

El otro gran inconveniente de las pruebas mucosas es que su ejecución exige mucho más tiempo que las pruebas cutáneas, ya que sólo se puede probar uno o pocos pólenes por sesión.

En los casos de diagnóstico difícil, en que las reacciones cutáneas hayan resultado negativas y se sospeche de algún polen determinado, se puede recurrir a ellas con las precauciones detalladas más adelante).

Las pruebas mucosas pueden ser practicadas también con otros inhalantes.

Prueba nasal. — BLACKLEY fué el primero que la utilizó en la clínica haciendo inhalar o insuflando pólenes secos en las fosas nasales de personas atacadas de fiebre de heno. Pero esta técnica es peligrosa, porque es tal la cantidad de antígeno polínico que puede introducirse en el organismo en esta forma, que en personas muy sensibles, puede desencadenar intensas crisis de coriza o de asma.

Perfccionado por varios investigadores (60^a; 167; 204) se practica actualmente el test nasal con cantidades mínimas del polen o de su extracto.

URBACH recomienda no usar más polen que el que carga un asa de platino (una superficie de 1 mm.² aproximadamente) o la punta de un estilete cualquiera. Para los extractos se usan micropulverizadores tipo Vibiss o hisopos de gasa o algodón.

Los pólenes secos se conservan aisladamente en frascos o ampollas. Cuando se utilizan extractos, se recomiendan soluciones de variada concentración, por lo general 1 en 500. Si se tratara de un caso de alta sensibilidad clínica (pág. 484), convendrá utilizar concentraciones iniciales más bajas. Como en el caso de la prueba conjuntival, si el extracto usado contiene sustancias irritantes (glicerina, fenol), deben éstas encontrarse suficientemente diluidas para no provocar reacciones inespecíficas. Un pequeño hisopo, embebido con una o dos gotas del extracto, se coloca en el meato medio o entre el cornete medio y el septum, dejándolo actuar 5 minutos.

Si la reacción es positiva, a los pocos minutos se inicia el coriza con estornudos, obstrucción nasal, prurito y rinorrea. Debe hacerse siempre una prueba de contralor en la fosa nasal opuesta con un polvo inerte (talco) o solución “amortiguadora” (“tampon”, “buffer”), según se haya utilizado el polen o su extracto.

Si no hay reacción inespecífica (irritación), el lado de contralor debe permanecer incambiado, objetiva y subjetivamente.

Según el caso, la reacción se puede graduar empleando más o menos polen o extractos más o menos concentrados.

La reacción dura habitualmente de 10 a 20 minutos y puede ser interrumpida cuando se desee, practicando un lavado nasal con suero fisiológico tibio con el agregado de adrenalina en la

concentración de 1 en 10.000 a 1 en 50.000 o neosinefrina a una concentración aproximada 10 veces mayor.

A pesar de estos recursos, se recomienda no hacer esta prueba durante el período crítico de la enfermedad, a menos que se disponga de habitaciones o cámaras con aire acondicionado.

Una gran ventaja de las pruebas cutáneas sobre las pruebas mucosas es que ellas pueden ser ejecutadas aún durante la enfermedad, con las precauciones debidas.

Existen pacientes sensibilizados al perfume de determinadas flores (pág. 316) y que no son alérgicos a los pólenes correspondientes.

Prueba oftálmica. — La prueba oftálmica se practica depositando una mínima cantidad de polen seco (“lo que carga la punta de un mondadiente”) o instilando una gota de un extracto concentrado del mismo (1 en 500) en el saco conjuntival inferior del paciente. Si el sujeto está sensibilizado al polen, a los pocos minutos se desarrolla una marcada reacción caracterizada por ardor, comezón, congestión y edema de la conjuntiva; lagrimeo, estornudos, rinorrea y en casos de gran hipersensibilidad puede observarse también quemosis y edema de los párpados.

La conjuntiva (órgano de choque habitual en la polinosis) adquiere una sensibilidad tan exquisita frente a los pólenes responsables, que puede reaccionar frente a ellos en forma muy intensa y molesta, lo que hace que sólo se recurra a la prueba oftálmica en casos de diagnóstico dudoso y cuando las pruebas cutáneas hayan resultado negativas.

Los extractos utilizados deben contener el mínimo de sustancias químicas irritantes (glicerina y fenol).

La investigación se realiza en un ojo, lo que permite, en caso de reacción moderada, comparar con el otro ojo. Algunos autores aconsejan practicar, en el ojo no investigado, una reacción de control con polvo inerte o con una gota del disolvente del extracto.

Cuando la reacción resulta muy intensa se puede atenuar o detener lavando la conjuntiva con suero fisiológico e instilando enseguida unas gotas de solución de adrenalina al 1 en 10.000.

Esta prueba a más de ser muy molesta para el paciente, tiene el inconveniente de que sólo permite probar uno o pocos pólenes por sesión, y en casos de gran sensibilidad puede dar lugar a conjuntivitis prolongadas.

También ha sido utilizada para otros inhalantes (167).

5) PRUEBAS DE REEXPOSICIÓN O DE ELIMINACIÓN

Las pruebas de reexposición consisten en someter al paciente al alérgeno sospechoso, en las condiciones en que este se encuentra naturalmente en los lugares y ambientes frecuentados por el enfermo; por lo tanto se intenta reproducir en lo posible la forma, el grado y las diversas circunstancias de la exposición natural, para lo cual serán tenidos en cuenta los datos pertinentes de la historia clínica minuciosamente recogidos.

También son de valor diagnóstico las medidas o los dispositivos mediante los cuales se evita que el polen u otros alérgenos sean inhalados, lo que se consigue alejando al sujeto de la zona en que vive (traslado a una región de flora distinta, viajes oceánicos, etc.) o colocándolo en *piezas o cámaras de aire acondicionado* o haciéndole llevar permanentemente *máscaras protectoras*, etc.

Estas últimas pruebas son de valor para orientar o confirmar el diagnóstico, pero no siempre pueden ser realizadas pues muchas de ellas son costosas o exigen instalaciones especiales. En algunos casos particulares la exposición al polen es evitada con medidas muy sencillas (pág. 468).

Las cámaras libres de alérgenos inhalantes pueden constituir además un importante recurso terapéutico en algunos casos de mal asmático, cuando no se puede evitar por otros medios la inhalación de los alérgenos responsables.

6) PRUEBA TERAPÉUTICA

Los resultados de la polenterapia (desensibilización específica) o de la eliminación constituyen elementos de valor para juzgar la corrección del diagnóstico previamente establecido.

Únicamente en casos clínicos bien definidos y claramente estacionales se puede prescindir de la investigación de otras hipersensibilidades antes de iniciar el tratamiento específico.

Además, para el diagnóstico diferencial, conviene recordar que, aunque raros, existen corizas estacionales no polínicos causados por alimentos estacionales u hongos, etc. y corizas polínicos perennes en personas que se hallan sometidas a la acción del polen durante todo el año.

ζ) Tratamiento de la polinosis (ver p. 468).

b y c) Corizas no polínicos y corizas alérgicos mixtos

A este grupo corresponden la mayoría de nuestros corizas espasmódicos y rinitis vasomotoras e hidrorreicas.

El perfeccionamiento de los métodos de diagnóstico alérgico ha permitido establecer cierta unidad entre una serie de síndromes nasales funcionales que antes se describían independientemente (“*coriza del heno*”, “*rinitis vasomotoras*”, “*rinitis hiperséptica*”, “*coriza espasmódico*”, “*Coriza nervioso o neurosis nasal*”, “*hidrorrea paroxística*”, “*catarro nasal perenne*”, etc.) proporcionando una base más científica para su clasificación y tratamiento.

LANGLOIS¹¹⁷, BILLAR⁷ y PERCEPIED¹⁴³ atribuyeron al “*coriza del heno*” y a las *rinitis espasmódicas comunes*, un mecanismo anafiláctico.

Más tarde se identificaron otras sustancias capaces de promover un estado de hipersensibilidad análogo al que ocasionaban los pólenes: *detritos epiteliales animales, polvo de habitación, raíz de lirio, diversos alimentos y drogas, productos bacterianos, hongos, agentes físicos*, etc. (80; 208; 178; 194; 113; 200; 41; 81; 83; 60; 111).

Otros aspectos etiopatológicos de las *rinitis vasomotoras* fueron destacados por diferentes autores: *perturbaciones funcionales del sistema nervioso autónomo* (206; 182); *influencias endócrinas* (178; 185; 127); *trastornos gastrointestinales* (78; 1); *perturbaciones bioquímicas de la sangre*, etc. (218; 136; 156; 24).

FORMAN⁷¹ propuso la siguiente clasificación de los corizas en general:

I. — **Corizas alérgicos** (caracterizados por estornudos paroxísticos, prurito, hidrorrea profusa, tumefacción de los cornetes, mucosa blanco-grisácea y eosinofilia).

- 1) *Coriza atópico*
- 2) *Coriza alérgico bacteriano*
- 3) *Coriza alérgico por contacto* (al que atribuye un mecanismo similar al de la “*dermatitis por contacto*” (Cap. XII).
- 4) *Coriza alérgico físico*

II. — **Corizas no alérgicos**

- 1) *Coriza infeccioso común*
- 2) *Rinitis vasomotoras no alérgicas*

El autor cree que la mayoría de las *rinitis vasomotoras* son de naturaleza alérgica y “*atópicas*” (pág. 56).

RACKEMANN¹⁵³, clasificó las *rinitis vasomotoras* en tres grupos, según el origen etiológico:

- 1) *Extrinsecas*
- 2) *Intrinsecas*
- 3) *No identificadas*

Como no existe diferencia clínica ni patológica entre ellas cree también que todas sean de origen alérgico.

Fox y FABRICANT⁷², cuya clasificación nos parece la más acertada y práctica dividen los corizas en *alérgicos* y *no alérgicos*, y subdividen luego el primer grupo, según su modalidad etiológica, clínica y anatomopatológica, en corizas provocados por *inhalantes*, por *ingestantes*, por *agentes físicos* o por *bacterias*, etc.; de tipo *vasomotor* (cuando predomina la congestión y obstrucción nasal); *exudativos* (cuando predomina la hidrorrea); *hiperestésico*, *espasmódico* o *reflexógenos* (cuando predominan los estornudos y el prurito), e *hiperplásicos* (cuando van acompañados de una hipertrofia de la mucosa, con o sin formaciones poliposas), etc.

Características generales de estos corizas en nuestro país. —

En nuestro país la mayoría de los corizas alérgicos obedecen a sensibilizaciones múltiples. El alérgeno más generalizado es el *polvo de habitación*; intervienen además (y en algunos casos son el agente etiológico único o dominante), otros alérgenos: *derivados epiteliales animales*, *pólenes*, *alimentos*, *raíz de lirio*, *piretro*, *bacterias* o *sus derivados metabólicos*, *hongos*, *cola*, *tabaco*, *agentes físicos*, etc.

La característica clínica más importante de estos corizas es la *aperioidad* de sus síntomas, lo que los diferencia fundamentalmente del coriza polínico (*polinosis*).

Se manifiestan *intermitentemente* o *en forma perenne*, según los alérgenos a los cuales corresponde el principal papel etiológico y según los factores secundarios coadyuvantes: (variaciones climatológicas, perturbaciones de la salud en general, irritantes diversos de la mucosa nasal, etc.).

Cuando intervienen pólenes, son corrientes las exacerbaciones durante la primavera y el verano. En invierno, además del frío y la humedad, influyen también las frecuentes infecciones rinofaríngeas que se observan en esta estación (factor determinante o coadyuvante muy importante). En nuestro país, con gran número de playas densamente concurridas, las radiaciones solares ejercen en ciertos casos una influencia manifiesta. (pág. 169).

Otra característica importante de estos corizas alérgicos es que, a menudo *preceden* o *acompañan* a otras manifestaciones de

la misma naturaleza o alternan con ellas: tráqueobronquitis, asma, jaqueca, urticaria, perturbaciones gastro-intestinales, etc.

Sintomatología.

Los síntomas son los mismos que los de la polinosis, aunque por lo general no tan intensos ni de iniciación tan brusca, ni con tanta participación conjuntival (salvo en los casos en que el alérgeno dominante sea otro inhalante).

Las crisis, comúnmente, se inician también por la mañana, al abandonar la cama o poco después. Podría atribuirse este horario a diversas causas: 1) mayor inhalación de partículas suspendidas en el aire, como consecuencia de la abertura de las ventanas y puertas, o de la movilización de colchones, almohadas, rellenos u otras fuentes de alérgenos inhalantes; 2) la mayor excitabilidad del sistema nervioso a esta hora; 3) fenómenos vasomotores que experimenta el paciente al abandonar la cama y exponerse a cambios de temperatura, corrientes de aire fresco, baño, etc.

El horario puede variar según la naturaleza y concentración del alérgeno dominante o a causa de factores inespecíficos, no bien definidos aún, tal sucede con los corizas que se inician por la madrugada (horario habitual de las crisis de muchos asmáticos).

Cuando los síntomas comienzan por la noche, después que el paciente se acuesta, debe sospecharse *un factor ambiental inhalante*, como por ej.: pluma, kapoc o paina, pelos (animales que entran al dormitorio, mantas, pieles, juguetes), insecticidas, esporos de hongos, etc.

Como ejemplos ilustrativos de *raras circunstancias* que pueden desencadenar una crisis de coriza espasmódico, citaremos dos casos estudiados por nosotros.

Obs. III. — D. 768. *Rinosinusopatía alérgica cuyo agente etiológico principal y desencadenante de las crisis era la raíz de lirio.*

33 años, zapatero. Desde hace un año sufre de un coriza espasmódico perenne que se inicia por la mañana, acompañado de intensa rinorrea mucopurulenta, hemicránea izquierda, anosmia y gran nerviosidad. Constatamos mucosa nasal pálida y seno maxilar izquierdo velado, endoscópica y radiográficamente. La punción del seno y un estudio radiográfico contrastado demostraron la existencia de una sinusitis maxilar izquierda de tipo hiperplásico con escasa secreción mucopurulenta. Las pruebas cutáneas acusaron hipersensibilidad a varios alimentos: arroz, trigo, tomate, cucurbitáceas, *Uliáceas* y raíz del lirio.

Instituída una dieta de la cual se excluyeron los alimentos que habían dado reacciones positivas, sometido a una serie de inyecciones de histamina (microdosis) y de instilaciones sinusales de sulfatiazol sódico, mejoró rápidamente, aunque continuó teniendo pequeñas crisis matinales de coriza, hasta que el paciente observó que empezaba a estornudar en el momento de afeitarse, *después que se cubría la cara con una pasta perfumada que utilizaba par ese fin*. Le aconsejamos sustituir la pasta de afeitarse por un jabón común no perfumado y las pequeñas crisis de corizas matinal, cesaron. Por las diversas circunstancias presentes en este caso, podemos atribuir a la raíz de lirio el papel etiológico fundamental.

Obs. IV. — *Coriza alérgico mixto, en el cual se observa la rara particularidad de que los síntomas se exacerban cada vez que el paciente tiene relaciones sexuales.*

Hombre de 40 años. Consulta por un coriza espasmódico perenne que data desde la infancia. Sufre también de jaqueca, con un ritmo de 2 a 3 crisis mensuales (hay antecedentes familiares de jaqueca).

El coriza espasmódico se inició después de un resfrío común infeccioso; se caracteriza por crisis estornutatorias matinales seguidas de obstrucción nasal bilateral, rinorrea serosa, prurito nasal y conjuntival. Ha observado que el polvo de habitación y ls corrientes de aire le hacen mucho mal. Constatamos una desviación del septum nasal hacia la derecha, dificultando bastante la respiración por ese lado; pituitaria pálida y secreción rica en eosinófilos. La exploración cutánea dió reacciones positivas a la *avena, avellana, cebada, tomate, cacao, limón, polvo de habitación, kapok, raíz de lirio y tabaco.*

Se prescribe un régimen con exclusión de los alimentos que dieron reacción positiva y se le desensibiliza con histamina y un extracto de inhalantes a base de polvo de habitación, raíz de lirio y tabaco.

Al segundo mes de iniciado el tratamiento se hallaba libre de síntomas, pero cada vez *que tenía relaciones sexuales*, le reaparecía el coriza y la cefalea por razones que no pudimos aclarar; probablemente intervenía en mayor o menor grado la inhalación de raíz de lirio (presente en perfumes, cosméticos de uso femenino, etc.).

Como vemos, los síntomas, aunque con algunas particularidades inherentes a la naturaleza del alérgeno que actúa, a la modalidad constitucional de la mucosa nasal o a las alteraciones patológicas y estructurales de las fosas nasales, son idénticos en todas las rinopatías alérgicas, pues dependen de los mismos mecanismos reaccionales fisiológicos de la nariz.

Igual que en la polinosis, estos corizas pueden presentar diversas modalidades clínicas según predominen los fenómenos vasomotores y el edema (*obstrucción nasal*), o los secretorios (*hidrorrea, lagrimeo*) o la irritabilidad del sistema nervioso sen-

sorial simpático y para-simpático (*prurito, estornudos y fenómenos neurálgicos*).

Es corriente que durante la crisis se acompañen de una molesta sensación de plenitud cefálica, de cefalea de diversos tipos (*frontales, fronto-oculares, fronto-occipitales, parietales, hemi-cránea*), o de neuralgias faciales, fenómenos vinculados a la irritación del rico sistema nervioso de la nariz (trigémico, simpático y parasimpático), y a la participación de los senos paranasales (congestión, edema y compresión de la mucosa encerrada en un continente óseo rígido; repleción o vacío de esas cavidades determinados por la facilidad con que se obstruyen sus canalículos de drenaje. Por estos diversos mecanismos fisiopatológicos la alergia nasal es causa frecuente de las llamadas “cefaleas rinógenas”, especialmente cuando se acompañan de anomalías estructurales que acentúan estos disturbios: malformaciones del septum nasal, hipertrofias de cornetes, etc.

Muchas veces hemos visto cesar estas cefaleas en pocos minutos aplicando un hisopo con adrenalina en el meato medio, en el receso esfenooidal o en la zona comprimida de la mucosa. Otras veces desaparecen o mejoran por un tiempo, corrigiendo quirúrgicamente las malformaciones existentes (“espinas irritativas”).

La disminución del olfato durante la crisis es un fenómeno común y debe ser atribuido al bloqueo de la vía olfatoria.

La anosmia permanente sólo la hemos observado en rino-patías alérgicas crónicas, con mucosa muy modificada o poliposis, debe ser atribuída en este caso a *lesiones degenerativas de la zona olfatoria*, por lo general irreversibles.

Estos corizas pueden acompañarse también de *disfonías* más o menos transitorias; *catarros* y *parestias faríngeo-laríngeas* (ardor, picor), origen de carrasperas y toses reflejas, rebeldes a los tratamientos sintomáticos habituales; *congestión de la orofaringe y de las amígdalas, edema de la úvula, ardores de la lengua, estomatitis aftosa, gingivitis, queilitis, prurito del paladar y del oído, catarro tubario, zumbidos de oído, vértigos, hipoacusia*, etc.

Diagnósticos de los corizas alérgicos. — El diagnóstico de los corizas alérgicos se hará según el plan general del diagnóstico de las afecciones alérgicas y de la polinosis.

Una historia clínica especializada es la "piedra fundamental" de la labor del alergista y bien conducida lleva muchas veces al diagnóstico (Cap. XV).

Se precisará cuándo y en qué circunstancias se inicia el coriza, si es precedido o no por una exposición exagerada a determinado alérgeno, por infecciones de las vías respiratorias superiores o por cualquier otro trastorno del organismo.

Se anotarán los síntomas sobresalientes, horario, factores desencadenantes, evolución, tratamientos anteriores y sus resultados, si existen o han existido otras manifestaciones alérgicas, antecedentes hereditarios o familiares, etc.

Es también muy importante averiguar bien *los antecedentes sinusales, amigdalinos o dentarios*, sitios frecuentes de *focos infecciosos latentes*, muy a tener en cuenta tanto en la interpretación del diagnóstico como en el tratamiento.

Examen del paciente. — Los datos recogidos en el examen del paciente son similares a los descritos en la polinosis, salvo algunas particularidades que precisaremos a continuación.

La participación conjuntival es, como ya dijimos, pocas veces tan manifiesta como en la polinosis, falta por lo general en los corizas alérgicos en que no intervienen inhalantes o simplemente se reduce a fenómenos congestivos y transitorios de las conjuntivas provocados por los esfuerzos estornutatorios. La pituitaria presenta, la mayoría de las veces, el aspecto característico de la mucosa alérgica: pálida, turgente, húmeda, brillante, etc., con o sin degeneración poliposa. Con más frecuencia que en la polinosis suele presentar otros aspectos que conviene tener en cuenta para no cometer errores de apreciación. En algunos casos, el aspecto macroscópico de la mucosa nasal es completamente normal. Tampoco es raro encontrar corizas alérgicos de larga duración *con una mucosa gris-azulada* (particularmente a nivel de los cornetes inferiores que, por lo general, son grandes y blandos), o con *una mucosa fuertemente enrojecida* sin que existan signos evidentes de infección, particularidad que ha sido atribuida por GLASS-CHEIB⁷⁸ y otros a la influencia de determinados regímenes alimenticios.

En cuanto a la modalidad de la rinorrea y a los datos de laboratorio, en nada difieren a lo ya expuesto en la polinosis, a

no ser el mayor cuidado que debe ponerse acá en investigar la frecuente participación del *factor infección* (carácter purulento de las secreciones, neutrofilia, estudio radiológico de los senos paranasales, exploración cutánea con autovacunas microbianas y aún la prueba terapéutica a base de vacunas específicas).

La mayoría de los autores insisten en la importancia de valorar correctamente el papel que desempeña la infección en estas rinopatías, principalmente la “infección focal”, muy frecuente en estas regiones. (Se plantea aquí uno de los problemas más complicados y discutidos de la alergia, *el de la alergia bacteriana* (pág. 69). La trascendencia del mismo en el campo otorrinolaringológico ha sido especialmente destacada en Sud-América por LÓPEZ LACARRERE y sus colaboradores.¹²²

Frente al cuadro *alergia más infección*, es muy difícil a veces precisar claramente cuál es el elemento *primario* y cuál es el *secundario*, es decir, determinar si la infección es simplemente un factor sobreagregado a una alergia preexistente o si es, en realidad, el factor etiológico inicial y principal. Son los antecedentes del paciente, la evolución clínica de la afección, las pruebas biológicas y principalmente la prueba terapéutica, los elementos capaces de dilucidar este intrincado problema. Además, aún cuando la infección sea *sobreagregada*, puede posteriormente adquirir una *jerarquía dominante en el proceso*.

A las pruebas cutáneas y mucosas, debemos agregar aquí las *dietas de eliminación*, siempre que se sospeche, como es lógico, la participación de alérgenos alimenticios. (Sobre su valor y forma de practicarla remitimos a la pág. 285).

En cuanto a los inhalantes, la tendencia es a utilizar en lo posible, la prueba mucosa, más fisiológica y específica que las pruebas cutáneas (la experiencia ha demostrado que las reacciones, tanto positivas como negativas, obtenidas con las pruebas mucosas, son más fieles y de interpretación más segura). Algunos autores (¹⁶⁷; ²⁰⁴) aconsejan la prueba mucosa como medio rutinario de diagnóstico; otros, la reservan para los casos de rinitis espasmódica con resultado negativo de la prueba cutánea. La *prueba terapéutica* (eliminación de los alérgenos considerados responsables o la desensibilización frente a los mismos) puede aclarar la etiología; como sucede en las demás enfermedades alérgicas, cuando la eliminación es seguida de desaparición de los

Síntomas, si éstos reaparecen en ocasión de una reexposición, ello constituye entonces la prueba crucial del diagnóstico etiológico.

OBS. V (A. 182). *Coriza alérgico perenne provocado por el trigo. Diagnóstico etiológico basado en los resultados de la prueba terapéutica.*

Hna. de 26 años; familia de granjeros; una hermana sufre de asma.

Desde hace 5 años, intenso coriza espasmódico e hidrorreico perenne con obstrucción nasal casi permanente, cefalea frontal y a veces sensaciones vertiginosas. Hace dos años se le practicó una operación para corregir una gran desviación del septum nasal, con un espolón enclavado en el cornete inferior; más tarde se le hicieron galvanocauterizaciones de los cornetes inferiores. Estas intervenciones sólo la mejoraron por un corto período.

Come mucho pan y ha observado que tanto éste como la leche le sientan mal.

El examen rinoscópico revela una mucosa típicamente alérgica con degeneración póliposa en la cabeza de los cornetes medios. Las secreciones, mucoserosas, contienen numerosos eosinófilos.

La supresión de trigo y leche, (y de sus correspondientes derivados) del régimen alimenticio provocó una rápida mejoría; al mes del tratamiento dietético el coriza había cesado completamente.

Posteriormente pudo demostrarse, reincorporando aisladamente y durante varios días seguidos trigo o leche al régimen, que el trigo tenía una intervención etiológica decisiva.

Ha podido observarse que cuando la leche es ingerida sin pan, es perfectamente tolerada; en cambio, aunque lleva ya dos años de curación clínica, cada vez que ha hecho tentativas de comer pan u otros alimentos a base de trigo, nota que se le obstruyen las fosas nasales y comienza a estornudar.

El tratamiento de este tipo de coriza será considerado más adelante, conjuntamente con las otras manifestaciones nasales de la alergia que describiremos a continuación.

B) POLIPOSIS NASAL

Nos referiremos especialmente a los "*pólipos mucosos*" considerados clásicamente como "tumores benignos de las fosas nasales", pues son los que a menudo acompañan a las afecciones alérgicas del aparato respiratorio (asma, tráqueobronquitis, rinosinusopatías, etc.).

Respecto a su *etiopatogenia* se han sostenido diversas teorías, prevaleciendo hasta hace pocos años *la infecciosa* ⁸⁹). Se creía que fuesen ocasionados *por infecciones locales, atenuadas, de la mucosa rino-sinusal o por infecciones generales de tipo crónico (heredosífilis, tuberculosis)*.

ZUCKERKANDL, en 1893, ya había observado que los pólipos mucosos se forman en la zona respiratoria de las fosas nasales y los atribuye a una inflamación superficial de la mucosa.

SEIFERT y KAHN¹⁷⁷ y JOMTHAN WRIGHT (1898), llamaron la atención sobre la frecuencia con que estos pólipos están infiltrados de células eosinófilas y cristales de Charcot-Leyden.

WERTHEIM²¹⁶ y SKILLERN¹⁸¹ constataron la existencia de pólipos nasales y sinusales *sin signos ni historia de infección*.

UFFENORDE¹⁹⁶ los interpretó como una modalidad reaccional (constitucional y hereditaria) de ciertas mucosas nasales.

REAVES¹⁸⁷ atribuyó la "poliposis nasal recidivante" a una infección local atenuada de la mucosa, pero desarrollada la mayoría de las veces *sobre un terreno alérgico*, pues coincidía con otras manifestaciones de ese tipo.

HANSEL⁸⁰, basado en un estudio clínico e histopatológico muy completo de las manifestaciones alérgicas nasales, llegó a la conclusión *de que todos los pólipos mucosos ("edematosos") son de origen alérgico*.

KERN y SHECK¹¹⁴ encontraron pólipos en el 30 % de sus asmáticos, en el 13 ½ % de las fiebres de heno y en el 29 % de las rinitis vasomotoras perennes.

WALSH y LINSAY²¹¹ clasificaron los pólipos nasales desde el punto de vista histológico en dos grupos:

- 1) *pólipos alérgicos*
- 2) *pólipos infecciosos*

La mayoría de los pertenecientes al primer grupo están infiltrados de células eosinófilas y algunos no presentan signos de infección. El segundo grupo se caracteriza por una infiltración de células de tipo inflamatorio: polinucleares neutrófilos, linfocitos, histiocitos, plasmazellen, etc.

HANSEL^{81d} opina que el *factor infeccioso* es secundario en las poliposis, en cambio GROVE, COOKE⁸⁷ y otros autores, sostienen que *la infección puede ser el factor inicial y principal* en su génesis (*alergia bacteriana*).

Lo más probable es que ambos puntos de vista tengan razón en parte y que, en realidad, ocurran los dos mecanismos.

Desde el punto de vista anatomopatológico los pólipos mucosos consisten en un *proceso de tipo inflamatorio, hiperplásico y edematoso del estroma conjuntivo vascular submucoso ("túnica propia")*, a menudo infiltrado de células eosinófilas.

El epitelio que los recubre pierde generalmente las cilias; en

partes, se transforma por *metaplasia* en un epitelio pavimentoso extratificado y en algunos sitios hasta puede desaparecer.

Macrocópicamente son formaciones redondeadas, piriformes o aplanadas, a veces lobuladas, limas, translúcidas (*aspecto gelatinoso*), u opalinas (*color gris - perla*); otras veces pueden presentar partes ligeramente enrojecidas. El tamaño varía desde el de una pequeña uva al de una castaña; pueden ser sesiles o pediculados. Generalmente se implantan en el meato medio (región donde desembocan la mayoría de los conductos sinusales), en el borde inferior del corneio medio o en los recesos sinusales, sitios donde el tejido conjuntivo submucoso es más abundante y

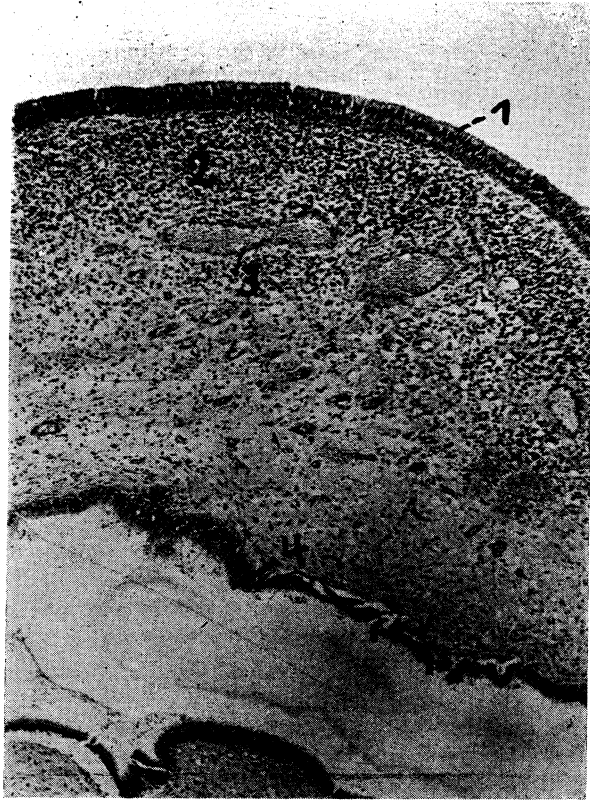


Fig. 6. — Corte del pólipo mucoso del meato medio (poliposis nasal alérgica con rinorrea purulenta). 1) epitelio de tipo cuboidal, sin cilias; 2) gran infiltración de la submucosa por células de tipo inflamatorio; 3) vasos sanguíneos dilatados; 4) conducto glandular muy dilatado, revestido por un epitelio cuboidal bastante aplanado en algunos sitios.

laxo. Luego, por la acción de la gravedad y de la respiración se pediculizan y tienden a abandonar las fosas nasales, alojándose en el cavum o saliendo al exterior por las narinas.

Solitarios o múltiples, unilaterales o bilaterales, obstruyen parcial o totalmente las fosas nasales, y es precisamente esta

obstrucción lo que origina los síntomas más característicos: rinolalia, anosmia, cefalea, sensación de tensión sinusal, neuralgias maxilar y dentaria, etc.

Corrientemente se acompañan de rinorrea seromucosa, mu-

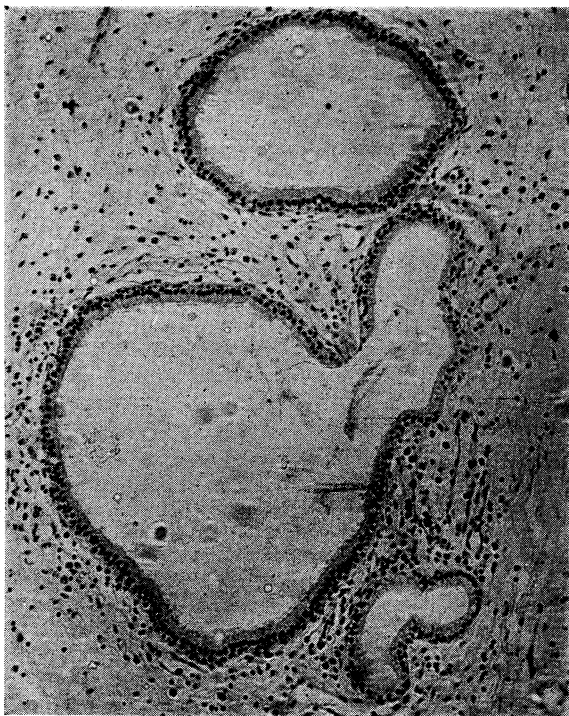


Fig. 7. — Corte de un pólipo mucoso quístico, correspondiente a una rinopatía alérgica no infectada. Dilataciones glandulares, rodeadas de células eosinófilas.

cosa o mucopurulenta. A veces estos pólipos están constituidos por grandes cavidades quísticas que, de cuando en cuando vacían su contenido, dando lugar a una descarga nasal súbita de un líquido citrino (seroso o mucoso), con alivio temporario de los síntomas.

El examen rinoscópico debe ser completado siempre por un estudio radiográfico de los senos paranasales, a menudo comprometidos. La punción exploradora,

el estudio citológico y la radiografía contrastada nos informarán de la naturaleza de su contenido.

BARROILHET³ atribuye a la endoscopia de los antros maxilares (*sinus-copia*), un gran valor como medio de información directa de la naturaleza de su contenido. Aún no hemos podido utilizar este método de exploración por no disponer del instrumento necesario.

La radiografía contrastada la hacemos puncionando los antros con una aguja gruesa (aguja de Lichtwitz modificada por v. Eicken), o penetrando por sus orificios de drenaje con una

monda adecuada (senos frontales y esfenoidales), pues el método de desplazamiento de PROETZ ¹⁵⁰ muy útil en otras circunstancias, fracasa a menudo cuando los meatos están obstruídos por masas políposas.

MÉTODO DE PROETZ. — El método de Proetz, basado en la ley de Mariotte, consiste en reemplazar el aire contenido normalmente en las cavidades sinusales por una sustancia radiopaca. El paciente es colocado en posición decúbito dorsal con la cabeza en hiperextensión, de tal manera que el mentón y meato auditivo externo queden en el mismo plano vertical (fig. 3, pág. 495). Luego se instila la sustancia opaca en la nariz y mientras se comprime una de las narinas con un dedo y el paciente pronuncia sostenidamente la letra "K" (cierre del esfínter nasofaríngeo), por la otra narina se hacen aspiraciones intermitentes con un aparato de succión hasta producir una presión negativa de 180 mm. de mercurio. En esta forma el aire contenido en los senos es "*desplazado*" por la sustancia opaca que ha penetrado por los ostia,

Para rellenar especialmente las cavidades anteriores, el autor aconseja colocar el paciente en posición decúbito ventral con la cabeza perpendicular y ligeramente flexionada (fig. 5, pág. 496).

Radiografías de frente y de perfil tomadas a continuación mostrarán niveles líquidos en las cavidades donde la sustancia opaca haya penetrado.

Este método tiene la ventaja de visualizar simultáneamente todas las cavidades sinusales sin exigir ningún traumatismo, siempre que sus conductos de drenaje sean permeables. En los procesos alérgicos hiperplásicos los ostia a menudo se hallan obstruídos y el líquido no penetra en las cavidades sinusales, o bien son semipermeables, resultando un relleno tan incompleto que muy poco informa sobre los detalles morfológicos intrasinusales que se desean conocer. Por este motivo y frente a estos casos, nosotros preferimos instilar directamente la sustancia opaca en las cavidades afectadas por medio de la punción diameática o del cateterismo de los orificios naturales.

El método de Proetz es muy empleado actualmente en el tratamiento de las sinusitis, pues, cuando los ostia son permeables, constituye un procedimiento ideal para hacer llegar las sustancias medicamentosas a las cavidades enfermas.

Una ingeniosa modificación y simplificación de este método ha sido aconsejada por DE LIMA ⁵². Consiste en sustituir la aspiración instrumental por la aspiración torácica, colocando al paciente en la posición decúbito lateral de Parkinson (fig. 4, pág. 495), asociada a una ligera rotación de la cara hacia abajo para las cavidades anteriores, y hacia arriba para las posteriores.

El estudio histológico de los pólipos completará el diagnóstico de su naturaleza; se acepta que la infiltración eosinófila es un sello del origen alérgico.

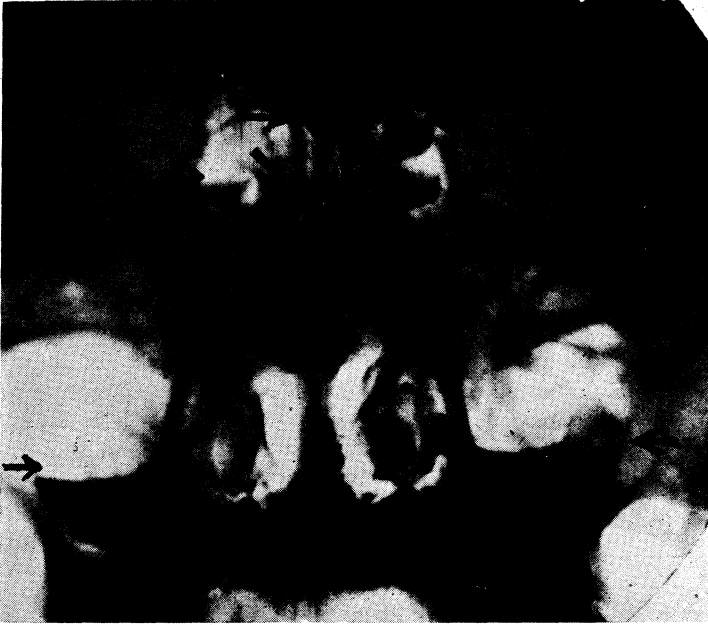


Fig. 8. — Vista anteroposterior mostrando abajo dos grandes niveles del líquido opaco que ha penetrado en los senos maxilares, y arriba, varios pequeños niveles que corresponden a las células etmoidales y senos esfenoidales



Fig. 9 — El mismo caso visto de perfil.

(C) SINUSOPATÍAS ALÉRGICAS

Los conocimientos adquiridos en el estudio de las manifestaciones nasosinusales de la alergia, han aclarado mucho también la confusión que existía sobre la etiopatogenia de las afecciones sinusales, suministrando bases más científicas para su clasificación y tratamiento.

Las fosas nasales y sus anexos, los senos paranasales, constituyen una unidad anatomo-fisiológica y patológica, que, posiblemente, en ninguna otra circunstancia resulte más evidente que en los procesos alérgicos, al punto de que no se debería hablar de *manifestaciones nasales de la alergia* sino de *manifestaciones nasosinusales* (lo que bien se explica si se tiene presente que la mucosa sinusal no es más que una parte invaginada de la mucosa nasal).

Es interesante comprobar cómo la mayoría de los trabajos clásicos sobre las sinusitis crónicas, al referirse a la *forma hiperplásica* de las mismas (atribuida unánimemente a infecciones crónicas de la mucosa), destacan su coexistencia con resfríos a repetición, asma, fiebre de heno, jaquecas, pólipos nasales, edema y eosinofilia de los tejidos, etc. (66; 77; 157; 85).

RACKEMAN y TOBEY¹⁵⁴ comprobaron la presencia de sinusitis crónicas en el 25 % de sus asmáticos.

RICHARDS¹⁶², en un estudio sobre sinusitis en los niños, anota que un porcentaje elevado de ellos sufría de asma, resfríos a repetición, rinorreas crónicas, etc.; que muchas de estas sinusitis resistieron a todos los tratamientos locales, médicos o quirúrgicos, mejorando solamente con tratamientos generales. Admite que la alergia desempeña un papel importante en su etiología.

GROVE y COOKE⁸⁷, en un trabajo muy completo sobre *las sinusitis crónicas hiperplásicas*, desde el punto de vista clínico, alérgico, citológico, anatomopatológico y bacteriológico, llegan a la conclusión de que *el factor alérgico bacteriano* es la causa principal de ellas. En el 60 % de los casos estudiados, el cultivo del líquido de los lavados sinusales o de los fragmentos de mucosa recogidos en las intervenciones quirúrgicas, desarrolló más o menos la misma flora microbiana: *staphylococcus aureus y albus, streptococcus viridans, streptococcus hemolyticus y no hemolyticus, pneumococcus, micrococcus catarrhalis*, etc. Los pacientes fueron tratados con las vacunas correspondientes, obteniéndose buenos resultados.

COOKE¹², encontró formaciones poliposas sinusales en el 48,3 % de 175 casos de asma de "tipo infeccioso" y simple hiperplasia de la mucosa en un porcentaje mayor aún. El autor cree que la *eosinofilia* es también una respuesta característica de la alergia bacteriana. Por medio de *autovacunas específicas*, pudo reproducir no solamente el cuadro asmático sino reacciones

sinusales típicas, con edema de la mucosa y descarga de mucosidades ricas en eosinófilos, lo que confirmaba su origen alérgico.

Tanto GROVE como COOKE, sostienen que *la sinusitis hiperplásica infecciosa es la lesión primaria y que el asma es su consecuencia*, lo que explica como muchas veces ésta mejora ~~extirpando~~ la mucosa enferma.

En cambio HANSEL y otros autores, creen que la infección es secundaria a un estado alérgico preexistente de la mucosa.

COHEN³⁷, destaca la coincidencia frecuente de sinusitis, rinopatías y asma en *la alergia alimenticia* y atribuye a las *dietas de eliminación* un gran valor en el tratamiento, diciendo que la mayoría de los fracasos terapéuticos se deben a la dificultad que existe, a veces, para identificar y eliminar los alimentos nocivos.

KELLEY¹¹², halló lesiones sinusales radiográficas *de tipo hiperplásico*, en 89 % de 100 casos de asma, de los cuales sólo 70 tenían manifestaciones nasales típicas.

DE STIO⁵⁶, llega a la conclusión de que todas *las sinusitis hiperplásticas* son de naturaleza alérgica.

WEILLE²¹⁴, en 1938, comprobó que en un total de 500 asmáticos, 362 presentaban sinusitis (72,4 %), y 211 (42,2 %), pólipos nasales. Opina que la sinusitis no debe ser considerada como la causa del asma, sino *como una expresión más del estado alérgico*.

SHAMBAUGH¹⁷⁰ encuentra abundantes eosinófilos en el 40 % de una serie de 300 casos de sinusitis crónicas tratadas, y cita varios ejemplos ilustrativos en los cuales hubo una rápida mejoría con el tratamiento basado en consideraciones alérgicas.

Como se puede ver, son muchos e importantes los trabajos modernos que destacan el valor del factor alérgico en las génesis de las afecciones sinusales, especialmente de las *sinusitis crónicas hiperplásticas*.

La mayoría de los autores que se han ocupado del estudio de las manifestaciones nasales de la alergia, utilizando los modernos métodos de exploración sinusal, concuerdan en que los senos paranasales participan casi siempre de estas reacciones, ya sean agudas o crónicas, lo que tiene su explicación en la estrecha correlación funcional y anatómica que existe entre estos órganos.

La radiografía simple y contrastada, el estudio citológico del exudado sinusal obtenido por punción, y los datos anatomo-patológicos de biopsias o de material operatorio, comprueban que la mucosa de los senos sufre durante las reacciones alérgicas las mismas modificaciones histológicas y bioquímicas que la pituitaria.

Además el edema y la hiperplasia de la mucosa nasal, al obs-

truir los canalículos de drenaje de los senos, favorece el estancamiento de sus secreciones, lo que perturba la actividad normal de la mucosa que los recubre y ofrece un excelente campo a la infección.

a) Histopatología de las sinusitis alérgicas

La mucosa que tapiza las cavidades sinusales, aunque más fina, tiene una estructura muy semejante a la parte respiratoria de la mucosa nasal. El epitelio, también estratificado y ciliado, es más rico en células caliciformes. La túnica propia es más delgada, más laxa, menos irrigada que la nasal y contiene menos glándulas tubulares. Se ha comprobado que ambas mucosas reaccionan igualmente tanto frente a la agresión microbiana como frente a los alérgenos.

Hace 50 años, ZUCKERKANDL describió cuadros anatomopatológicos de las mucosas nasal y sinusal que hoy se consideran como característicos de los procesos alérgicos y llamó la atención sobre la frecuencia con que coincidían con fiebre de heno, asma y poliposis nasal.

Ultimamente varios investigadores (⁹⁰; ¹⁰⁵; ¹¹⁰; ¹¹⁵; ¹¹⁶), han estudiado detalladamente las modificaciones que sufre la mucosa sinusal en la alergia. Estas modificaciones varían desde las alteraciones iniciales, transitorias y *completamente reversibles* hasta las alteraciones permanentes e *irreversibles*. En el primer momento el cuadro anatomopatológico se caracteriza fundamentalmente por *hiperemia, edema e infiltración de células eosinófilas*. El epitelio se espesa, pierde parte de sus cilias y se enriquece en células caliciformes, que según LATTI y SCHALL ¹¹⁹, se originan de las mismas células ciliadas. También se ha estudiado el activo proceso de *degeneración* y de *regeneración* epitelial que ocurre constantemente en las mucosas nasal y sinusal durante la irritación por agentes microbianos, alérgenos u otros. Se ha comprobado que el proceso de regeneración epitelial en la alergia depende del grado de sensibilidad de los tejidos y de la naturaleza y cantidad de los alérgenos responsables. La membrana basal se espesa e infiltra de células eosinófilas, lo que para SHAMBAUGH ¹²⁰, es la modificación más característica de la mucosa del tracto respiratorio superior en las reacciones alérgicas. Sin embargo, es en la túnica propia (submucosa), donde ocurren las alteraciones más notables. El tejido conectivo es distendido por el líquido del edema y se halla infiltrado principalmente por células eosinófilas, aunque también se encuentran linfocitos, monocitos, poliformonucleares neutrófilos, plasmazellen e histiocitos. Las células eosinófilas tienen tendencia a acumularse en la proximidad de los vasos, de las glándulas y en la membrana basal, la que atraviesan para llegar a las secreciones.

Las glándulas, cuyos canales secretores resultan comprimidos por el

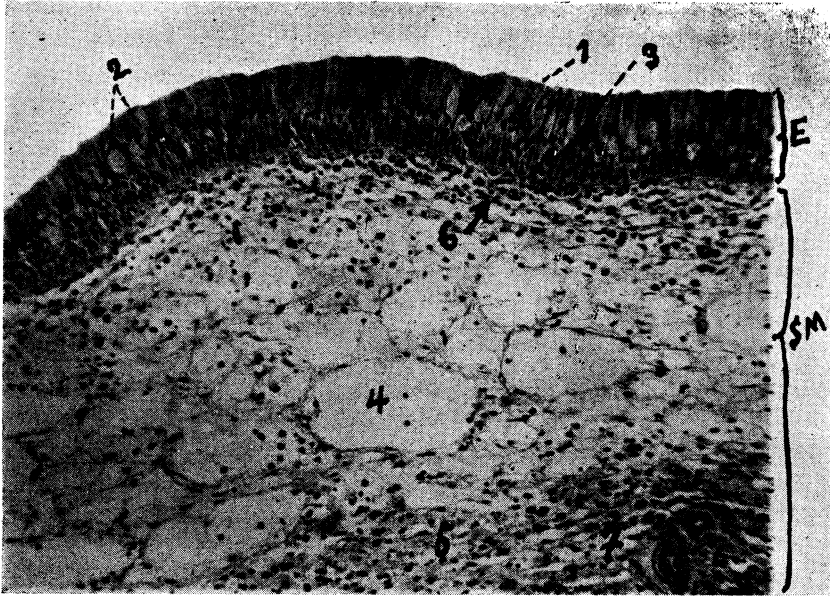


Fig. 10. — Corte de mucosa sinusal correspondiente a una sinusitis alérgica hiperplásica. E) epitelio engrosado; 1) cilias conservadas en algunos sitios; 2) numerosas células caliciformes repletas de mucus; 3) membrana basal hiperplásica; 4) grandes espacios ocupados por el líquido del edema; 5) zonas ricas en fibroblastos; 6) infiltración de células eosinófilas y de algunos polinucleares neutrófilos, linfocitos, plasmazellen, etc; 7) vasos sanguíneos esclerosados

edema, se dilatan y degeneran, dando lugar a la formación de *cavidades quísticas*, muy características de los procesos sinusales alérgicos crónicos.

La laxitud del tejido conectivo subepitelial, la rigidez de las paredes del continente óseo y la estrechez de los canalículos de drenaje, explican la facilidad con que esta mucosa se edematiza y tiende a ocupar rápidamente la luz del seno, originando fenómenos de bloqueo que explican la mayoría de los padecimientos sinusales.

El edema se acentúa particularmente en la proximidad de los *ostia* y en los recessos sinusales, donde el tejido subepitelial es más abundante. Puede ser generalizado o localizarse, dando lugar en este último caso a la formación de masas poliposas que, cuando no caben en las cavidades sinusales, emigran hacia las fosas nasales, a través de los ostia. La mayoría de los autores creen que este es el mecanismo más frecuente de la formación de los pólipos nasales.

La magnitud de estas alteraciones histológicas permite comprender la profunda perturbación sufrida por la fisiología de los senos en este estado y la facilidad con que se infectan a continuación.

Se admite unánimemente que los alérgicos nasales están más expuestos a las infecciones repetidas de las vías respiratorias superiores que los no alérgicos. La infección modifica luego el cuadro clínico y anatomopatológico de la alergia, los síntomas se acentúan o se prolongan, las secreciones se vuelven purulentas y la infiltración de la mucosa aumenta a base de células de tipo inflamatorio (polinucleares neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, plasmazellen, fibroblastos, etc.).

La intensa proliferación fibroblástica de la submucosa es característica de las sinusitis crónicas infectadas, y tiene lugar principalmente alrededor de los vasos sanguíneos y linfáticos. Esta *fibrosis* produce un déficit circulatorio de la mucosa, atrofia las glándulas por compresión y al retraerse, origina

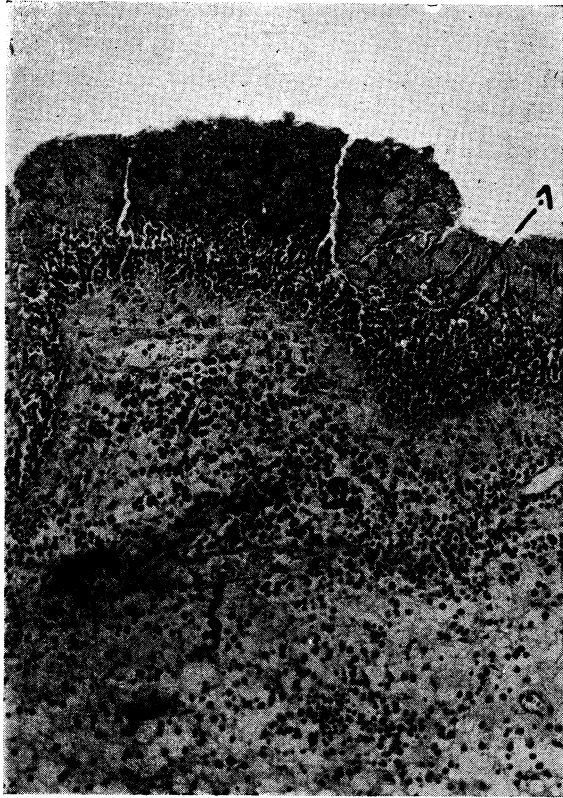


Fig 11. — Corte de mucosa sinusal correspondiente a una sinusitis alérgica crónica, hiperplásica, infectada. Epitelio muy engrosado y alterado, transformado en epitelio poliestratificado pavimentoso (metaplasia) con pérdida de las ciliias 1) gran hiperplasia e infiltración leucocitaria de la membrana basal; 2) submucosa edematosa e infiltrada de polinucleares neutrófilos, linfocitos, monocitos, plasmazellen y eosinófilos. 3) vaso sanguíneo dilatado.

los aspectos *papilar* y *granulomatoso* que caracterizan a ciertas sinusitis crónicas. Los eosinófilos disminuyen relativamente y hasta pueden desaparecer cuando el proceso inflamatorio es muy intenso. Al final, el reconocimiento del cuadro histopatológico de

la alergia puede resultar muy difícil, y éste es el motivo por el cual aun existe tanta disparidad de criterio en la clasificación de las sinusitis crónicas, tanto desde el punto de vista etiológico como anatomopatológico.

En los casos complicados con infección, el diagnóstico alérgico sólo puede hacerse basándose en la evolución de la historia clínica, en las pruebas de sensibilidad, en los exámenes citológicos repetidos, en la larga observación de los pacientes y, finalmente, en los resultados del tratamiento.

b) **Sintomatología y diagnóstico de las sinusopatías alérgicas.** — La característica clínica fundamental de las sinusopatías alérgicas es la *latencia* de su evolución.

Frecuentemente resulta un hallazgo fortuito en el examen de un alérgico. La forma incipiente de la reacción alérgica sinusal, caracterizada por fenómenos vasomotores y un ligero edema de la mucosa, acompaña casi siempre a las manifestaciones agudas de la alergia nasal. Esto se ha podido comprobar por medio del estudio citológico del exudado de los senos obtenido por punción, por radiografías contrastadas que demuestran el aumento de espesor de la mucosa, y también por biopsias.

Es a esta participación de los senos paranasales en las manifestaciones agudas de la alergia nasal que se atribuye la sensación de pesadez cefálica, la tensión a nivel de los senos, las cefaleas y las neuralgias faciales que a menudo acompañan a los corizas alérgicos.

Pero estas reacciones incipientes de la mucosa sinusal son sólo transitorias, *enteramente reversibles* y los síntomas que originan se confunden generalmente con los del coriza.

Es la reiteración de este proceso, con o sin infección sobregregada, lo que modifica de una manera profunda la fisiología de la mucosa sinusal, dando origen a la verdadera afección del seno.

Se admite que el proceso alérgico crónico realiza siempre la sinusitis de *tipo hiperplásico*. Estas sinusitis pueden ser *exudativas* o no *exudativas*. La forma *exudativa* puede ser *serosa*, *catarral* o *purulenta*, según se acompañe o no de infección.

La hiperplasia puede afectar toda la mucosa, uniformemente, o acentuarse en determinados puntos, dando lugar a la formación de masas poliposas.

La sintomatología es variable. Por lo general son pacientes que sufren o han sufrido de otras manifestaciones alérgicas (corizas a repetición, asma, jaquecas, edema angioneurótico, perturbaciones gastrointestinales, hepáticas, etc.).

Las cefaleas continuas o intermitentes, son frecuentes y pueden adoptar todos los tipos: frontales, fronto-oculares, occipitales, hemicránea, etc.

A veces sólo existe una sensación vaga de pesadez cefálica o de tensión a nivel de los senos. También se observan formas neurálgicas (*neuralgias dentaria, supraorbitaria o trigeminal*).

Estas molestias, por lo general, tienen *exacerbaciones paroxísticas* en relación con nuevas exposiciones al alérgeno nocivo o con infecciones repetidas, que determinan fenómenos de bloqueo sinusal (*repleción y sinus vacuum*).

También pueden influir sobre la sintomatología muchos otros factores, como ser el frío, la humedad, el sol, las variaciones de la presión atmos-



Fig. 12. — Corte de mucosa sinusal correspondiente a una sinusitis crónica hiperplásica, polipoidea y supurada (Obs. VII). Pérdida de parte del epitelio. Submucosa muy gruesa; 1) gran infiltración de células de tipo leucocitario en vías de formar un absceso; 2) vasos sanguíneos muy dilatados; 3) vaso sanguíneo esclerosado. Moderada infiltración de células eosinófilas.

férica, los trastornos digestivos, el período menstrual, el embarazo, los factores psíquicos (disgustos, tensión espiritual), los irritantes no específicos de la mucosa nasal (humó de tabaco, gases tóxicos, exceso de calefacción), etc.

La obstrucción nasal, uni o bilateral, es frecuente; puede ser continua o intermiente y está condicionada por la congestión y el edema de la mucosa o por pólipos.

La rinorrea, también uni o bilateral, puede ser *serosa*, *mucosa* o *purulenta*, pero no es raro que falte. A menudo los pacientes se quejan de un catarro rino-faríngeo persistente, mucoso o mucopurulento, a veces muy "gomoso" y espeso, que se adhiere al velo del paladar provocando un *carraspeo* muy molesto, particularmente por la mañana. Este estado catarral de la rinofaringe suele acompañarse de *parestesias diversas* (sensación de sequedad o de cuerpo extraño, ardores, etc.), o de *laringitis crónicas* (catarrales o hiperplásicas), o traqueobronquitis, origen de ciertas toses rebeldes.

En otros casos las secreciones se secan, formando *costrones* amarillentos, verdosos o parduscos de aspecto ocnoso.

La disminución del olfato es corriente; la cacosmia es muy rara.

La rinoscopia anterior revela la mayoría de las veces una mucosa nasal típicamente alérgica, con o sin formaciones poliposas, pero, en algunos casos ésta puede presentarse poco modificada o aparentemente normal.

Es frecuente observar *el rodete de Kaufmann* (edema localizado al borde inferior del hiatus semilunar), que simula un segundo cornete medio.

La rinoscopia posterior muestra, a menudo, la hipertrofia muriforme de la cola de los cornetes inferiores ("aspecto de coliflor") y un edema de la mucosa de la raíz del vomer, causa frecuente de obstrucción de las coanas.

La presencia de secreción purulenta en el cavum o en las fosas nasales debe hacer pensar en una sinusitis del mismo tipo.

La transiluminación de los senos anteriores conserva siempre su valor diagnóstico práctico, aunque es indispensable recurrir a la radiografía para determinar bien cuales son las cavidades afectadas. Para ello se requiere tomar por lo menos 2 placas, una anteroposterior, en posición naso-mentoniana, y otra de base (posición de Hirtz), para los senos posteriores.

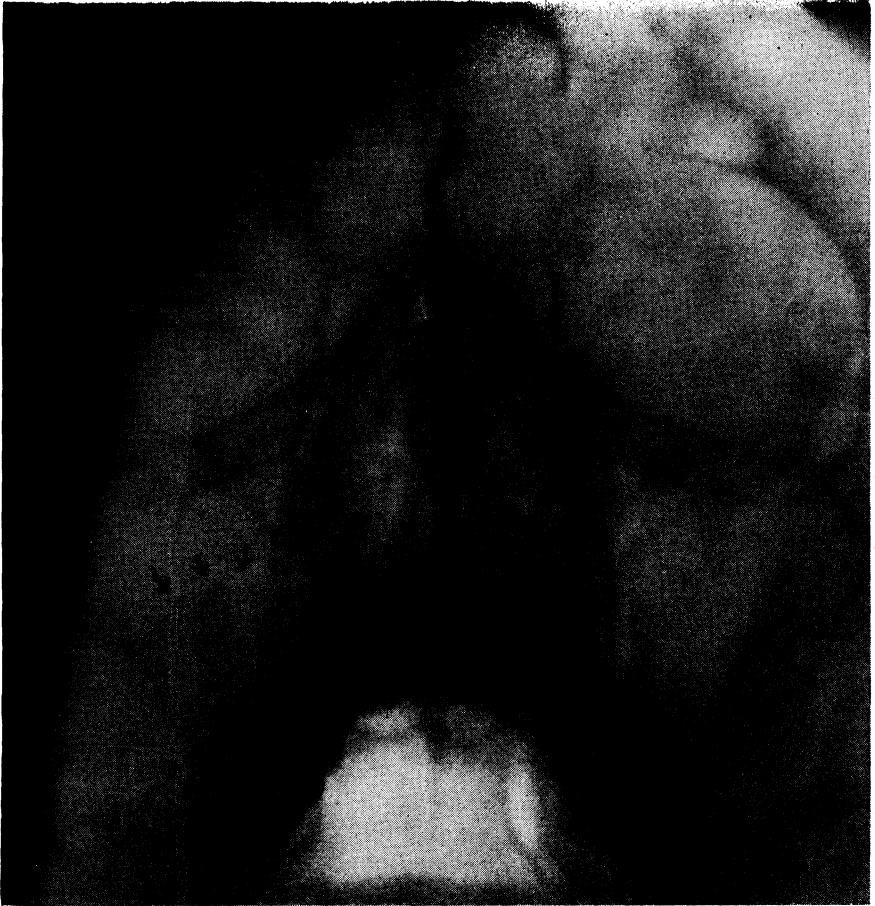


Fig. 13. — Radiografía simple correspondiente a una rinoopatía alérgica, mostrando en el seno maxilar derecho un contorno poliposo.

La radiografía simple puede dar datos suficientes para afirmar el diagnóstico (opacidad del área sinusal, contornos de mucosa engrosada o de formaciones poliposas, etc.), pero a veces, aun ejecutada con las mejores técnicas puede resultar negativa, y es en estos casos, donde adquiere gran valor la radiografía contrastada.

Como medio de contraste se han utilizado diversas sustancias radiopacas: *lipiodol*, *iodipina*, *brominol*, *thorotrast*, etc. (158; 82; 120; 150; 40; 222). Nosotros sólo hemos empleado los aceites yodados del tipo del *lipiodol* ("yodínol"), sin haber observado las reacciones desagradables que se les imputa (119); al contrario, creemos que a veces, hasta pueden provocar efectos terapéuticos muy beneficiosos.

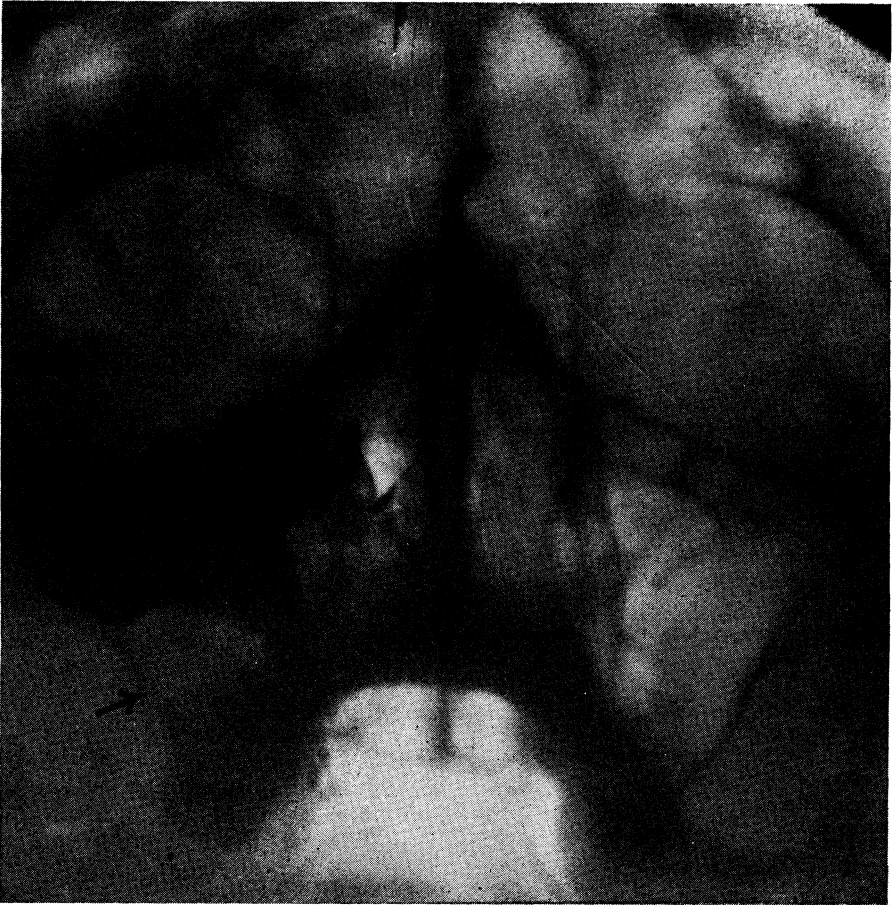


Fig. 14. — Radiografía contrastada del caso anterior después de haber llenado el seno con la sustancia opaca por punción diameática.

En cuanto a la manera de introducir la sustancia radiopaca, preferimos la punción diameática para los senos maxilares y el cateterismo de los ostia para los senos esfenoidales y frontales.

El método de desplazamiento de PROETZ, excelente para el estudio delicado de la mecánica sinusal y de la actividad ciliar, fracasa, a menudo, en las sinusitis alérgicas crónicas, porque la permeabilidad de los ostia está casi siempre comprometida por la hiperplasia de la mucosa o por la presencia de masas poliposas en los meatos.

La introducción directa del medio de contraste es más se-

gura y nos permite controlar la distribución de la sustancia opaca bajo la pantalla, lo que no es posible con el método de Proetz. El aspecto, la citología y el estudio bacteriológico de las secreciones obtenidas, previamente a la instilación del medio opaco, por aspiración o lavado a través de la aguja o de la sonda, agregarán nuevos y valiosos datos al diagnóstico de la naturaleza del proceso sinusal.

Si la aspiración fuera negativa, como sucede con cierta frecuencia, se instilará por la aguja algunos centímetros cúbicos de suero fisiológico esterilizado, que luego se aspiran, obteniéndose así material para cultivos y estudio citológico.

Si se desea precisar más el diagnóstico, se puede recurrir a una biopsia directa de la mucosa del seno maxilar, por vía transmeática, como lo aconsejan SEGURA y MURGA¹⁷⁶, introduciendo por la vía abierta por un trocar grueso, una fina pinza sacabocado. (Los autores recomiendan la pinza laríngea de Moritz-Smith).

Una vez realizadas estas investigaciones, se pasará a la exploración de la sensibilidad cutánea con extractos de los alérgenos más comunes o más sospechosos (alimentos, inhalantes, autolisados bacterianos, etc.) y cuando se trate de individualizar algún inhalante determinado, se recurrirá a la exploración directa de la sensibilidad de la mucosa por medio del test nasal.

2) LAS MANIFESTACIONES LARVADAS O FRUSTAS DE LA ALERGIA NASAL O "ALERGIA NASAL MENOR"

Al lado de las manifestaciones alérgicas bien caracterizadas existen las manifestaciones larvadas, monosintomáticas o atípicas sobre las cuales han insistido varios autores (203^d; 79).

VAUGHAN estima que aproximadamente el 50 % de la población de EE. UU. ha presentado en alguna etapa de su vida diversos síntomas (predominantemente gastro-intestinales) que corresponden a la alergia menor ("Minor Allergy").

Como manifestaciones nasales de este tipo de alergia, han sido identificados: pequeños corizas a repetición, rinitis "a báscula", rinorreas serosas o catarrales persistentes, hipertrofia simple de los cornetes (particularmente de la cola de los cornetes inferiores), pólipos solitarios de las fosas nasales o de los senos,

obstrucción nasal intermitente, hiperestesia de la pituitaria, que reacciona con crisis estornutatorias al menor irritante, prurito de las fosas nasales y del paladar, cefaleas, sensaciones de pesadez o de plenitud de la cabeza, anosmia, parestesias faríngeas, etc. Se trata, por lo general, de síntomas aislados, moderados, persistentes u ocasionales, sin mayor repercusión sobre la salud del sujeto (“alergia subclínica”). (75)

Estos pequeños síntomas integran con frecuencia los síndromes de la “alergia mayor”, los preceden o se alternan con ellos. El estudio y la observación minuciosa y continuada de estos pacientes ha permitido establecer su verdadera naturaleza. Cuando se presentan como síntomas “solitarios”, se admite que no alcanzan una mayor expresión clínica, sea porque el contacto con los alérgenos nocivos es ocasional o muy atenuado, sea porque la regulación del equilibrio alérgico se realiza de una manera eficaz y sostenida.

**D) TRATAMIENTO DE LAS RINOSINUSOPATÍAS ALÉRGICAS,
NO EXCLUSIVAMENTE POLINOSAS**

En el tratamiento de estas rinosinusopatías deben ser considerados los siguientes factores:

- a) **Factor alérgico.**
- b) **Factor infección.**
- c) **Factores de orden general o local predisponentes o contribuyentes.**

El tratamiento de las rinosinusopatías alérgicas, como el de cualquier otro proceso alérgico, debe ser realizado de una manera *integral*, es decir, atendiendo simultáneamente todos los factores que puedan influir sobre el mismo.

Muchos fracasos terapéuticos son debidos al enfoque unilateral del problema o a la falsa apreciación de algunos de estos factores. Exige por su naturaleza, como es lógico, la estrecha colaboración del alergista con el médico general y el rinólogo.

Es tan equivocada la conducta del rinólogo que pretende curar, p. ej. una alergia nasal de origen alimenticio, sólo con intervenciones nasales, como la del alergista que afana en curarla sólo con dietas de eliminación, mientras las fosas nasales y sus

cavidades accesorias se hallan atestadas de pólipos e infectadas, o la de ambos especialistas, cuando olvidan que un desequilibrio orgánico coexistente, p. ej. una disendocrinia, una insuficiencia hepática, una enterocolitis o una carencia vitamínica, pueden estar en la base del desequilibrio alérgico.

Un tratamiento correcto exige pues la consideración simultánea y adecuada de todos estos factores.

a) **Factor alérgico:** una vez individualizados los alérgenos nocivos con el auxilio de las pruebas cutáneas y mucosas y la dieta de eliminación, se tomarán las medidas adecuadas para proteger al paciente, evitándolos, y cuando esto no sea posible, aumentando sus resistencias frente a ellos por medio de los distintos métodos de desensibilización o hiposensibilización. (págs. 482 y 488).

b) **Factor infeccioso.** Dada la frecuencia con que se suceden las infecciones de las vías respiratorias superiores (particularmente en los primeros años de la vida), la predisposición de esta región a las "infecciones focales" y la importancia cada vez mayor que se atribuye a este hecho en el desarrollo de algunos procesos alérgicos, se comprende la trascendencia de este factor en el problema terapéutico.

Cualquiera que sea el punto de vista que se adopte respecto a las relaciones cronológicas entre alergia e infección, lo real es que, en la práctica, y particularmente en el campo otorrinolaringológico, encontramos frecuentemente asociados a estos dos factores, lo que impone considerarlos conjuntamente en el plan del tratamiento, pues se sabe que las toxinas microbianas tanto pueden aumentar la susceptibilidad tisular ya existente como crearla. (págs. 69 y 73).

Siendo muy difícil dilucidar en los alérgicos infectados cual de estos factores es el primario o más responsable, lo práctico es prestar a ambos desde el primer momento la misma atención.

La experiencia de la mayoría de los autores es que, por una u otra razón, en todo alérgico se deberá investigar cuidadosamente y tratar en forma adecuada, *cualquier foco infeccioso*, donde quiera que se le encuentre, ya sea en los dientes, amígdalas, senos paranasales, apéndice, vesícula biliar, etc.

Las infecciones agudas y subagudas rinosinuales se trata-

rán con los recursos anti-infecciosos habituales, ya sea en forma de tratamiento local o general.

Desde el punto de vista local es de fundamental importancia facilitar el drenaje de las fosas nasales y de sus cavidades anexas, instilando o nebulizando varias veces al día, soluciones vasoconstrictoras a base de adrenalina, efedrina o sus similares.

Una vez conseguida la retracción de la mucosa, se puede activar la salida de las secreciones retenidas en los senos, practicando una suave aspiración nasal (succión) con un pera de goma o cualquier aspirador, mientras el paciente pronuncia la letra "K" y se le obstruye la narina opuesta con un dedo, o bien, haciéndole soplar fuerte y repetidamente por la misma fosa nasal, con la cabeza inclinada hacia adelante (principio de los nebulizadores).

Como medicación antiséptica, están muy en boga actualmente *los compuestos sulfamidados* y la *penicilina*, empleados localmente o por vía oral o parenteral, según la intensidad del proceso y otras circunstancias. (195; 126; 47).

Para hacer llegar los líquidos medicamentosos a las cavidades sinusales (particularmente en casos de pansinusitis), son muy apropiados los procedimientos de Proetz y de De Lima (pág. 437).

Los lavados nasosinusales deberán ser hechos con soluciones salinas isotónicas o ligeramente hipertónicas, para no dañar la actividad fisiológica de la mucosa, particularmente el funcionamiento ciliar. Nosotros empleamos habitualmente la solución de "BLEDSOE - FISCHER" ¹⁸⁷bis, muy recomendada para lavados bronquiales.

En los procesos infecciosos agudos están contraindicados los lavados nasales de cualquier naturaleza, por el peligro de difundir la infección hacia regiones aun no contaminadas (senos y oídos).

El calor, la luz y la electricidad, aplicados localmente, bajo forma de diatermia, de ondas cortas, rayos infrarrojos, luz ultravioleta, iontoforesis, etc., constituyen a veces un valioso auxiliar en el tratamiento de las sinusitis agudas, subagudas y crónicas; excitan las defensas locales y al favorecer el drenaje, alivian la tensión a nivel de los senos y las neuralgias.

Como terapéutica de orden general, particularmente en los casos expuestos a las reinfecciones, se recomiendan medidas higiénicas y profilácticas; alimentación rica en vitaminas, deportes.

al aire libre, curas de endurecimiento al frío y vacunoterapia desensibilizante, local o general, por medio de *stock* o *auto-vacunas*.

La cirugía en las rinosinusopatías alérgicas

La mejor profilaxis de los corizas infecciosos a repetición y de las sinusitis en los niños alérgicos adenoideos, es la extirpación de las amígdalas y vegetaciones adenoideas, sitio frecuente de infecciones focales.

Además, la permeabilización de las fosas nasales evita el estancamiento de las secreciones, lo que favorece la pululación microbiana y la invasión de los tejidos por las bacterias. Pero, aunque esta intervención suele ser muy útil, sería un grave error confiar en ella todo el tratamiento, ya que la experiencia ha demostrado que en muchos casos es insuficiente o ineficaz.

Estos niños deben ser tratados también desde el punto de vista general y alérgico, mejorando las condiciones higiénicas de la vida, regulando su alimentación, eliminando los alérgenos nocivos o desensibilizándolos contra los mismos en caso necesario.

En los procesos alérgicos de larga evolución e infectados, con lesiones de tipo crónico de la mucosa (hiperplasia difusa o localizada), con o sin supuración, a menudo se requiere el auxilio de la cirugía para restablecer la mecánica fisiológica rinosinusal o para extirpar lesiones que puedan actuar como "foco", sin lo cual el tratamiento alérgico, por mejor conducido que sea, puede fracasar. Pero sería un error esperar curar estos procesos sólo con cirugía⁽⁸⁴⁾; esta conducta, que fué la seguida en la era prealérgica, es la responsable de muchos casos de cronicidad desesperante en los cuales las intervenciones practicadas se cuentan a veces por decenas. Como ejemplo ilustrativo de este proceder equivocado, resumiremos la siguiente observación recogida por nosotros:

OBSERVACIÓN VI. (E. 3062). — *Rinopatía alérgica complicada con una pansinusitis supurada. En 24 años de evolución fué intervenida siete veces sin conseguir mejoría satisfactoria.*

Señora de 33 años. La madre y una hermana sufren de asma. A los 9 años de edad empezó a padecer de un coriza espasmódico perenne con exacerbaciones durante el otoño y la primavera. Años después se complicó con una sinusitis maxilar izquierda supurada. En el curso de su enfermedad ha sido sometida a las siguientes intervenciones: extirpación de amígdalas y

de vegetaciones adenoideas, corrección de una malformación del tabique, galvanocauterizaciones de los cornetes, agrandamiento de los conductos de drenaje sinusal, vaciamiento del seno maxilar izquierdo (operación de Caldwell-Luc). Estas intervenciones sólo la aliviaban temporariamente, reiniciándose luego sus molestias con mayor intensidad que antes de ser operada.

Actualmente tiene una obstrucción casi permanente de la fosa nasal izquierda, rinorrea purulenta, anosmia, cefaleas, astenia, gran nerviosidad, insomnio, perturbaciones digestivas, dismenorrea, etc. Vive en campaña en estrecho contacto con los animales domésticos, usa almohadas de pluma de gallina y se ocupa mucho del arreglo del jardín. Ha observado que el frío, la humedad, la ingestión de leche, huevos, repollo y condimentos, le agravan sus trastornos. Sigue un régimen para hepáticos.

El examen rinoscópico reveló una mucosa nasal pálida, pólipos mucosos en la coana y en el meato medio izquierdos. Un estudio radiográfico acusó opacidad de todas las cavidades de ese lado. Las secreciones nasales contenían numerosos polinucleares neutrófilos y escasos eosinófilos.

El testado cutáneo dió reacciones positivas al polvo de habitación, lana, kapok, epitelio de perro, raíz de lirio, Ambrosia, Capriola, Phoenix, Platanus, avellana, avena, choco, chauchas, café, cacao, leche, alcahuil y tomate.

Se inició el tratamiento extirpándole las masas poliposas que obstruían el meato medio y el receso esfenoidal. Todos los senos izquierdos retenían secreciones purulentas. Durante varios días le hicimos lavados sinasales sulfamidados por medio del método de Proetz. Se le indicó un régimen alimenticio del cual se excluyeron los alimentos que daban reacciones positivas y luego se desensibilizó con un extracto de los inhalantes a los cuales se había mostrado sensible.

La mejoría fué rápida y progresiva. Al año de tratamiento se le consideró clínicamente curada. Un año después, durante el cual sólo ha seguido el régimen alimenticio y las medidas de protección contra los inhalantes más ofensivos, la hemos vuelto a ver en muy buenas condiciones de salud, pero la palidez de la mucosa nasal y la eosinofilia de las secreciones persisten aún.

La cirugía pues, fracasa por lo general en estos casos y mismo puede agravarlos, si no se acompaña del tratamiento alérgico correspondiente. Sólo puede tener éxito en los casos de alergia exclusivamente bacteriana, cuando ha sido posible extirpar enteramente el foco responsable.

Lo único que cabe discutir a este respecto es la *oportunidad y el tipo de las intervenciones*, si deben ser *conservadoras o radicales*. La mala fama de la cirugía en la alergia nasal debe ser atribuída a *ineorrectas indicaciones operatorias o al empleo de procedimientos quirúrgicos antifisiológicos*. Existe acuerdo en que las intervenciones quirúrgicas, salvo raras excepciones, no deben hacerse durante las crisis de la enfermedad, pero se aprovecha-

ran sus intervalos para suprimir defectos arquitecturales y neoformaciones que obstruyan las fosas nasales o que puedan estar actuando como simples "espinas irritativas".

Cuando los pólipos ocasionen un bloqueo completo y permanente de las fosas nasales, está indicado extirparlos desde el primer momento, ya que ello importa una intervención mínima, que se puede hacer en varias sesiones sin ninguna molestia para el enfermo. Esta medida reportará el beneficio de restablecer la respiración nasal, facilitando el drenaje y la aereación de las cavidades sinusales.

Aun en los casos aparentemente no infectados, creemos que las masas poliposas obstructivas deben ser suprimidas, porque constituyen lesiones *irreversibles*, que no desaparecerán sólo con el tratamiento alérgico, aun cuando se consiga liberar al paciente de sus síntomas por mucho tiempo.

Hemos podido observar varios casos tratados desde el punto de vista alérgico con gran resultado clínico y que, a pesar de continuar un tratamiento de "mantenimiento", a los 3 ó 4 años, presentan el mismo aspecto característico de la mucosa nasal, con pequeñas formaciones poliposas en los meatos apenas disminuidas de tamaño.

Este hecho nos hace dudar *de la cura definitiva* de muchos *alérgicos*; tenemos la impresión que, con los medios terapéuticos actuales, lo más que podemos conseguir es mantener a estos enfermos sin síntomas (*en un estado de equilibrio alérgico*), susceptible de romperse fácilmente si el paciente vuelve a exponerse a los alérgenos nocivos, cuando han sido suspendidas las medidas de protección.

En cuanto a las lesiones sinusales, la conducta quirúrgica dependerá del tipo y de la extensión de las lesiones.

Las cavidades más frecuentemente afectadas son los antros maxilares (89 % de los casos), las células etmoidales (82 %), los senos esfenoidales (66 % de los casos), y los senos frontales (46 %) (según la estadística de KELLEY ¹¹²).

Es en el momento de tomar una decisión quirúrgica cuando adquiere gran valor el estudio radiológico contrastado de los senos, especialmente la valoración de la actividad ciliar, que es la mejor expresión, actualmente, del estado funcional de la mucosa.

Las ciliias del epitelio naso-sinusal desempeñan una importante función de defensa de las vías respiratorias superiores, provocan una corriente constante de la capa protectora de mucus que recubre el epitelio, encargada de captar y destruir o expulsar los microorganismos patógenos y demás cuerpos extraños que se depositan sobre él. (101; 151; 152b) (fig. 13, A y B).

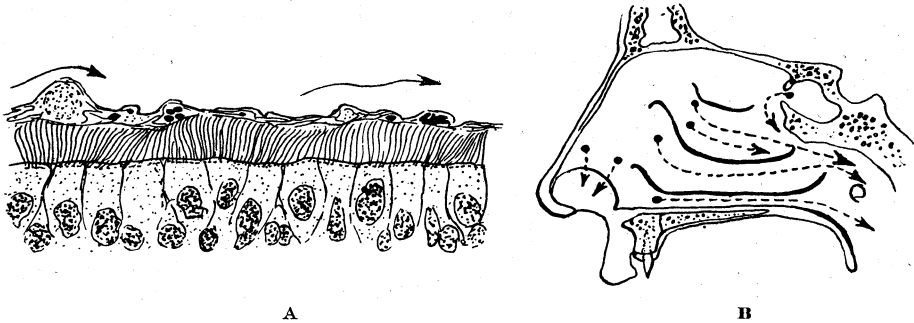


Fig. 15. — A. Desplazamiento continuo de la capa protectora de mucus (con las partículas y cuerpos extraños englobados) por la acción ciliar. B. La capa protectora de mucus se desplaza en su mayor parte hacia la rinofaringe, recorriendo siempre los mismos senderos.

Este movimiento ciliar ha sido particularmente estudiado en los últimos años, a nivel de los senos, por varios investigadores (221; 101; 123; 152c).

La corriente de mucus sinusal, recorriendo siempre los mismos senderos, se dirige hacia los *ostia* y, de allí, junto con las secreciones nasales hacia la rinofaringe, de donde es expulsada hacia el exterior o deglutida. La estimación de esta función "de limpieza" de las ciliias se realiza en la clínica estudiando el ritmo de eliminación de sustancias opacas introducidas en los senos. Ya nos hemos referido anteriormente (pág. 447) a las distintas sustancias empleadas y a la manera de introducirlas.

Se admite que la actividad ciliar está conservada cuando la sustancia radiopaca es expulsada en un plazo de 72 a 96 horas. Esto se comprueba tomando radiografías seriadas de frente y de perfil o simplemente observando los pacientes radioscópicamente, lo que resulta más rápido y económico.

Puede ocurrir que esta eliminación esté retardada, y si a las 144 horas (6º día), el seno aún no se ha vaciado, es señal de que la mucosa se halla muy enferma y debe ser *totalmente extirpada*. La exploración contrastada permite también apreciar detalles valiosos de la arquitectura del seno, el espesor de la mucosa, y la existencia o no de contornos que denuncian la presencia de formaciones poliposas o quísticas, lesiones frecuentes en estas sinusitis.

La finalidad del estudio de la actividad ciliar es la de poder realizar una cirugía más fisiológica, respetando las mucosas que aun conservan sus funciones, aunque morfológicamente se encuentren muy alteradas.

Se sabe que las ciliadas son muy resistentes, y están dotadas de una gran potencia de regeneración; a veces conservan su actividad aun bañadas en el pus por mucho tiempo (1924).

La simple presencia de pus en el seno, particularmente en los casos de sinusitis alérgicas, no es más una indicación operatoria como lo era antes; actualmente la exploración de la actividad ciliar nos ofrece una base más precisa para establecerla.

Si la función ciliar está total o parcialmente conservada, se recurrirá a una cirugía conservadora, favoreciendo simplemente el drenaje de las cavidades sinusales, sin mutilar la mucosa.

Por el contrario, cuando las pruebas funcionales acusen que la mucosa ha perdido sus funciones, debe ser totalmente extirpada; no existe ninguna ventaja en conservarla, y en cambio, puede seguir actuando como "foco infeccioso".

SEGURA y MURGA¹⁷⁶, recomiendan otro interesante método fisiológico para determinar la capacidad funcional de la mucosa del seno maxilar, basado en la introducción de una solución al 5% de *prontosil* en el seno, y el estudio consecutivo de la eliminación de esta sustancia colorante por la nariz y por el riñón. Cuando la mucosa sinusal es normal, la sustancia desaparece de las secreciones nasales a las 36 horas. Su eliminación por la orina se inicia a los 30 minutos, alcanza el máximo de concentración entre 2 y 5 horas y cesa entre 12 y 16 horas.

Cuando la mucosa está ligeramente afectada, la coloración de las secreciones nasales desaparece entre 40 y 80 horas, se inicia en la orina recién a las 2 ó 4 horas, y desaparece a las 36 horas. Si la mucosa está *degenerada*, el color persiste en las secreciones nasales 80 horas y puede no aparecer en la orina. Suponiendo, siempre, que la función renal sea normal.

No entraremos en la *especificación* del tipo de intervención, conservadora o radical, que conviene hacer en cada caso de sinusitis, pues los procedimientos quirúrgicos a recomendar son los corrientes, bien conocidos por todos los especialistas; su elección es cuestión de *preferencias o de circunstancias*. Sólo indicaremos, en casos de *pansinusitis*, la *conveniencia de la vía transmaxilar* para vaciar en el mismo acto operatorio el seno maxilar, las célu-

las etmoidales y el seno esfenoidal de cada lado, drenando a la vez el seno frontal correspondiente. (Recomendamos para esta intervención la excelente técnica reglada por ERMIRO DE LIMA ⁵⁸).

En la observación siguiente iniciamos el tratamiento, practicando esta operación.

OBSERVACIÓN VII (A. 250 - N° 6231). *Pansinusitis alérgica mixta con intervención dominante del factor bacteriano.*

Enfermo de 23 años. A los 11 años empezó a sufrir de "placas de pelada" del cuero cabelludo, que se repetían cada 2 ó 3 años, rebeldes a todos los tratamientos dermatológicos ensayados. En una de las últimas crisis perdió también las cejas y las pestañas, lo que afectó mucho su psiquis. Más adelante hizo varios cuadros apendiculares, en uno de los cuales hubo que operarlo de urgencia.

En 1938 sufrió una gripe, complicada con sinusitis maxilar derecha supurada que curó aparentemente después de tres meses de punciones y lavados sinusales. A continuación de este episodio se inició un coriza espasmódico con gran hiperestesia de la mucosa nasal, al punto de que cualquier olor fuerte o polvo le provocaba violentas crisis de estornudos. Posteriormente, manipulando sulfuro de carbono tuvo su primer crisis de asma. Tanto la afección respiratoria como el estado general empeoraron poco a poco. Los ataques de asma se repitieron a menudo, la obstrucción nasal se hizo permanente, la rinorrea se volvió purulenta; con cierta frecuencia padecía de cefalea, nerviosidad, astenia, insomnio, calambres en las piernas, lesiones pruriginosas de la piel, ardores gástricos, eructos fétidos, hipo, dolor epigástrico, colitis disenteriformes, etc. Estos trastornos se exacerbaban en primavera y verano.

En el examen general se constató: ptosis gástrica, dolor exquisito en la región de la vesícula biliar, placas de "pelada" en la barba, esclerosis peribronquial e hilar, eosinofilia sanguínea de 12 %.

El paciente no tolera la leche, es muy sensible al sol y a la pluma de ganso. Ciertas telas le provocan una irritación pruriginosa en la piel. Cuando despluman gansos o rasquetean caballos en su presencia siente picazón en la nariz y en la garganta; además le sobreviene un malestar general indefinido.

El estudio de la sensibilidad cutánea dió reacciones positivas al polvo de habitación, *Ambrosia*, *Phleum pratense*, *Xanthium spinosum*, cacao, leche de vaca, avena y cebada.

La rinoscopia reveló la existencia de poliposis nasal bilateral, con secreción purulenta del lado derecho; mucosa nasal pálida y edematosa.

El estudio radiográfico de los senos paranasales acusó opacidad marcada de las cavidades derechas y un velado discreto en las izquierdas.

La punción exploradora del seno maxilar derecho permitió extraer cierta cantidad de mucopus.

La radiografía contrastada estableció que la mucosa de los senos maxilares, principalmente del derecho, se hallaba muy engrosada y que había un gran retardo en la eliminación de la sustancia opaca (más de 9 días).

Las secreciones nasales contenían numerosos polinucleares neutrófilos y regular cantidad de eosinófilos.

Se resolvió iniciar el tratamiento extirpando los pólipos de ambas fosas nasales y practicando un vaciamiento de las cavidades sinusales derechas por



Fig. 16. — Radiografía simple correspondiente a la Obs VII. (Rinopatía alérgica poliposa con pansinusitis derecha hiperplásica y supurada). Obsérvese la opacidad acentuada de las cavidades derechas, la semi obstrucción de las fosas nasales y el discreto velado de los demás senos.

vía transmaxilar. La mucosa del seno maxilar (hiperplásica y poliposa) fué extirpada totalmente. Con los gérmenes aislados del material recogido en la operación (mucosa y pólipos), representados casi exclusivamente por el neumococo tipo III, se preparó una vacuna que, en unión del régimen alimenticio, de la protección contra los inhalantes más ofensivos y otras medidas de orden general, hicieron desaparecer la mayoría de sus trastornos. El paciente ha aumentado 12 kilos en 8 meses de tratamiento y manifiesta “que jamás se ha sentido tan bien”.

Las fosas nasales han adquirido un aspecto casi normal.

Las radiografías reproducidas en las figs. 16 y 17, así como la microfotografía de la pág. 445 (fig. 12), corresponden a esta observación.



Fig. 17. — Radiografía contrastada del caso anterior, después de haber llenado los senos maxilares con el líquido opaco por punción diameática. Se puede apreciar claramente el espesamiento de ambas mucosas sinusales. Al 6º día se comprobó radioscópicamente que el seno maxilar izquierdo había expulsado toda la sustancia opaca, mientras que el derecho permanecía lleno. Esta constatación, junto a los demás datos clínicos, nos decidió a practicar un vaciamiento quirúrgico de las cavidades derechas con extirpación de toda la mucosa enferma.

La vacunoterapia en las rinosinusopatías alérgicas

El material patológico recogido en las intervenciones (*fragmentos de mucosa, pólipos, amígdalas, pulpa dentaria, etc.*), será

aprovechado para el estudio histológico y bacteriológico con el fin de precisar el diagnóstico etiológico; también servirá para la preparación de vacunas cuando se considere indicado este recurso terapéutico.

LÓPEZ LACARRERE y sus colaboradores (122), aconsejan hacer el estudio bacteriológico *de cada foco por separado*, porque su flora puede ser distinta y es imposible prever de antemano cual es el foco más responsable. Con los gérmenes aislados y bien identificados de este material, al que se puede agregar, si se juzga conveniente, los gérmenes aislados previamente de las *secreciones nasofaríngeas, sinusal, esputos o materias fecales*, se prepararán los "usados" para las pruebas cutáneas, y con las bacterias que den reacciones positivas, se prepararán luego las *vacunas autógenas* correspondientes, en una concentración de 2000 a 2500 millones de gérmenes por c.c. (1). De acuerdo con la opinión de otros autores, atribuyen fundamental importancia en la eficacia del tratamiento desensibilizante bacteriano, a la rigurosa especificidad de las *auto-vacunas*. Sólo admiten el empleo de stock-vacunas (*standard*), cuando no sea posible preparar correctamente las vacunas autógenas.

Si las vacunas son *polivalentes*, la concentración de los gérmenes que las integren deberá estar en proporción inversa a la positividad de las reacciones cutáneas.

Nosotros utilizamos también con muy buenos resultados la vacuna de tipo *selectivo* (181; 48), preparada con bacterias que se aíslan después de un primer cultivo del material en la propia sangre del enfermo. Está basada en el siguiente principio: después de permanecer el material 24 horas en contacto con la sangre, se admite, que las bacterias que se desarrollan, son las realmente patógenas, aquéllas contra las cuales el sujeto no está protegido.

La administración de estas vacunas, a diferencia de lo que sucede con las vacunas corrientes, se basará en consideraciones de orden alérgico más bien que inmunitario; se procurará evitar las fuertes reacciones tanto generales como locales. Esto exige un cuidadoso tanteo previo de la susceptibilidad de cada paciente, para fijar la dosis útil. Se iniciarán por ej. con $1/100$ de c.c. de una dilución más o menos alta de la vacuna original. Si la tolerancia es buena, las inyecciones subsiguientes (que se darán a razón de una cada tres, cuatro o más días), comportarán un aumento

1. En muchos casos de alergia bacteriana la concentración mencionada en el texto resulta excesiva y puede producir intensas exacerbaciones de los síntomas, aun cuando la cantidad inyectada sea muy pequeña (0,05 c.c. o menos). Cuando haya especial interés en evitar un recrudecimiento de la enfermedad, se procederá con suma prudencia a investigar la sensibilidad del paciente, partiendo de concentraciones y dosis muy débiles; por ej., 0,01 c.c. a 0,05 c.c. de una dilución de la vacuna que contenga 100.000 ó 1.000.000 de microbios por c.c.

progresivo de la dosis. La conducción global del tratamiento estará supeditada en todo momento a lo que resulte de la observación minuciosa y continuada del paciente, tanto en lo que respecta a la posible incidencia de reacciones locales, focales o generales como también a la evolución clínica. Si el resultado obtenido con la primera vacuna no fuese del todo satisfactorio, se repetirán los cultivos y se ensayarán nuevas vacunas antes de dar por fracasado el tratamiento.

Cuando la eliminación quirúrgica de los focos, a menudo incompleta, no vaya seguida de una mejoría que autorice a esperar la cura definitiva del paciente, se iniciará en seguida el tratamiento con las auto-vacunas correspondientes.

WALSH²¹⁰, WEISS²¹⁵ y otros, han intentado la desensibilización local nebulizando *autovvacunas* en las fosas nasales, al parecer con resultados promisorios.

c) Factores de orden general y local predisponentes o contribuyentes.

1) Perturbaciones generales de la salud.

Junto a los agentes alergénicos intervienen, por uno u otro mecanismo, una serie de factores de orden general, *constitucionales o adquiridos*, que predisponen al desarrollo del proceso alérgico o contribuyen a desencadenar sus manifestaciones; el médico alergista debe considerarlos en el tratamiento para no exponerse a fracasos.

Los más conocidos de estos factores son *las disfunciones endocrinas, las perturbaciones gastrointestinales y hepáticas, los desequilibrios humorales y del sistema nervioso vegetativo, los estados de desnutrición, las carencias vitamínicas y las perturbaciones psíquicas*.

Son numerosos los trabajos que establecen p. ej. la relación de las perturbaciones endocrinas y del desequilibrio neuro-vegetativo y humoral con las rinitis vasomotoras (^{160; 127; 191; 192; 71bis; 161; 132; 128}).

Es por otra parte un hecho de observación corriente la influencia notable de los distintos momentos de la actividad genital de la mujer y de sus perturbaciones (*pubertad, menstruacio-*

nea, dismenorreas, embarazo y menopausa), en la génesis y en la evolución de las afecciones alérgicas y la mejoría más o menos completa de sus manifestaciones, en algunos casos, con un tratamiento opoterápico adecuado. Lo mismo se puede decir del *hipotiroidismo*, sin que se sepa bien aún la naturaleza de esta compleja influencia hormonal; para algunos autores (199°), es indiscutible que *las hormonas o sus derivados patológicos* pueden actuar como alérgenos endógenos.

CHAVANE¹⁰, ha estudiado experimentalmente la influencia de las perturbaciones endocrinas sobre la mucosa nasal, demostrando que la castración produce una atrofia de las glándulas y las hormonas tiroideas e hipofisarias inhiben su secreción.

Otros investigadores han observado que el hipertiroidismo va acompañado a menudo de enrojecimiento y tumefacción de la mucosa nasal, mientras que el hipotiroidismo se acompaña de hipersecreción, palidez y edema. (137)

HOWE¹⁰⁶, atribuye gran importancia a la *hiponuclemia* como factor etiológico de las sinusitis crónicas y afirma haber obtenido buenos resultados con una dieta rica en ácido nucleico (carne flaca y tejidos glandulares). Se sabe por otra parte que los alérgicos nasales pierden gran cantidad de nucleoproteínas por las secreciones. Son numerosos los trabajos que afirman la acción benéfica de la vitaminoterapia en el tratamiento de las afecciones alérgicas. SPIESMAN¹³⁷; ÜNERMANN¹³⁷ y otros, destacan la acción favorable de las vitaminas A, C, y D, en la prevención y en el tratamiento de los procesos rinosinuales.

Nuestros pacientes son todos estudiados y tratados desde el punto de vista general, con el fin de corregir cualquier perturbación funcional del organismo que pueda influir sobre su equilibrio alérgico.

2) Factores locales.

α) **Anomalías arquitecturales o neoformaciones que perturbaban el funcionamiento correcto de las fosas nasales y de las cavidades anexas.** — Durante el tratamiento alérgico o previamente a él, conviene suprimir toda causa anatómica que obstaculice seriamente la respiración nasal (malformaciones del tabique, principalmente las desviaciones altas muy acentuadas, crestas y espolones que rocen o compriman la mucosa de la pared opuesta, grandes hipertrofias de la cabeza del cornete medio o de la cola de los cornetes inferiores, etc.). Estas malformaciones no sólo

dificultan la respiración nasal sino que favorecen la retención de secreciones a nivel de los senos y la infección secundaria. Además crean sitios de menor resistencia en la mucosa a la penetración de alérgenos y bacterias, o pueden actuar como “espinas irritativas”, desencadenando intensos reflejos vasomotores y sensitivos, que interfieren grandemente el tratamiento específico. Lo mismo puede decirse de la poliposis nasal.

La respiración bucal permanente de estos pacientes, favorece la sensibilización de las vías respiratorias inferiores, sometidas continuamente a la injuria de un aire no “acondicionado” físicamente y sobrecargado de sustancias nocivas que normalmente son detenidas en las fosas nasales.

β) Hipersensibilidad constitucional de la mucosa nasal.

Es un hecho bien conocido *la hipersensibilidad extraordinaria* de ciertas mucosas nasales, que sin estar relacionada aparentemente con la alergia, favorece su desarrollo. Es frecuente hallar este tipo de mucosa nasal en los neurópatas y artríticos. Son sujetos con fosas nasales aparentemente normales, pero en los cuales la mínima excitación de la mucosa por una corriente de aire fresco, polvos inertes, humo, un perfume cualquiera, o el más suave toque con un estilete, provoca violentos reflejos estornutatorios, secretorios o tusígenos.

Esta hiperestesia puede ser generalizada o estar localizada en determinadas áreas de la mucosa conocidas habitualmente por “zonas hipersensibles” o “reflexógenas”.⁽¹⁶⁾

Al referirnos al tratamiento no específico de la polinosis (pág. 499) mencionamos los distintos procedimientos que se han aconsejado con el objeto de modificar esta hipersensibilidad de la mucosa nasal. Seguramente es en *las rinitis espasmódicas no alérgicas* donde estos procedimientos pueden dar satisfactorios resultados.

En efecto, son muchas las observaciones de rinitis espasmódicas curadas con una simple cauterización o cualquier otro medio modificador de la mucosa. Pero lo erróneo es sistematizar estos procedimientos empíricos y esperar curar con ellos una rinitis alérgica. En ellas, sólo debe apelarse a tales medios con finalidad paliativa o cuando el tratamiento específico continuado haya fracasado.

Lo mismo se puede decir de la "*reflexoterapia nasal*", que poniendo en juego mecanismos nerviosos complicados y no bien conocidos aún, es capaz de hacer cesar de inmediato ciertas crisis de asma o de rinitis espasmódicas.

γ) Irritantes de la mucosa nasal.

Los alérgicos nasales deben evitar también toda irritación continuada de la mucosa respiratoria, ya sea de naturaleza *mecánica, química* o *física*, pues está probado que la irritación crónica de un tejido facilita su alergización. Además estos excitantes no específicos actúan frecuentemente *como agentes desencadenantes del choque alérgico local*, dificultando la acción beneficiosa del tratamiento específico.

Son particularmente los habitantes de las grandes ciudades industriales, cuya atmósfera se halla constantemente saturada de inmensas cantidades de polvo, humo y gases diversos, los que se hallan más expuestos a esta irritación permanente de la mucosa respiratoria. Esta es una de las razones del aumento extraordinario de las afecciones alérgicas respiratorias en las grandes ciudades modernas.

Se ha calculado que en New York, en un solo día de invierno, se desprenden 2000 toneladas de dióxido sulfúrico, procedente de la combustión de la hulla, y que en Chicago, se depositan mensualmente 55,2 toneladas de polvo por milla cuadrada (¹⁹⁰⁷).

El tabaco (humo y rapé), tan difundido universalmente, puede actuar como excitante específico, pero la mayoría de las veces lo hace como simple irritante.

El abuso de drogas y lavados nasales con soluciones hipotónicas es otra fuente común de irritación de la mucosa nasal, y no raras veces es responsable de la exacerbación o de la perduración de los síntomas. Una costumbre sumamente perjudicial para los alérgicos nasales es la de aspirar agua por la nariz al lavarse la cara.

La calefacción excesiva y seca es también nociva para la mucosa, pues está demostrado que paraliza la actividad ciliar.

El frío es un gran excitante de la mucosa respiratoria; aunque puede actuar específicamente, *como agente físico* (pág. 166), la mayoría de las veces lo hace como simple irritante, provocando reflejos vaso-motores, secretorios y sensitivos.

Además, el frío actúa *indirectamente* facilitando la infección secundaria de las cavidades nasales.

Prueba de ello es que, en las regiones polares, donde prácticamente no existen bacterias, es casi desconocido el resfrío común infeccioso. (152°).

El clima frío, húmedo y variable de nuestros inviernos es muy mal tolerado por los alérgicos nasales.

RESULTADOS OBTENIDOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ALERGIAS NASAL

Al valorar los resultados del tratamiento conviene considerar separadamente los resultados obtenidos en la polinosis "pura" y aquéllos que se obtienen en las rinopatías mixtas, a alérgenos múltiples.

Todos los autores están de acuerdo que es en la polinosis donde el tratamiento específico da mejores resultados.

Aunque las estadísticas difieren algo, según las regiones donde han sido hechas, los métodos de tratamiento empleados y el criterio con que se aprecian, se puede afirmar que en la polinosis, correctamente diagnosticada y tratada, se obtiene siempre un elevado porcentaje de buenos resultados, entendiéndose por buenos resultados *no la curación definitiva del paciente*, lo que es muy difícil conseguir sino la *curación clínica*, con la desaparición total o casi total de los síntomas durante la estación de polinación.

HANSEL^{91°}, basado en su larga experiencia y en la de otros autores, afirma que se pueden obtener resultados satisfactorios en el 90 % de las polinosis provocadas por pólenes de árboles y gramíneas y algo menos en los casos sensibles a pólenes de malezas (género *Ambrosia* y otros).

En la Argentina, BOZZOLA²² acusa un 77,5 % de resultados satisfactorios, y HERRAIZ BALLESTERO y MONTICELLI^{98°} dicen que la vacunación específica bien realizada y a altas dosis conduce al éxito en más del 90 % de las polinosis.

VAUGHAN^{203°} cree que es preferible hablar "de mejoría y no de cura" de la polinosis, ya que sólo un 7 % de los pacientes, después de varios años de tratamiento, quedan definitivamente inmunes al polen. Nos parece de mucha utilidad transcribir aquí esta afirmación de una autoridad en la materia, para que el prác-

tico tenga siempre presente lo que es razonable esperar actualmente del tratamiento de estas afecciones y del lenguaje que conviene emplear al expresar sus resultados.

Siendo la polinosis la alergopatía más accesible al tratamiento específico, un porcentaje de casos que oscila entre un 10 y un 20 % no se benefician de él. Esto no debe empañar los brillantes resultados actuales del tratamiento etiológico, especialmente si se les compara con los resultados mediocres y efímeros obtenidos con los tratamientos empíricos en el pasado.

En lo que se refiere a los resultados del tratamiento de las rinosinusopatías mixtas, es lógico, que no sean tan buenos como en la polinosis, pues su etiología es más complicada y tanto el diagnóstico preciso como el tratamiento son más difíciles. A esto debe agregarse la mayor predisposición de los alérgicos nasales perennes a infectarse secundariamente.

A pesar de estas circunstancias desfavorables, HANSEL ^{91*} y FEINBERG ^{68*} afirman que el tratamiento específico en las rinitis alérgicas no polínicas, en manos competentes y experimentadas, puede conseguir una mejoría completa o satisfactoria en el 75 a 90 % de los casos. A esta misma conclusión hemos llegado nosotros después de algunos años de experiencia en el tratamiento de estas afecciones.

Cuando el diagnóstico ha sido bien hecho y se dispone de los medios necesarios para conducir correctamente un tratamiento de esta naturaleza, y se cuenta además con la inteligente y decidida cooperación del enfermo, se puede obtener en la mayoría de los casos una curación clínica, es decir, mantener al paciente en un estado de equilibrio alérgico, sin síntomas o con síntomas muy atenuados. Pero siempre debe tenerse en cuenta que un paciente alérgico, principalmente cuando presenta una predisposición hereditaria, *es un sujeto afectado de una anomalía constitucional que subsistirá aún cuando se obtenga la curación clínica.* Este hecho comporta para el futuro la posibilidad de *recidivas*, ya sean provocadas por la acción de los mismos alérgenos iniciales o por otras sustancias frente a las cuales el paciente se ha sensibilizado posteriormente.

Es de esperar que nuevos progresos en el conocimiento de las sustancias alergénicas, en el mecanismo de la desensibilización o inmunización y de las peculiaridades del terreno, permitan lograr en menos tiempo, resultados mejores que los obtenidos hasta hoy.

Tratamiento de la polinosis

P. Recarte y E. Apolo

Dado que es muy difícil en la práctica, por lo menos en la mayor parte de los casos, evitar que el paciente se exponga a los pólenes que flotan en el aire, frente a los cuales es sensible, no se cuenta habitualmente en el tratamiento de la polinosis con el recurso de impedir todo contacto del paciente con los alérgenos ofensivos una vez que estos han sido individualizados.

Las medidas de eliminación que constituyen un recurso corriente, sencillo y eficaz, en el tratamiento de afecciones alérgicas de muy variada etiología, sólo raras veces pueden ser aplicadas en los casos de polinosis. Las dificultades que comportan tales medidas en estos casos son evidentes: el paciente debe abandonar la región (traslado a otros lugares más o menos alejados, viajes por alta mar, etc.) o recluirse en un ambiente limitado cuya atmósfera se mantiene exenta de pólenes gracias a dispositivos artificiales (cámaras de aire acondicionado, cámaras libres de alérgenos, que como ha sido dicho, “convierten al enfermo en un prisionero” (98^a); otras medidas (uso de máscaras protectoras, etc.) son raramente aplicables. En algunos casos especiales la eliminación puede hacerse en forma sencilla y casi sin inconvenientes. Se trata p. ej. de un paciente cuya habitación se encuentra en la vecindad inmediata de uno o más árboles de determinada especie (pág. 373), a cuyo polen aquél se encuentra sensibilizado; en tal caso un simple traslado a otra zona poco alejada de la misma localidad puede ser suficiente para que los síntomas desaparezcan.

En los raros casos de polinosis por *plantas entomófilas* (pág. 330), puede obtenerse la eliminación del excitante con medidas mucho más sencillas aún.

En la mayoría de los casos se recurre a la POLENTERAPIA o sea al *tratamiento basado en la administración de las sustancias*

activas de los propios pólenes ofensivos. Este tratamiento específico es denominado (según las interpretaciones admitidas por los diversos autores) “desensibilizante”, “hiposensibilizante” o “inmunizante”. En realidad su verdadero mecanismo de acción no está completamente aclarado aún (pág. 57).

Aún en los casos en que la polenterapia constituye la medida fundamental, lo que es lo más frecuente, deben atenderse una serie de factores accesorios de orden local o general, siempre que se considere que ellos pueden contribuir a la producción de los trastornos (anomalías estructurales de las fosas nasales, focos infecciosos; perturbaciones endocrinas, nutritivas, etc.).

En presencia de las manifestaciones constitutivas del cuadro clínico se pondrán en ejecución diversas medidas sintomáticas y paliativas (pág. 492).

Pueden ser de utilidad, sobre todo en determinados casos, consejos higiénicos y medidas generales; algunas de éstas consisten en la administración de medicamentos cuya acción, no bien aclarada aún en su mecanismo, contribuiría a obtener una modificación favorable del terreno.

1) Tratamiento específico: Polenterapia

El problema inicial y fundamental consiste en: 1) establecer con qué pólenes ha de realizarse el tratamiento. Una vez elegidos los pólenes que han de ser utilizados falta considerar: 2) la naturaleza y forma de preparación de los extractos correspondientes, 3) la manera de medir su fuerza o actividad, 4) las proporciones respectivas de los distintos elementos que constituirán la mezcla a inyectar, 5) la vía de administración, 6) la dosis de comienzo, 7) la progresión de aumento de las dosis siguientes, 8) el intervalo entre ellas; 9) la táctica general utilizada y los detalles técnicos del tratamiento.

1) ELECCIÓN DE LOS PÓLENES

No es siempre fácil individualizar los pólenes a los cuales el sujeto está sensibilizado y que deben ser considerados responsables de los síntomas. Las reacciones diagnósticas, aún realizadas de la mejor manera y con los mejores extractos, comportan cier-

tas dificultades de interpretación en lo que se refiere a su significación clínica: el paciente puede presentar reacciones positivas a pólenes que no existen en la región o que no están en la atmósfera en los períodos que corresponden a los síntomas, y que, por lo tanto, no merecen ser tenidos en cuenta en el tratamiento. Estos hechos pueden corresponder a parentescos antigénicos entre pólenes pertenecientes a un mismo grupo botánico (pág. 325), a sensibilizaciones latentes que aun no se han manifestado clínicamente, o a otras causas. Por otra parte, aunque es más raro, el paciente puede presentar reacciones cutáneas negativas a pólenes que son realmente responsables; en esos casos suele suceder que la prueba nasal resulte positiva. Existen varios elementos de juicio que, debidamente combinados, permiten establecer con cierta aproximación cuáles son los pólenes que en realidad están en causa. En primer lugar, contamos con los datos de la historia clínica y con el resultado de las reacciones diagnósticas; en segundo lugar, debemos tener en cuenta todos los datos referentes a la flora de la región en que el paciente habita (época de floración, cantidad de polen producido, abundancia y proximidad de las plantas, carácter anemófilo del polen, etc. (pág. 328). Finalmente, constituye un elemento de juicio de máxima importancia, la información obtenida mediante el examen directo (*reconocimiento y recuento*) de los granos de polen atmosférico captados en las láminas expuestas al efecto (pág. 362).

Supongamos que se ha reconocido, de acuerdo con los diversos criterios esbozados precedentemente, el papel etiológico de cierto número de pólenes diferentes. Las opiniones varían respecto de si todos ellos (1) han de ser tenidos en cuenta para el tratamiento, o si, por el contrario, puede prescindirse sin inconvenientes de algunos pólenes, siempre que el grupo botánico a que éstos pertenecen esté representado por una o dos especies consideradas como las más importantes del grupo. (2)

Otros autores adoptan una actitud intermedia: recurren habitualmente en forma más o menos sistemática al uso de pólenes de determinadas espe-

(1) En caso de sensibilización a pólenes de varios árboles hay acuerdo general acerca de la necesidad de que estén todos aquellos comprendidos en la mezcla usada para el tratamiento (pág. 325).

(2) Se ha pretendido, por ej., que, en caso de existir sensibilización a pólenes de varias gramíneas, bastará para el tratamiento recurrir a una única especie, siempre la misma, de este grupo: *Phleum pratense*, *Agrostis alba*, u otra, según los distintos autores.

cies como representativos de los correspondientes grupos botánicos a que pertenecen, pero incluyen en algún caso particular otros pólenes de los mismos grupos, sea porque las reacciones cutáneas a éstos últimos son muy intensas, sea porque en la historia clínica consta el hecho de una exposición densa y frecuente a las plantas correspondientes, o por otras razones circunstanciales diversas (resultado poco satisfactorio obtenido con el tratamiento previamente realizado, etc.).

2) EXTRACTOS POLÍNICOS UTILIZADOS

El polen una vez desengrasado es sometido a extracción utilizando algunos de los medios líquidos propuestos para este fin (Cap. XV). En definitiva se obtiene así un medio acuoso, estéril desde el punto de vista bacteriológico, que contiene las sustancias activas del polen. Con el transcurso del tiempo estos extractos se deterioran más o menos rápidamente; es con el fin de aumentar su estabilidad que algunos de los medios propuestos contienen glucosa (a la concentración de 4 a 5 %), glicerina (a la concentración del 30 al 50 % y aún más), u otras sustancias apropiadas.

El agregado de *sustancias estabilizadoras* es muy conveniente para la conservación de los extractos de máxima concentración (soluciones "madres"); pero los estabilizadores suelen ser irritantes (caso de la glicerina en alta concentración), razón por la cual es de práctica corriente el empleo de los medios acuosos habituales para obtener las diluciones que han de ser usadas en un plazo de pocas semanas a partir de su preparación.

La absorción del material activo de estos extractos acuosos se realiza rápidamente (la mayor parte en las primeras 4 a 8 horas); se está de acuerdo en que esta característica de los extractos comúnmente usados contribuye a la producción de reacciones constitucionales y además, que no constituye la forma ideal de estimular el mecanismo formador de anticuerpos. Es por estos motivos que se han realizado y se realizan esfuerzos para obtener extractos de absorción más lenta y gradual. Muchos intentos en este sentido no han dado resultados satisfactorios; otros, en cambio parecen haber tenido éxito (adición de gelatina⁽¹⁸⁶⁾, etc.); precipitación de las sustancias activas por ácido tánico⁽¹³³⁾, etcétera. Existe pues la posibilidad de que, con extractos de este tipo se obtengan varias ventajas: 1) menor frecuencia y menor intensidad de las reacciones constitucionales; 2) mayor efectividad de la inmunización o hiposensibilización; 3) abreviación del

período de tratamiento; 4) consecución de una dosis máxima (*dosis "tope"*) más alta, lo que significa una más sólida protección para el paciente. Esta última ventaja, de poca importancia en países como el nuestro, es en cambio de valor muy apreciable en regiones donde la exposición a los pólenes es muy densa.

Cuando se recurre a la *polenterapia por vía oral* suele emplearse directamente el polen seco sin ser sometido a ninguna modificación, ya sea en cápsulas simples o en cápsulas "entéricas" (para protegerlos de la acción del jugo gástrico) (189). También han sido empleados "digestos" de polen (pág. 324, nota al pie) con el mismo fin (190a). Hasta se ha llegado a tratar casos de polinosis por polen de gramíneas, mediante la administración oral de un "digesto" de las semillas de las plantas correspondientes; esto se relaciona con el problema de la vinculación inmunológica existente entre el polen y otras partes de la misma planta (pág. 326).

3) MEDIDA DE LA FUERZA O ACTIVIDAD.

A falta de una definición exacta de la o las sustancias anti-génicas activas (pág. 324) se ha recurrido a diversos métodos de apreciación de la actividad de los extractos, que han resultado satisfactorios en la práctica aunque ninguno de ellos está cubierto de serias objeciones. Los hechos demuestran que existe una relación entre la fuerza del extracto por una parte y, por otra, la cantidad en peso de polen seco, de nitrógeno total o de nitrógeno proteico contenido en la unidad de volumen del extracto. Se ha llegado a definir así varias unidades que no tienen entre sí relaciones cuantitativas precisas.

Unidad polínica [unidad Noon (134)]. La unidad Noon es la actividad existente en un microgramo (= 1 γ , una gama) de polen seco: un gramo tiene por lo tanto 1.000.000 de unidades. (1)

Unidad de nitrógeno total. Es la actividad que corresponde a 0,01 γ (una centésima de microgramo) de nitrógeno total (N T); 1 γ de N T. corresponde a 100 unidades. El valor de esta

(1) Los extractos preparados por nosotros son originalmente al 2 % (1 en 50); por lo tanto 50 cc. de este extracto de fuerza máxima, contienen la sustancia activa de un gramo de polen, en otros términos, un millón de unidades polínicas; 1 cc. de dicho extracto contiene 20.000 unidades. Algunos autores utilizan extractos madres de mayor concentración. (30.000 unidades por cc., que corresponde a 33 cc. de solución extractiva por cada gramo de polen). A partir de tales extractos se hacen diluciones sucesivas adecuadas para el diagnóstico y el tratamiento.

unidad es algo distinto del de la precedente y no puede establecerse una relación fija entre ambas. En general la unidad polínica es algo mayor que la unidad N T., aproximadamente una vez y media mayor para el caso de los extractos de polen del género *Ambrosia* (también para muchos otros pólenes). Para *Phleum Pratense*, ambas unidades se equivalen prácticamente.

Unidad de nitrógeno proteico. (Cooke-Stull). Es la actividad correspondiente a 0.01 γ de nitrógeno proteico (N P). Esta unidad vale algo más del doble de la precedente en la mayor parte de los casos (el nitrógeno correspondiente a la fracción precipitable por el ácido fosfotúngstico, considerado nitrógeno proteico en el método de COOKE y STULL, rara vez sobrepasa el 50 % del N T. del extracto).

La estimación cuantitativa puede hacerse sin necesidad de adoptar unidades especiales; es suficiente precisar por un lado la concentración del extracto y por otro la cantidad utilizada, expresada en las unidades habituales de volumen.

La concentración del extracto se define por la relación entre el peso del polen seco y el volumen de la solución extractiva empleada. Por ejemplo: 1 en 50 es la concentración obtenida cuando un gramo de polen es sometido a la acción de 50 c.c. de solución extractiva. De acuerdo con lo expresado anteriormente esto corresponde a 20.000 unidades Noon por c.c.

Otra manera menos usada de definir la concentración (propuesta originalmente por COOKE⁴⁴ consiste, en expresar la cantidad en peso (en mg.) de N T, que corresponde a la unidad de volumen del extracto. Así, 0,0001 mg. de N T. por c.c. indica la concentración de un extracto que tiene 0,1 γ de N T. por c.c., por lo tanto 10 unidades de N T. por c.c.

En el cuadro adjunto se han reunido en forma ordenada las relaciones existentes entre las diversas maneras de expresar la actividad polínica que hemos considerado.

En nuestra práctica utilizamos casi exclusivamente la unidad Noon, o lo que viene a ser lo mismo, la expresión de las concentraciones en peso por volumen.

TABLA DE CONVERSION DE UNIDADES POLINICAS

		UNIDADES			CONCENTRACIONES	
		NOON	N. total (NT)	N. proteico NP	peso/volumen	mg. de NT por cc.
UNIDADES	1 unidad NOON	X	1 a 1,7	0,4 a 0,7	1 cc. * de 1 en 1.000.000 0,1 cc. de 1 en 100.000 etc	1 cc. a 1,7 cc. de 0,000.01 mg. de NT por cc.
	1 unidad NT	0,6 a 1	X	0,35 a 0,5	0,6 cc. a 1 cc. de 1 en 1.000.000	1 cc. de * 0,000.01 mg. de NT por cc.
	1 unidad NP	1,5 a 2,5	2 a 3	X	1,5 cc. a 2,5 cc de 1 en 1.000.000	2 cc. a 3 cc. de 0,000.01 mg. de NT por cc.
CONCENTRACIONES	1 en 100	10.000 * por cc.	10.000 a 17.000 por cc	4.000 a 7.000 por cc.	X	0,1 a 0,17 mg. de NT por cc.
	1 en 1.000	1.000 * por cc.	1.000 a 1.700 por cc.	400 a 700 por cc		0,01 a 0,017 mg. de NT por cc.
	1 en 10.000	100 * por cc.	100 a 170 por cc.	40 a 70 por cc.		1,001 a 0,017 mg. de NT por cc.
	0,1 mg. de NT por cc	6.000 a 10.000 por cc.	10.000 * por cc.	3.500 a 5.000 por cc.	1 en 100 a 1 en '60	X
	0,01 mg. de NT por cc.	600 a 1.000 por cc.	1000 * por cc.	300 a 500 por cc.	1 en 1000 a 1 en 1.000	
	0,001 mg. de NT por cc	60 a 100 por cc.	100 * por cc.	35 a 50 por cc.	1 en 10.000 a 1 en 16.000	

NOTA. — Están señalados con asterisco los casilleros que corresponden a dos maneras de expresar la actividad polínica entre las cuales existe una relación exacta, precisa.

4) CONSTITUCIÓN DE LA MEZCLA.

Admitamos que, de acuerdo con las consideraciones expuestas en la pág. 469 se han seleccionado un cierto número de pólenes para realizar el tratamiento en un caso determinado; si todos ellos están en la atmósfera aproximadamente en la misma época del año, no hay ningún inconveniente en mezclar los correspondientes extractos, con lo cual se simplifica el tratamiento. *En cuanto a las proporciones de los distintos componentes en la mezcla*, existen diversas tendencias: a) algunos autores ponen en mayor concentración los pólenes que han dado reacciones más

intensas; intentan de esta manera atender más especialmente a la sensibilización de mayor importancia. Esto podría tener el inconveniente de que la dosificación de los demás pólenes resultaría muy limitada en los casos en que hubiese poca tolerancia al primero; b) Otros, inversamente, procurando alcanzar la máxima tolerancia de la mezcla global, ponen menor cantidad de los extractos a los que corresponden muy intensas reacciones cutáneas; c) Otra manera de proceder, válida para una determinada región y justificada por la experiencia clínica allí existente, consiste en utilizar mezclas constituidas por proporciones fijas (lo más a menudo iguales) de varios extractos, siempre los mismos (y a veces por el extracto de una única especie) para cada grupo botánico considerado; d) Otros autores, finalmente, se proponen obtener frente a cada polen, una protección adecuada al grado de exposición correspondiente: la mezcla contendrá entonces concentraciones de los distintos pólenes proporcionales a su prevalencia en la atmósfera durante la estación.

En síntesis, son tenidos en cuenta diversos elementos: grado de sensibilización del sujeto, peligro de reacciones constitucionales, concentración del polen en la atmósfera, y, finalmente, consideraciones regionales de orden empírico.

Creemos que, aunque en esta materia no conviene adoptar actitudes sistemáticas, el elemento fundamental a tener en cuenta es el grado de exposición a los pólenes considerados responsables.

Cuando el sujeto presenta sensibilizaciones que corresponden a dos o más períodos de polinación no conviene reunir todos los extractos en una mezcla única, pues la progresión de las dosis debe adecuarse en cada caso, como se dirá más adelante (págs. 482 y 484) al período de la estación polínica, y no podría darse una solución única para casos que no se corresponden cronológicamente; por lo tanto debe prepararse el número apropiado de mezclas polínicas, que serán administradas con dosificaciones y en períodos independientes.

5) VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.

Son muy usadas las vías subcutánea e intradérmica. En los últimos años se ha utilizado con cierta frecuencia la vía oral (199b; 175; 108; 189).

La vía subcutánea es la más empleada. Es en general bien tolerada, siempre que se proceda en la forma debida. Con todo, no puede eliminarse por completo el riesgo de producción de marcadas exacerbaciones sintomáticas o de reacciones generales de carácter serio. (Cap. XV). Cuando, a pesar de todas las precauciones, reacciones de este tipo se repiten en sujetos especialmente intolerantes, el tratamiento habitual (dosis progresivamente crecientes del extracto por vía subcutánea) puede resultar seriamente obstaculizado. Rara vez la intolerancia a la medicación subcutánea es de carácter local (focos inflamatorios dolorosos, induraciones retráctiles, atrofia grasosa del tejido conjuntivo, etc.); en general la reacción local es de poca importancia y, prácticamente, no molesta.

La vía intradérmica, utilizada primeramente por PHILLIPS¹⁴⁴ y por THOMMEN^{190a}, permite obtener en breve plazo y con dosis relativamente pequeñas algunos excelentes resultados; esto ha sido confirmado por otros autores (60b; 92; 199c).

Todos hemos observado casos de pacientes que mejoran netamente ya pocas horas después de realizadas las pruebas intradérmicas con los pólenes ofensivos; repitiendo la administración, por vía intradérmica, de dosis mínimas de los extractos (una unidad Noon o aún menos), se consiguen nuevamente efectos benéficos en tales sujetos. Es llamativo que dosis mínimas administradas cuando los síntomas están presentes, produzcan resultados terapéuticos tan notables, mientras que en otros casos (tratados desde meses antes de la estación o en forma continua, por vía subcutánea) sea necesario llegar a grandes dosis para obtener un efecto protector satisfactorio.

La vía intradérmica parece favorecer la eficacia estimulante de las pequeñas dosis del antígeno polínico y la prontitud de la respuesta inmunitaria correspondiente. Análogas particularidades de dicha vía han sido señaladas para el caso de otros estímulos antigénicos; toxina escarlatínica (70); toxoide diftérica (12); vacuna tifoide (193).

La polenterapia intradérmica presenta la ventaja práctica de ofrecer en la correspondiente reacción cutánea, un *elemento objetivo* cuya apreciación contribuye a fijar el nivel óptimo de las dosis y los intervalos adecuados entre ellas. Como inconvenientes, de valor muy relativo, se mencionan la mayor molestia local y la limitación del volumen inyectado (si éste excede de

0,10 c.c. a 0,15 c.c., debe repartirse entre varias inyecciones intradérmicas).

La polenterapia intracutánea que comporta un pequeño número de inyecciones, es especialmente apropiada para el caso de personas que, por una u otra razón, encuentran inconvenientes los tratamientos continuos o prolongados (personas muy atareadas o que viajan a menudo, niños, etc.); además, son considerados casos favorables para el tratamiento coestacional intradérmico, los pacientes sensibilizados a pólenes que están en la atmósfera sólo por un corto período o en cantidad moderada, especialmente cuando la estación polínica, observada en años sucesivos, presenta límites irregulares o poco precisos (pág. 362), de donde resulta la imposibilidad de prever con la debida exactitud el comienzo de la estación (casos de árboles, por ej. en nuestro país). Entre nosotros se agrega la circunstancia de que, por la poca difusión de los necesarios conocimientos entre la población (por otra parte poco afecta a las medidas metódicas que exigen cierta disciplina por un tiempo prolongado), es difícil conseguir una completa colaboración del paciente para el tratamiento perenne y aún para un correcto tratamiento pre-estacional.

En cuanto al valor de la *vía oral*, las opiniones divergen ampliamente. No cabe duda de que representa la forma más simple y cómoda de administrar el polen o sus extractos; por otra parte, ha demostrado estar exenta, prácticamente, del peligro de reacciones generales severas; en cambio, es muy discutida su eficacia. Es difícil en el momento actual formarse una opinión definitiva sobre esta cuestión, pues los distintos autores han procedido de muy diversa manera, tanto en lo que respecta al material empleado (polen seco, protegido o no por envolturas "entéricas"; extractos de varios tipos; productos de digestión del polen; proteínas polínicas precipitadas, etc.), como en lo que concierne a las dosis, forma, momento, y ritmo de administración.

Los resultados obtenidos son considerados poco satisfactorios por la mayor parte de los autores; sin embargo, debe tenerse presente que en algunos enfermos puede lograrse completo éxito con el uso exclusivo de la *vía oral*.

En general se indican dosis mucho más altas que las habituales por *vía parenteral*; son ellas ingeridas diariamente o varias veces en el día, de preferencia en ayunas o precediendo a los alimentos. Al parecer, aunque existen discrepancias de parte de autores muy caracterizados (⁶⁰; ²²⁵; ⁹), la polenterapia oral permite obtener algunos buenos resultados, que justificarían su empleo en ciertos casos, particularmente en los niños, cuyo

intestino presenta una capacidad de absorción mayor que la del adulto; por otra parte, es precisamente en ellos donde es más importante disponer de un método cómodo, fácilmente aceptable desde el punto de vista psicológico y no expuesto a reacciones constitucionales.

BLACK⁸ ha señalado un hecho interesante: en ciertas personas en las que no pudieron llevarse a cabo los tratamientos habituales, debido a la existencia de una marcada intolerancia a las inyecciones subcutáneas de extracto polínico (reacciones generales intensas y peligrosas), tal intolerancia desapareció rápidamente, poco después de comenzar la administración oral de los mismos extractos.

Las manifestaciones de intolerancia de la polenterapia oral consisten principalmente en trastornos del tracto gastrointestinal: dolor epigástrico, dolores abdominales difusos, dolor de tipo apendicular, cólicos, diarreas, etc.; fuera del tracto digestivo: urticaria, prurito, fatiga, sensación de agotamiento, etc. Todos estos síntomas son, en general, moderados y se corrigen fácilmente modificando adecuadamente las dosis.

6) DOSIS DE COMIENZO; y 7) PROGRESIÓN DE LAS DOSIS.

En términos generales, la polenterapia debe consistir idealmente en la administración de dosis óptimas, para cada paciente, de los pólenes que corresponda utilizar, a intervalos igualmente óptimos. Constituiría, por el contrario, un error pretender aplicar, de manera sistemática, una determinada forma de tratamiento a todos los enfermos. Las precisiones habitualmente establecidas en materia de dosificación sólo constituyen un elemento orientador de la conducta terapéutica; la observación minuciosa de las respuestas del paciente, y de las circunstancias que en ellas influyen, nos permitirán en definitiva adecuar el tratamiento a las necesidades del caso individual.

La fijación de la dosis inicial se realiza sobre la base de la determinación de la sensibilidad del paciente. COOKE y VANDER VEER⁴³ elaboraron una clasificación de la sensibilidad cutánea de acuerdo con los resultados obtenidos con la inyección intradérmica de una serie de diluciones de los extractos. La clase "A" comprende los individuos que desarrollan reacciones marcadas cuando se les inyecta 0,01 c.c. a 0,02 c.c. de un extracto que contiene 0,0001 mg. de nitrógeno total (NT.) por c.c. (pág. 472); los

de la clase "B" desarrollan reacción marcada con el extracto de 0,001 mg. de NT. por c.c. (y no con extractos de concentraciones menores); los de la clase "C" sólo dan reacción marcada cuando la concentración del extracto se ha elevado a 0,01 mg. de NT. por c.c.

Posteriormente estos autores introdujeron la "unidad de nitrógeno proteico" como unidad de medida de la actividad de los extractos usados en la determinación de la sensibilidad de la piel.

Otros autores definen los distintos grados de sensibilidad cutánea refiriéndolos a las concentraciones de los extractos, expresadas en peso por volumen; utilizan en general, las concentraciones siguientes: 1 en 100.000; 1 en 10.000 y 1 en 1.000.

En esta forma, y con ligeras diferencias derivadas de la diversa manera de expresar la fuerza de los extractos, *se llega, en esencia, a distribuir los distintos casos encontrados en tres grupos fundamentales*: a) altamente sensibles; b) medianamente sensibles; c) poco o moderadamente sensibles. (1)

Pueden agregarse dos grupos extremos (sujetos extremadamente sensibles, y otros con muy bajo grado de sensibilidad) y dos grupos intermedios (transiciones entre los tres fundamentales), pero no hay conveniencia especial en hacerlo.

La dosis de comienzo debe ser tanto menor cuanto más alta sea la sensibilidad cutánea del sujeto: para la clase "A", la primera dosis preestacional a administrar por vía subcutánea, será de una unidad Noon aproximadamente o menor cantidad aún; en la clase "C" puede empezarse por 10 a 20 unidades (0,1 c.c. de 1 en 10.000, 0,01 c.c. de 1 en 5.000); en la clase "B", de sensibilidad intermedia, conviene empezar por una dosis de 5 unidades aproximadamente (0,05 c.c. de la solución 1 en 10.000; o sea, 0,1 c.c. de la solución al 1 en 20.000). (2)

(1) Ver en la pág. 481 (nota al pie) la manera de proceder preconizada por HANSEL para determinar la sensibilidad cutánea antes de iniciar el tratamiento coestacional intradérmico. Creemos que su manera de proceder es altamente recomendable, pues tiende a *evitar la administración de dosis excesivas en el momento inicial*, uno de los factores que comprometen el éxito final del tratamiento coestacional intradérmico.

(2) La mayor parte de los enfermos toleran perfectamente una dosis inicial doble, triple, etc., que las aquí indicadas, pero *creemos conveniente asegurarse contra toda reacción desagradable, en particular al principio del tratamiento*. En nuestro país, según nuestra impresión, no es necesario en los casos comunes, llegar a una alta dosis tope final; no hay motivo, por lo tanto, para apresurarse en aumentar la dosificación desde las etapas iniciales del tratamiento.

La progresión de las dosis debe ser también adaptada al grado de sensibilidad cutánea, y será más lenta y cuidadosa cuanto mayor sea ésta. Finalmente, la dosis máxima (dosis tope) del tratamiento preestacional subcutáneo, será menor en los sujetos con mayor sensibilidad cutánea: aproximadamente 1.000 a 5.000 unidades Noon para la clase "A"; 5.000 a 15.000 para la clase "B", y 20.000 o más para la clase "C".

Otra manera de proceder consiste en empezar el tratamiento con 0,05 a 0,10 cc. (por vía subcutánea) de una concentración diez o más veces menor que la mínima concentración que permite obtener una reacción moderadamente positiva en el testado por vía intradérmica. Si para la investigación diagnóstica se recurrió a las pruebas de escarificación, el tratamiento comenzará con una concentración 1.000 o más veces menor que la del extracto que provocó la cutirreacción moderadamente positiva.

En el procedimiento coestacional intracutáneo, la dosis inicial será aproximadamente de 0,1 a 2 unidad Noon (en algunos casos puede empezarse hasta con 5 unidades Noon (1)). Como anteriormente, las dosis menores corresponden a los enfermos con mayor sensibilidad cutánea. En el tratamiento coestacional subcutáneo, la dosis inicial oscilará entre 5 y 15 unidades Noon y es conveniente que se administre mezclada con una pequeña cantidad (0,02 c.c.) de adrenalina al milésimo (algunos autores consideran inconveniente el agregado de adrenalina).

Tanto en el procedimiento preestacional (subcutáneo) como en el coestacional (intradérmico) los aumentos de las dosis serán graduales; brevemente, puede decirse que la diferencia entre dos dosis consecutivas, no excederá en valor relativo al 75 % de la dosis menor (2); cuando las cantidades administradas son grandes (final del tratamiento preestacional habitual) no sobrepasará esa diferencia, en valor absoluto, las 2.000 unidades Noon.

Cuando el polen se administra por vía oral, la dosis inicial oscila entre 500 y 10.000 unidades Noon (caso de tratamiento coestacional); o entre

(1) Conviene empezar con cantidades muy débiles, pues es especialmente importante evitar todo exceso de dosificación inicial; ello conspiraría contra el éxito ulterior del tratamiento. En cambio, una dosificación inicialmente insuficiente no tiene mayor significación, pues sólo comporta una pequeña pérdida de tiempo.

(2) Las dosis débiles iniciales pueden aumentarse en mayor proporción, duplicando cada una a la precedente o aún más, sin que ello constituya riesgo apreciable, siempre que la tolerancia a las dosis anteriores haya sido perfecta.

10.000 y 50.000 unidades (tratamiento oral preestacional). En cuanto a la progresión de las dosis administradas por vía oral, no hay conclusiones firmemente establecidas: una cantidad de 15.000 a 20.000 unidades Noon por cada toma (2 a 3 tomas al día), mantenida sin mayores aumentos durante semanas, suele tener éxito; otras veces se llega a administrar por vía oral 300.000 y más unidades Noon por día.

8) INTERVALOS ENTRE LAS DOSIS.

En el tratamiento preestacional habrá un intervalo de 3 días entre las dosis pequeñas y de 5 a 7 días entre las grandes. Intervalos menores que los indicados comportan riesgo de acumulación y podrían originar una reacción general peligrosa.

Cuando el tratamiento es continuado durante la estación polínica, las dosis serán reducidas radicalmente con relación a las más altas dosis preestacionales y los intervalos serán alargados (10 días a 2 semanas).

Si después de la estación el tratamiento es continuado durante todo el año (tratamiento perenne), la dosis de mantenimiento (de 1.000 a 5.000 unidades Noon) será administrada cada diez, quince o veinte días, según las circunstancias y la tolerancia del caso; 4 a 6 semanas antes de que vuelva a comenzar la estación polínica, la dosificación será aumentada en 1.000 a 2.000 unidades Noon por vez, y los intervalos acortados (de 5 a 7 días), de manera de llegar a una dosis tope satisfactoria en los días que preceden a la polinación.

En el tratamiento coestacional, el extracto polínico es administrado en general diariamente o cada dos días, y por vía intradérmica. Hay pacientes en los cuales se obtiene alivio inmediato y más o menos duradero de los síntomas (pág. 476) después de administrar el extracto polínico (aun cuando la cantidad inyectada sea sumamente pequeña); en estos casos puede ser conveniente modificar los intervalos entre las dosis, *proporcionándolos a la duración del alivio obtenido* (intervalos de dos, tres, cinco, o más días) y convendría asimismo mantener sin ulteriores aumentos la cantidad que produjo la mejoría clínica (1). Hechos análogos se observan en el tratamiento coestacional subcutáneo.

(1) HANSEL⁹² previamente al tratamiento coestacional intracutáneo, determina la sensibilidad de la piel inyectando 0,01 cc. de varias diluciones de extracto polínico. Comienza siempre por diluciones muy débiles (1 en 10.000.000; 1 en 1.000.000; 1 en 100.000; que contienen respectivamente 0,1;

Cuando no se produce alivio inmediato y si hay buena tolerancia, las inyecciones se harán diariamente y cada dosis excederá a la precedente en un 20 a 50 % por término medio. La progresión debe ser moderada, pues el fin perseguido en esta forma de tratamiento *no es alcanzar altas dosis, sino obtener alivio satisfactorio con dosis pequeñas.* (2)

En el tratamiento oral, el polen se administra día por día en una, dos o tres tomas diarias.

9) TÁCTICA GENERAL Y TÉCNICA DE ADMINISTRACIÓN

Las diversas tácticas de tratamiento difieren esencialmente en el momento, en relación con la estación polínica, en que son realizadas. Se distinguen así tres grupos principales: 1) *tratamientos preestacionales*, iniciados ocho, diez a doce semanas antes del presunto comienzo de la polinación; se utiliza casi siempre la vía subcutánea, en casos particulares la vía oral (pág. 477); 2) *tratamientos coestacionales*, intradérmico, subcutáneo u oral (o: intradérmico y subcutáneo combinados, etc.), que se inician cuando el paciente ya presenta síntomas; 3) *tratamientos perennes o continuos*: el enfermo es tratado en forma ininterrumpida. Se utiliza habitualmente la vía subcutánea.

El tratamiento preestacional subcutáneo se realiza en la práctica en formas algo diversas según las circunstancias presentes; para un caso de sensibilidad cutánea de grado mediano,

1; y 10 unidades Noon por cc.). Los sujetos altamente sensibles (roncha de cerca de 15 mm. de diámetro con la dilución 1 en 100.000) son tratados con una dosis inicial de 0,2 unidades Noon. En los casos de sensibilidad mediana (roncha de cerca de 15 mm. con 0,01 cc. de una dilución 1 en 10.000), el tratamiento comenzará con una dosis inicial de 2 unidades Noon. Para los casos de menor sensibilidad (roncha de cerca de 15 mm. con la dilución de 1 en 1.000), podrá empezarse el tratamiento con 10 unidades Noon.

(2) WALDBOIT y ASCHER²⁰⁷ han propuesto un método rápido que consiste en la administración de una serie de pequeñas dosis crecientes, inyectadas a intervalos muy aproximados (1 a 6 horas) hasta llegar a una cantidad tal, que la roncha por ella producida persista durante 45 minutos (dosis terapéutica, que es a menudo seguida de alivio inmediato). Esta repetición, a muy cortos intervalos, de las más pequeñas dosis, puede ser muy útil en algunos casos; en cambio, continuar el tratamiento con intervalos de horas entre dos dosis sucesivas nos parece peligroso.

Estos autores, aunque no se lo proponen definitivamente, llegan a dar altas dosis al final del tratamiento coestacional, lo que nos parece poco justificado, innecesario y riesgoso.

y de buena tolerancia a las inyecciones, seguirá aproximadamente el curso esquematizado en el cuadro siguiente:

DOSIS	DIAS A PARTIR DE LA 1a. INYECCION (Después los intervalos)	UNIDADES NOON	DILUCION UTILIZADA	VOLUMEN INYECTADO
1ª	0	5	1 en 10.000	0,05 cc.
2ª	3	10	(dilución I)	0,10 cc.
3ª	6	20	100 unidades	0,20 cc.
4ª	9	40	Noon por cc.	0,40 cc.
5ª	13	80		0,80 cc.
6ª	17	100	1 en 1.000	0,10 cc. *
7ª	21	170	(dilución II)	0,17 cc. *
8ª	25	300	1.000 unidades	0,30 cc.
9ª	30	500	Noon por cc.	0,50 cc.
10ª	35	800		0,80 cc.
11ª	40	1.000		0,10 cc. *
12ª	45	1.700	1 en 100	0,17 cc. *
13ª	50	3.000	(dilución III)	0,30 cc.
14ª	56	4.500	10.000 unidades	0,45 cc.
15ª	62	6.000	Noon por cc.	0,60 cc.
16ª	68	8.000		0,80 cc.
17ª	75	10.000		1 cc.

Si la reacción inflamatoria local producida por una inyección determinada (la inyección se realiza en el tejido subcutáneo superficial) llega a exceder francamente el diámetro de 2 cm., conviene reducir prudentemente las dosis siguientes, con el fin de protegerse contra el riesgo de una reacción general. En general, conviene no volver a inyectar mientras se mantiene inflamada la zona de la inyección precedente.

(*) Los volúmenes menores de 0,20 cc. presentan cierta tendencia a ser absorbidos rápidamente, lo que podría favorecer la producción de reacciones generales; conviene pues, en los casos marcados con asterisco, mezclar el volumen "activo" con la necesaria cantidad de suero fisiológico o de solución de dilución, hasta llegar a un volumen final de 0,50 cc. a 1 cc.

NOTA: Puede observarse que al cambiar la dilución utilizada (cambio de frasco) indicamos un aumento de dosis reducido con relación a la progresión general del tratamiento; es una medida conveniente para precaverse contra el desarrollo de una "reacción constitucional" (cap. XV). Otra medida conducente al mismo fin consiste en obtener la dosis que corresponde a la primera utilización de un "frasco nuevo" (por ej., la 11ª del cuadro precedente) mezclando la nueva dilución con la hasta entonces utilizada de manera que cada una contribuya con un mismo número de unidades Noon. Por ej., para la 11ª dosis, ya considerada, mezclar 0,50 cc. de la dilución II (500 unidades) con 0,05 cc. de la dilución III (500 unidades); en caso de que la dilución II hubiese perdido parte apreciable de su actividad, resultaría correspondientemente reducida su aporte a la mezcla, evitándose así un aumento excesivo de la nueva dosis con relación a la precedente.

El tratamiento preestacional oral ya ha sido considerado (pág. 481) al tratar la progresión de las dosis.

Tratamiento coestacional subcutáneo: La dosis de comienzo y la progresión de la dosificación han sido consideradas en la pág. 479. Las inyecciones se realizan diariamente o cada dos o tres días. En los tratamientos coestacionales, ya sea por vía subcutánea o intracutánea, y aún por vía oral, *no conviene adherirse a programas rígidos preestablecidos*; su conducción correcta es mucho más delicada que en el caso del tratamiento preestacional; el tratamiento será estrechamente adaptado al caso individual sobre la base de la debida consideración de múltiples elementos que analizaremos a continuación.

Tratamiento coestacional intradérmico. — (Ver págs. 476, 480 y 481).

Los elementos principales sobre los cuales se basará la correcta conducción de esta forma de tratamiento serán los siguientes:

- 1) La determinación de la sensibilidad cutánea;
- 2) La sensibilidad clínica del sujeto, apreciada por: a) la precocidad de los síntomas (aparición de los mismos muy al comienzo de la estación); b) la intensidad de las manifestaciones; corresponde la máxima sensibilidad clínica a los pacientes con cuadro sintomático más marcado, que evoluciona casi sin remisión y se mantiene intenso cuando los datos del recuento polínico indican baja concentración atmosférica de los pólenes ofensivos; c) eventualmente, los resultados de la prueba nasal.
- 3) El grado de reacción cutánea a las inyecciones terapéuticas;
- 4) La mejoría clínica producida por las inyecciones;
- 5) La duración del alivio sintomático obtenido;
- 6) La cantidad de polen inhalado por el enfermo, lo que a su vez depende de el correspondiente grado de polución atmosférica (recuento polínico) y es influido por diversos factores meteorológicos apreciables por el clínico (pág. 359).

Aconsejamos determinar previamente la sensibilidad cutánea en la forma propuesta por HANSEL (pág. 481, nota al pie);

queda así definida la dosis de comienzo. Una vez inyectada ésta, se observará detenidamente la reacción cutánea local producida, si se produce alivio sintomático debe reconocerse su magnitud y su grado, aunque lo habitual es que la mejoría clínica se vuelva apreciable después de algunas inyecciones. Si el efecto queda reducido a la reacción local, y ésta no es muy intensa, conviene repetir la dosis uno o dos días después o aumentar ligeramente la segunda dosis tratando de obtener una reacción cutánea local de un diámetro aproximado de 15 mm. o algo mayor.

En el esfuerzo por obtener la dosis óptima para el caso individual, el tamaño de la roncha constituye un importante elemento de orientación, pero debe destacarse que algunos enfermos obtienen neta mejoría clínica con dosis que apenas producen reacción cutánea; en esos casos *es el criterio de la mejoría clínica el que debe primar por sobre las demás consideraciones.* (1)

En cuanto a los intervalos, ellos deben ser proporcionados a la duración de la mejoría, y en lo posible debe retardarse cada inyección hasta el momento en que todos los efectos locales de la inyección precedente hayan desaparecido y no puedan ser reavivados por una fricción enérgica (110).

En igualdad de las demás condiciones, los sujetos con alta sensibilidad clínica (que no siempre son los de mayor sensibilidad cutánea) serán sometidos a una dosificación muy débil, con aumentos moderados o nulos.

Es importante tener en cuenta y apreciar, en lo posible, el grado de exposición polínica a que está sometido el enfermo; si hay razones para prever una exposición intensa (viajes a la campaña en un día ventoso y soleado, etc.), conviene reducir la dosificación.

El número de inyecciones intradérmicas que se realizará a lo largo de un tratamiento coestacional intradérmico es muy variable, por término medio 15 a 20 inyecciones. La dosis máxima alcanzada es también muy variable (de algunas unidades a varios centenares. El volumen inyectado oscila lo más a menudo entre 0,01 c.c. y 0,05 c.c.; para cantidades mayores de 0,05 c.c. creemos conveniente realizar más de una inyección.

(1) Otras veces, como lo destaca KAHN¹¹⁰ la dosis de efecto óptimo produce reacciones locales de extensión e intensidad aparentemente peligrosas. Hemos observado este hecho en forma típica en la observación siguiente:.

OBSERVACIÓN II (B-396). — *Polinosis tratada por el método coestacional intradérmico*. — Paciente de 44 años, con rinopatía estacional: coriza espasmódico e hídorroico, acompañado de sinusitis hiperplástica y a veces de síntomas asmátiformes; comenzando en setiembre, se extendía, con oscilaciones de intensidad, durante toda la primavera y el verano. En los períodos de exacerbación sintomática presentaba crisis incoercibles de estornudos, fuerte irritación conjuntival e intensa repercusión general (astenia, quebrantamiento, sensación febril, total incapacidad para el trabajo; cefalea, insomnio, etc.). Prurito nasal muy marcado.

Al examen rinoscópico: mucosa nasal turgente, pálida, con aspecto de "carne cruda de pescado"; el examen hisfológico (biopsia) mostró alteraciones típicas de la mucosa nasal alérgica (la microfotografía de pág. 405, fig. 1, corresponde a este caso). Gran número de eosinófilos en las secreciones (E + + + +).

En el testado cutáneo se obtuvieron muy intensas reacciones positivas con extractos polínicos de varios árboles y gramíneas (las más intensas: *Platanus acerifolia*, *Acer negundo*, *Phleum pratense*, *Poa annua*, *Sorghum* spp., *Zea mays*) el extracto de pelos foliares de *Platanus* produjo reacción dudosa).

Sometido a la polenterapia (método coestacional intradérmico) durante tres años sucesivos, se obtuvieron siempre resultados completamente satisfactorios. El mejor efecto terapéutico correspondió a las pequeñas dosis (1 a 5 unidades Noon), las que eran seguidas de alivio inmediato que se prolongaba durante dos o tres días. La reacción local a estas inyecciones era muy intensa: gran roncha con largos pseudopodios, eritema y prurito muy extendidos (casi rodeando el brazo); no se observaron, en cambio molestias generales concomitantes.

Es sumamente llamativa y casi diríamos sorprendente, la forma favorable y rápida en que reaccionan algunos enfermos a la administración de pequeñísimas dosis por vía intradérmica; no se trata de casos de sugestión como puede comprobarse fácilmente sustituyendo el extracto por el simple líquido de dilución, o por una solución apropiada de histamina. Algunos de estos enfermos no obtienen beneficio satisfactorio con los tratamientos preestacional o perenne a altas dosis; es difícil imaginar cómo actúan cantidades mínimas, 100 ó 1.000 veces menores, que son seguidas de éxito en el tratamiento coestacional. No hay hecho similar en todo el campo de la terapéutica y creemos que las hipótesis presentadas sobre el mecanismo de acción de la polenterapia no ofrecen explicación satisfactoria al respecto.

Basado en una larga experiencia, HANSEL⁹² expresa que la polenterapia fracasa muchas veces quizá más por exceso que por insuficiencia de dosificación.

El tratamiento coestacional por vía oral puede ser útil en algunos casos (ver págs. 477 y 480).

El *tratamiento perenne, subcutáneo*, es considerado el método de elección por muchos autores; sus lineamientos generales ya han sido dados (pág. 482). En la forma habitualmente propuesta, nos ha resultado poco practicable en nuestro país (pág. 477).

El tratamiento perenne por vía oral ha permitido a URBACH y GOTTLIEB (199^d), obtener excelentes resultados. El enfermo ingiere diariamente una cápsula de 10.000 a 30.000 unidades Noon, cantidad que es aumentada en las semanas que preceden a la polinación, según la forma habitual del tratamiento preestacional; al comenzar la estación, se vuelve a descender a la dosis previa de mantenimiento o algo más abajo, según reacciones y tolerancia.

En la práctica suelen combinarse diversamente las tácticas precedentes; a) *tratamiento pre y coestacional por vía subcutánea*: una vez alcanzadas las más altas dosis varios días antes del presunto comienzo de la polinación, se continúa inyectando cantidad más reducidas (el tercio, la quinta o la décima parte de la máxima dosis previa) durante la estación.

Se trata de un tipo particular de tratamiento coestacional, que consiste en dosis fuertes administradas a intervalos espaciados (una a dos semanas). A pesar de que aún hoy es ésta la conducta aconsejada por la mayor parte de los alergistas, existen serias dudas respecto de la pretendida utilidad de la continuación coestacional del tratamiento.

VAUGHAN ^{203b} opina que no debe darse ninguna inyección coestacional cuando se ha obtenido resultado satisfactorio con el tratamiento preestacional; cuando éste ha fracasado, aconseja (^{203c}) iniciar un tratamiento coestacional *totalmente independiente*, con las pequeñas dosis y los breves intervalos habituales, como si el enfermo no hubiese sido tratado.

Confirmando observaciones, precedentes, COLMES ⁴⁰ establece que en los sujetos sometidos a tratamiento preestacional no existe ventaja (pueden anotarse, en cambio, varios inconvenientes) en continuar inyectando antígeno polínico durante la estación;

b) *preestacional incompleto, seguido de coestacional subcutáneo o intradérmico*. Suele recurrirse a esta táctica en casos de

pacientes que no llegan al médico con la anticipación necesaria para realizar el tratamiento pre-estacional habitual. El escaso tiempo disponible impide entonces (a menos que se recurra al peligroso método “rush”, lo que no es recomendable) que se llegue a una dosis tope pre-estacional satisfactoria. Como justificación de esta táctica combinada, se considera que un curso incompleto de inyecciones pre-estacionales, disminuye la sensibilización del sujeto, favoreciendo la realización ulterior del tratamiento coestacional.

En las circunstancias precedentemente mencionadas, muchos clínicos prefieren esperar el comienzo de los síntomas para iniciar la polenterapia.

Combinación de la polenterapia con la “desensibilización” a otros alérgenos inhalantes. — En ciertos casos en que la polenterapia no consigue el alivio esperado, debe considerarse la posibilidad de que exista sensibilización a otros alérgenos: alimentos, y, principalmente, inhalantes diversos (entre éstos: polvo de habitación, raíz de lirio, pluma de gallina, “kapok”, piretro, pelo de gato, pelo de perro, paja, et.); es esto especialmente importante en nuestro medio, donde la polinosis pura es rara.

La desensibilización a uno de estos inhalantes, puede ser realizada en forma conjunta o combinada con la polenterapia: sea preparando sólo un extracto que contenga los varios alérgenos (pólenes y otros); sea preparando dos extractos, uno de ellos conteniendo la mezcla polínica y el otro los restantes alérgenos inhalantes. Esto último es lo preferible en general, pues permite al médico mayor elasticidad en la conducción del tratamiento y en la adaptación del mismo a la reacción particular del sujeto y a los distintos incidentes observados en la evolución clínica. Supongamos, por ej., el caso de un enfermo sensible a varios pólenes que aparecen en la atmósfera en un mismo período del año (pág 475) y sensible también a polvo de habitación y a plumas de gallina, en el cual se ha decidido realizar la polenterapia pre-estacional asociada a la “desensibilización” frente a los otros inhalantes mencionados; si sólo se dispusiese de una mezcla única, el médico se vería obligado a adoptar para el caso del polvo de habitación y de la pluma de gallina una escala de intervalos y progresión de las dosis que muy probablemente no respondería a sus propósitos.

Efectivamente, la experiencia ha demostrado que para el caso de estos inhalantes se obtiene habitualmente bueno o excelente resultado terapéutico asociando a las habituales medidas de eliminación o reducción de la exposición el tratamiento con dosis pequeñas, administradas frecuentemente y con ligeros aumentos hasta llegar a un nivel óptimo que se mantiene durante largo tiempo. No es de extrañar que los detalles de la indicación terapéutica puedan diferir netamente en el caso de alérgenos tan distintos como un polen y el polvo de habitación; el primero presente en la atmósfera en determinado período del año (exposición estacional) y sometido a múltiples influencias meteorológicas, el segundo, de origen doméstico, se encuentra permanentemente en el aire, en variada concentración que puede ser influida por diversas medidas de ejecución fácil.

Cuando el método de polenterapia empleado es el coestacional (principalmente en el caso de elegir la vía intradérmica) no hay mayor inconveniente en reunir en un mismo extracto uno o más pólenes y los demás inhalantes, lo que resulta cómodo; pero aún entonces, si hay dificultades en la conducción del tratamiento o si, los resultados no son satisfactorios, conviene recurrir a los extractos separados en la forma antes mencionada.

Técnica y detalles prácticos importantes en la ejecución del tratamiento

Los extractos son habitualmente envasados en pequeños frascos de tapón pinchable (“viáls”), que deben ser conservados a baja temperatura y usados en los primeros meses a partir de su preparación; el líquido usado como disolvente de los principios activos es una solución salina isotónica y no irritante. Las etiquetas de los frascos estarán redactadas en forma inequívoca y se conservarán en perfecto estado. Debe prestarse gran atención a la lectura y el cálculo de las diluciones y de los volúmenes utilizados; un error en estos aspectos cuantitativos puede ser de consecuencias serias.

Conviene usar jeringas apropiadas para la medición de pequeños volúmenes (jeringas de alergia, de tuberculina o de insulina) y estar familiarizado con el particular tipo de graduación de la jeringa usada. Las agujas deben ser de calibre delgado, alrededor de 0,4 mm. de diámetro (calibre “26” o “27”), cortas (de 1 a 2 cm.), firmes y de material no oxidable.

La piel se limpia con alcohol o con mezcla de alcohol y éter. Se usan las vías subcutáneas e intradérmica, según los casos y

las preferencias personales del médico (la vía intramuscular es inconveniente y la intravenosa, aunque fué empleada por LICHTENSTEIN, comporta según consenso general de los alergistas, graves peligros y debe ser proscripta en absoluto).

Las inyecciones subcutáneas se dan bajo la piel de la cara externa del brazo (más raramente en muslo, etc.), bastante superficialmente, a una altura tal que permita colocar un lazo clásico o un brazalete más hacia la raíz del miembro en caso de necesidad, alternando de lado en las sucesivas inyecciones. Una vez introducida la aguja, se la retira levemente y se aspira con suavidad; si entra sangre en la jeringa se cambiará de lugar. Si no viene sangre, se inyecta parte de la cantidad y se vuelve a aspirar; en raros casos puede aspirarse sangre recién en este momento, lo que será motivo suficiente para inyectar el resto de la cantidad, después de un período prudencial de observación (si se percibiese algún efecto general, no inyectar más) en otro lugar. El volumen inyectado es variable, de 0,05 c.c. a 1 c.c. por lo general. Conviene evitar la administración de un volumen pequeño de una solución concentrada.

El sitio inyectado no debe ser masajeadó.

Algunos clínicos recomiendan mezclar en la jeringa el extracto polínico con una pequeña cantidad de solución de adrenalina al milésimo; se enlentece así la velocidad de absorción (“torniquete químico” local) y los efectos generales de la adrenalina se oponen desde un principio a cualquier efecto “sistémico” que pudiese aparecer. La utilidad de este recurso es probablemente mayor en el tratamiento coestacional subcutáneo que en el caso de otras tácticas de polenterapia. Hay quienes lo usan en todas las formas de polenterapia subcutánea (pre-estacional, perenne, coestacional) y aún se ha propuesto combinarlo con la colocación sistemática de un lazo elástico en la raíz del miembro. Esto último impresiona mal al enfermo y lo intranquiliza; creemos, por lo tanto, que la aplicación del torniquete debe reservarse para los raros casos en que es necesaria. En cuanto a la utilización anticipada y sistemática de la adrenalina podría presentar el inconveniente de ocultar el momento en que la dosificación creciente empieza a exceder el límite de la tolerancia del sujeto. A pesar de esto, nos parece que la mezcla del extracto con adrenalina es de gran utilidad en muchos casos.

La dosis de adrenalina al milésimo utilizada habitualmente con dicho fin es pequeña, de 0,2 cc. a 0,3 cc. La mezcla es realizada inmediatamente antes de inyectar; conviene cargar la adrenalina primero, lo que — entre otras ventajas — facilita la lectura del volumen de extracto polínico aspirado posteriormente en la jeringa. La esterilización de jeringa y aguja debe ser cuidadosa; asimismo lo serán las maniobras realizadas para cargar el extracto, pues la infección de éste puede ocasionar su rápida deterioración y pérdida de actividad, lo que prepara el camino para que sobrevenga un brusco e imprevisto aumento de dosis al pasar a un frasco nuevo. Por esta y otras razones debe procederse siempre con prudencia al *cambiar de concentración del extracto* o simplemente al cambiar de un frasco a otro cuya concentración se pretende idéntica.

Por *vía intradérmica* se inyectan volúmenes pequeños, habitualmente entre 0,01 c.c. y 0,05 c.c. (alguna vez algo más) por cada habón realizado, no conviniendo inyectar más de 0,15 a 0,20 c.c., en total, por sesión. *No se debe mezclar adrenalina* al extracto, pues la intensa isquemia podría llevar a la mortificación de la zona de piel correspondiente.

Por cualquiera de las dos vías mencionadas, cuando hay alguna sospecha de intensa hipersensibilidad del paciente, o cuando inyecciones previas han provocado reacciones generales, debe procederse con *extrema prudencia*; podrá suspenderse la inyección, o reducir grandemente la dosis o proceder de alguna otra manera que esté respaldada por un juicio atento y criterioso de la situación.

Debe procederse también con cierto cuidado en los casos de sujetos muy nerviosos o con estado general momentáneamente anómalo o precario: período menstrual, fatiga, falta de sueño, debilidad, embarazo, etc.

Un sujeto inyectado en el que hay razones para temer alguna forma de reacción general debe ser mantenido en observación durante media hora, como mínimo, después de la inyección.

Se tendrá siempre a mano cantidad suficiente de solución inyectable de adrenalina al milésimo. Las reacciones generales peligrosas por su violencia se inician antes de transcurrida media hora después de la inyección y evolucionan con gran rapidez, lo que exige tratarlas con la máxima precocidad y sin la más pequeña pérdida de tiempo (Cap. XV).

Si por algún motivo el enfermo ha interrumpido el tratamiento durante muchos días o durante varias semanas, debe

pensarse en la posibilidad de que haya perdido parte de la tolerancia adquirida; en consecuencia se recomenzará por una dosis débil, menor en un 20 %, 50 %, 80 %, etc., — según los casos — que la última dosis bien tolerada. Como orientación puede decirse que después de 4 semanas de abandono del tratamiento se administrará aproximadamente la mitad de la dosis anterior, si ésta fué bien tolerada.

II) Tratamiento no específico de la polinosis

Comprende una serie de medidas terapéuticas destinadas a aliviar los síntomas (terapéutica sintomática), o a calmar la irritabilidad nasal y general del sujeto, tratando de normalizar todos sus desequilibrios orgánicos y de atenuar los reflejos de la mucosa.

Tales recursos serán completados con algunas *medidas higiénicas* de orden general, y en algunos casos se podrá recurrir además a cierta clase de medicación de variado tipo y cuyo mecanismo de acción suele ser poco o nada conocido; aún la pretendida eficacia de la mayor parte de estos agentes no es aceptada por las autoridades de más prestigio (nos referimos, por ej., a las sales de potasio, la asociación de ácido nítrico y clorhídrico⁴, la “metabolina” del bacilo coli, etc., que han caído casi en completo desuso; las sales de calcio, en cambio, se siguen usando, aunque la real utilidad de esta medicación es muy dudosa).

El tratamiento no específico puede prestar utilidad en determinadas circunstancias:

- a) cuando el enfermo se presenta por primera vez y con síntomas intensos (*tratamiento de la crisis*);
- b) durante el tratamiento específico, como *medicación paliativa* coadyuvante;
- c) cuando el tratamiento específico fracasa parcial o totalmente;
- d) cuando no se puede poner en práctica el tratamiento específico correspondiente. Esto sucede cuando no se logra identificar el o los alérgenos causales de los trastornos, o por otras razones.

Los medios terapéuticos mencionados son, por su naturaleza, aplicables a todas las rinopatías alérgicas.

Medicación sintomática (local y general).

Existen a disposición del médico numerosas drogas vasoconstrictoras (perteneciendo en su mayor parte al grupo farmacológico de los simpático - miméticos), que al reducir la tumefacción de la mucosa restablecen la respiración nasal y la comunicación de las fosas con las cavidades accesorias, evitando así la retención de secreciones en estas últimas.

El alivio subjetivo obtenido puede ser muy marcado y es especialmente valiosa la corrección del insomnio cuando existe, pero la mejoría es transitoria y a las pocas horas los síntomas pueden reinstalarse tan intensos como antes o más aún.

Adrenalina. Su acción local es de corta duración y presenta inconvenientes: paraliza la actividad ciliar y es seguida por congestión reaccional secundaria. En aplicación local es poco usada.

En *inyección subcutánea* (solución acuosa al 1 ‰) puede ser útil a dosis pequeñas (0,2 c.c. a 0,5 c.c.). En los casos en que hay síntomas asmáticos asociados recomendamos la inyección fraccionada de adrenalina, a la manera de Hurst (cap. XI).

La *suspensión en aceite vegetal* (de maní, de sésamo, etc.) al 2 ‰, en inyección subcutánea o intramuscular, ha sido utilizada con éxito; se recomiendan dosis débiles, menores que las indicadas en los casos de asma, en general 0,3 c.c. (0,6 mg.). Es aconsejable no inyectar más de 0,5 c.c. (1 mg.) y excepcionalmente se alcanzará la dosis de 1 c.c. (2 mg.).

Conviene tomar ciertas precauciones: usar agujas de pequeño calibre, por ej. de $\frac{5}{30}$ de mm. de diámetro (lo que disminuye el riesgo de inyectar en el interior de un pequeño vaso puncionado o roto accidentalmente); la jeringa y la aguja utilizada deben estar bien secas; agitar debidamente la ampolla; cerciorarse, antes de inyectar, de que la punta de la aguja no se encuentra en el interior de un vaso (aspirar suavemente); la dosis inicial será reducida, por ej. 0,2 c.c.; se evitará inyectar "adrenalina oleosa" en los casos de asma cardíaca, coronaritis, cardiopatía descompensada, hipertensión arterial, enfermos de edad avanzada, etc.

De esta manera el médico se pondrá a cubierto de posibles efectos nocivos que podrían ser severos y graves (³⁹; ^{110 bis}; ¹⁰⁹); sin embargo, debe recordarse cuán variable y poco previsible es la velocidad de absorción de un medicamento suspendido en aceite. Ello explica (¹⁶³) los accidentes que en algunos casos

pueden presentarse aun cuando se hayan tomado todas las precauciones: estados de opresión angustiosa, con intensa debilidad general y cefalea, nerviosidad, palpitaciones, náuseas y vómitos, sudoración, escalofríos, disnea, cianosis.

También suelen sobrevenir accidentes de otra naturaleza y de carácter generalmente local, que son debidos al vehículo aceitoso (aceite de maní principalmente); cuando alcanzan cierta intensidad debe abandonarse este tipo de medicación, o recurrir a un preparado con diferente vehículo oleoso.

En nuestra práctica hemos observado un molesto accidente adrenalínico (sensación de mareo, nerviosidad y ligero temblor) seguidos de muy intensa cefalea y ligera cianosis) y varias veces molestias locales atribuibles al aceite de maní.

EFEDRINA. — Su acción es más prolongada que la de la adrenalina y no es seguida de congestión reaccional apreciable. Es activa por boca y puede administrarse a la dosis de 25 a 50 mg. por vez (por vía oral).

Produce irritación local (muy atenuada en las soluciones isotónicas) y posee, a diferencia de la adrenalina, una neta acción excitante sobre el sistema nervioso central (corteza y centros subcorticales) que justifica la conocida asociación con los barbitúricos. Este tipo de asociación medicamentosa es de utilidad máxima cuando se indica efedrina por vía oral a sujetos insomnes, nerviosos, ansiosos, etc.

En las formas hiperestésicas puras, con poca o ninguna obstrucción nasal y en las que los estornudos constituyen el síntoma predominante o casi único del cuadro clínico, poco beneficio debe esperarse de esta droga.

Se le usa localmente y por vía oral; en el primer caso bajo la forma de gotas o pulverizaciones nasales con una solución acuosa o aceitosa (al 1 % en general), o de jaleas (también al 1 %); en el segundo, en comprimidos, cápsulas o "púlvulas" (de 25 mg. o de 50 mg. c/u.) a veces en asociación con otros medicamentos (aminofilina, seconal, amital, etc.). Las sales utilizadas son el clorhidrato y el sulfato.

Gotas y pulverizaciones. En general se prefieren las soluciones acuosas isotónicas (con glucosa o/y cloruro de sodio) a las aceitosas, pues estas obstaculizan la actividad ciliar (págs.

421 y 456) y en caso de penetrar en cantidad importante (medicación repetida y prolongada) a las vías respiratorias inferiores, pueden producir inflamación del pulmón (bronquiolitis catarral descamativa y alveolitis por cuerpo extraño aceitoso).

Si se emplean instilaciones, el paciente debe adoptar una posición adecuada que permita que el medicamento entre en contacto con la mucosa de los meatos, evitando el escape hacia la rinofaringe.

1) Sea la posición de PROETZ^{100a} (figura 3), se instilarán de 6 a 8 gotas en cada narina, permaneciendo en la posición adoptada por lo menos medio minuto, mientras se ejecutan inspi-

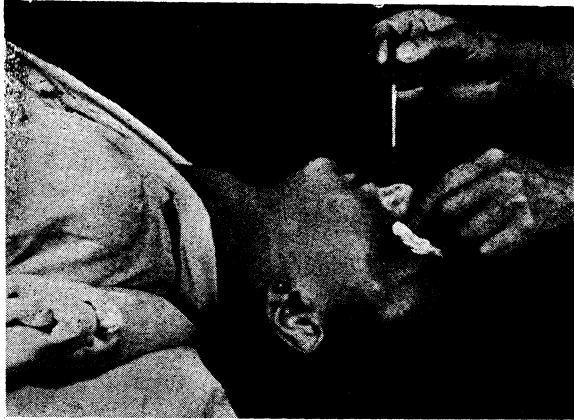


Fig. 3. — Posición de Proetz. El paciente es colocado en decúbito dorsal con la cabeza fuera del borde de la mesa o de la cama, de tal manera que el meato auditivo externo y el mentón queden en el mismo plano vertical.

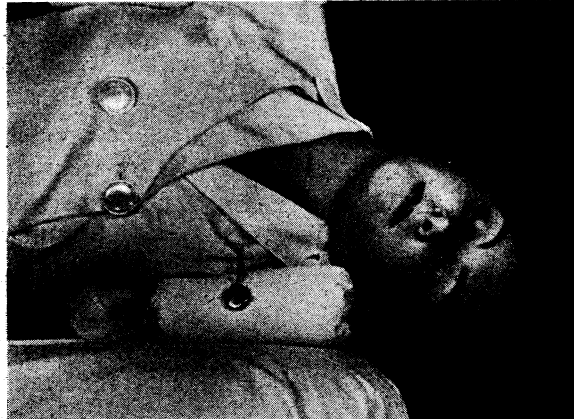


Fig. 4. — Posición decúbito-lateral de Parkinson.

raciones alternativas por cada fosa nasal comprimiendo con el dedo la narina opuesta;

2) Sea el decúbito lateral con la cabeza baja (posición de PARKINSON¹⁴¹ (figura 4), se instilan quince o veinte gotas en la fosa nasal inferior; el sujeto permanecerá 3 ó 4 minutos en la misma posición, mientras ejecuta ligeros movimientos de rotación de la cabeza

hacia atrás y hacia adelante, lo que permite que el medicamento alcance todos los ostia. Antes de cambiar de lado para tratar la otra fosa nasal, conviene que el paciente se mantenga durante algunos minutos en posición

intermedia, con la cara hacia abajo, para que el exceso de medicamento afluya hacia el exterior.

Esta operación se repite dos, tres o cuatro veces por día.

Creemos muy eficaz colocar primero el enfermo en la posición arriba mencionada de Proetz, y luego hacerlo pasar a la posición aconsejada posteriormente por dicho autor tendiente a favorecer el acceso de la sustancia instilada a los senos anteriores; para esto se recomienda al paciente que



después de permanecer medio minuto o más en decúbito dorsal, pase bruscamente al decúbito ventral, con la cabeza algo flexionada. (fig. 5).

Fig. 5 — Segunda posición de Proetz.

Las *pulverizaciones* deben realizarse con aparatos que permitan obtener una dispersión muy fina del líquido (“nebulización”); se repiten

varias veces en la misma sesión, adoptando en los intervalos una posición que favorezca la correcta difusión del medicamento, según se ha indicado más arriba.

Para la *administración oral* de efedrina se utilizan los comprimidos cápsulas o púlvulas mencionados, rara vez soluciones o jarabes. La dosis habitual por vez es de 25 mg., que puede repetirse en el día. Conviene evitar la ingestión demasiado frecuente de la droga, lo que debilita la acción farmacológica útil, favorece la producción de síntomas molestos y lleva a veces a la intolerancia al medicamento. (El abuso de la medicación local presenta inconvenientes similares).

Los *efectos tóxicos* se manifiestan por palpitaciones, náuseas, sed, sudoración, nerviosidad e insomnio, polaquiuria y sobre todo disuria (atribuida ésta al espasmo del esfínter vesical) con o sin retención de orina consecutiva. No es aconsejable la administración oral de efedrina a pacientes afectados de hipertrofia prostática.

La tolerancia individual varía entre límites amplios. La to-

lerancia local también debe ser tenida en cuenta en algunos casos: suelen observarse casos de hipersensibilidad local de contacto frente a la efedrina, principalmente consecutiva al uso oftálmico (dermatitis alérgica de contacto localizada en los párpados). El uso nasal suele ser seguido de molestas sensaciones de ardor, prurito, etc.; en raros casos en sujetos que se han vuelto hipersensibles a la efedrina, se suceden variadas manifestaciones a distancia: cefalea alérgica (²¹⁹) dermatitis del pene (¹⁰³), etc.

Debe recordarse que algunos casos de intolerancia no son atribuibles a la efedrina sino a algunos de los medicamentos que se asocian: barbitúricos en primer término, bacteriostáticos y antisépticos, antipiréticos-analgésicos, etc.,

Cuando un paciente ha de ser sometido a las pruebas cutáneas de diagnóstico alérgico, no se le debe administrar efedrina al interior en las 24 horas precedentes.

Las *contraindicaciones* más importantes de la efedrina son: hipertensión, cardiopatías descompensadas, coronaritis, hipertiroidismo, hipertrofia prostática e hipersensibilidad específica a la droga. Tampoco debe administrarse a las personas que están bajo tratamiento digitálico.

Es de uso frecuente en la actualidad la asociación de la efedrina (o de la desoxiefedrina) con sulfamidados.

Efedrina racémica (racefedrina, “efetonina”): *Pseudoefedrina* (isómero óptico de la efedrina); *desoxiefedrina*. No presentan diferencias esenciales de acción con la efedrina.

Propadrina. Anfetamina (“bencedrina”). *Neosinefrina*.

Estos agentes farmacológicos, de constitución química y acción farmacológica muy similares a las de la adrenalina y efedrina, y menos usados que ésta, tienen su principal indicación en aquellos casos en que la efedrina no es bien tolerada.

Propadrina. Se usa como la efedrina y en dosis similares. Presenta menor tendencia a producir estimulación central. En el uso nasal, la acción paliativa es algo más inconstante que la de la efedrina.

A pesar del muy estrecho parentesco químico de estas dos drogas, existen casos de hipersensibilidad a una de ellas con buena tolerancia a la otra.

Anfetamina. Es muy característica su acción excitante de los centros corticales. Como agente vasoconstrictor local se le usa en inhalación (tubos inhaladores de 25 centigramos cada uno): la anfetamina base y su carbonato — que se forma espontáneamente cuando aquella es expuesta al aire — son volátiles.

Se inhala aspirando una o dos veces por cada narina, lo que puede ser repetido 4 a 6 veces en el día; la acción favorable es efímera y puede acompañarse de efectos generales inconvenientes (inquietud, insomnio, aumento de la presión arterial).

Existen casos de hipersensibilidad.

Debe advertirse debidamente al paciente contra los peligros e inconvenientes del abuso de este cómodo tipo de medicación.

Neosinefrina. Muy parecida en constitución química y acción farmacológica a la adrenalina, de la que se distingue sobre todo por su mayor estabilidad y acción más prolongada.

Se usa la solución al 2,5 ‰ (o sea: $\frac{1}{4}$ ‰), en instilación o pulverización.

2-Amino-heptano. Se usa el sulfato (“Tuamina”), al 1 ‰ en medio isotónico, en instilación o pulverización.

La acción local es intensa y prolongada, no afecta el movimiento ciliar y no se acompaña de efectos generales.

2-Naftil, l-metil-imidazolina (“Privina”). Se usa el clorhidrato, en solución acuosa al 1 ‰, en instilación (cuatro a seis gotas en cada narina; puede repetirse dos a tres veces al día). El efecto vasoconstrictor es intenso y duradero (varias horas); no afecta la actividad ciliar.

La solución empleada tiene un pH. de 6,2; cuando es instilada en las fosas nasales del paciente, normaliza el pH. de las secreciones, que está desviado hacia el lado alcalino (87).

FEINBERG (88^a) ha señalado que después del uso prolongado, algunos pacientes presentan tendencia a desarrollar congestión reaccional secundaria.

La tolerancia local es muy buena; no se producen efectos generales inconvenientes.

Medidas no específicas que pretenden modificar el terreno, disminuyendo la reactividad en forma general. — Estos recursos terapéuticos constituyen un grupo muy heterogéneo. El mecanis-

mo de acción y la indicación precisa de la mayor parte de los medicamentos de este grupo, no han podido ser definidos en forma clara y lógica; acerca de su eficacia existen las opiniones más encontradas. Su uso es, las más de las veces, materia de empirismo, de tradición terapéutica o de simples preferencias personales.

La autohemoterapia, la autoseroterapia y la autohemolisoterapia (por vía intradérmica o intravenosa); el tratamiento con peptona, proteosa urinaria, tuberculina, vacuna tifoide, colivacuna y otras vacunas; las sales de calcio, la dieta cetógena, diversos productos endocrinos y vitamínicos; la histamina, la histaminasa, el veneno de abeja, etc., entran en este grupo.

Un cambio oportuno de ambiente, y eventualmente de clima, que comporte el retorno a una vida sencilla y ordenada, exenta de fatiga, preocupaciones y tensión espiritual, con nuevos atractivos y orientaciones, es en ciertos casos, a nuestro juicio, más valioso que todos los recursos precedentemente mencionados; suele lograrse así una marcada disminución de la reactividad, que se exterioriza por notables aumentos de tolerancia a los mismos grados de exposición.

Modificación del "terreno local". — Con el fin de provocar una modificación de la pituitaria, que la vuelva menos excitable, se han utilizado los siguientes medios físicos y químicos: galvanocauterización, electrocoagulación y alcoholización de los cornetes; alcoholización del nervio nasal interno y del ganglio esfenopalatino; inyecciones esclerosantes, cauterizaciones químicas (con ácido tricloroacético, fenol, nitrato de plata, ácido crómico y solución de Bonain); iontoforesis con sales diversas, radiaciones, etc.

Todos estos procedimientos son empíricos y sin indicaciones precisas; algunos son de aplicación muy molesta para el paciente y no exentos de peligro. Si bien pueden provocar mejorías transitorias y aun curaciones en casos de rinitis hiperestésicas de etiología no alérgica, constituye un error aplicarlos sistemáticamente y más todavía en casos de rinitis típicamente alérgicas, en las cuales, la experiencia de los últimos años ha probado que, el tratamiento específico bien aplicado, da resultados muy superiores.

Sumario

La frecuencia de las manifestaciones alérgicas nasosinusales se debe en parte al importante papel que desempeñan las fosas nasales y sus anexos en la protección del resto (del árbol respiratorio y del organismo en general.

La mucosa nasosinusal dispone de elementos defensivos numerosos y eficaces; su particular estructura (epitelio ciliado, riqueza de elementos vasculares y nerviosos) está admirablemente adaptada a sus funciones.

La unidad anatómica y fisiológica de la mucosa nasosinusal condiciona la estrecha asociación de sus reacciones patológicas.

Entre los alérgenos responsables, corresponde la mayor frecuencia al grupo de los inhalantes; pero no es rara la intervención de los alérgenos ingestantes (alimentos, drogas) y de los endógenos (principalmente los procedentes de un foco infeccioso).

Como manifestaciones clínicas frecuentes en nuestro medio se describen los corizas no polínicos y mixtos, la poliposis nasal y las sinusopatías alérgicas; el coriza de origen exclusivamente polínico (polinosis nasal) es poco frecuente en nuestro país.

Junto a las manifestaciones típicas de la alergia nasal, se describen las formas frustras, monosintomáticas o atípicas, frecuentemente “subclínicas”, que constituyen la “alergia nasal menor”.

Se destacan los más importantes elementos del diagnóstico y se precisan las indicaciones y maneras de realizar el tratamiento, específico y no específico.

El tratamiento de las rinosinusopatías alérgicas debe ser integral, es decir, debe atender a todos los factores que puedan contribuir al desequilibrio alérgico.

El tratamiento por las sustancias activas del polen constituye la polenterapia. Se analizan varios problemas que hay que resol-

ver en la práctica: elección de los pólenes, tipos de extractos a utilizar, vías de administración, medida y forma de expresar la actividad polínica, dosis iniciales, progresión de las dosis, intervalos, tácticas de administración, técnica del tratamiento y diversas cuestiones prácticas de importancia en la ejecución del mismo.

El tratamiento no específico comprende diversas medidas: sintomáticas y paliativas, higiénicas, etc., que son expuestas someramente.

En las polinosis puras, los resultados del tratamiento específico desensibilizante o inmunizante (polenterapia), son habitualmente brillantes; también son excelentes los resultados de las medidas de eliminación cuando el papel etiológico fundamental corresponde a ingestantes que han podido ser individualizados. Pueden obtenerse resultados muy satisfactorios en las formas que responden a una etiología múltiple. Hay un pequeño porcentaje de casos que, inexplicablemente y contra todas las previsiones, obtienen poco o ningún beneficio con el tratamiento específico aparentemente bien indicado y conducido.

En la mayor parte de los casos en que se ha obtenido resultado satisfactorio con el tratamiento desensibilizante, las manifestaciones clínicas tienden a reaparecer un cierto tiempo después que aquél ha sido suspendido, por otra parte, en el período en que el sujeto se encuentra completamente libre de síntomas, basta que la exposición al alérgeno ofensivo (inhalante) se intensifique suficientemente para que los síntomas reaparezcan; dado que, además, el tratamiento no ejerce apreciable influencia sobre las características constitucionales anómalas (terreno) que predisponen a desarrollar trastornos alérgicos, debe aceptarse que la "curación clínica" lograda con el tratamiento desensibilizante, es — por varios conceptos — solamente relativa. Los conocimientos actuales respecto de la naturaleza íntima de la predisposición alérgica de origen hereditario son muy limitados; un avance en este sentido permitirá, probablemente, obtener resultados terapéuticos superiores a los actuales.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) ADLERSBERG (D.) y FORSCHNER (L.). — Ueber den Zusammenhang der Rhinopathia vasomotoria mit Verdauungsstörungen. Weitere Beiträge nebst Bemerkungen zur Rhinopathia vasomotoria innersekretorischen Ursprungs. Med. Klin., 1932, **28**: 779-783.
- 2) BACIGALUPPI (E. E.). — Alergia nasal. Anafilaxia y Alergia. Edic. "El Ateneo" Buenos Aires, 1941.
- 3) BARRIOLHET (J.). — Importancia y valor de la sinusopatía en el diagnóstico e indicación operatoria. Rev. Argent. de Oto-Rino-Laring., 1942, **10**: 443 - 445.
- 4) BECKMAN (H.). — Allergy Considered as a Special Type of Alkalosis. J. Allergy, 1930, **1**: 496 - 500.
- 5) BERGARA (C.) y BERGARA (R.). — Patogenia de la rinitis espasmódica y de la hidrorrea nasal. Tratamiento. Rev. Argent. de Oto-Rino-Laring., 1932, **5**: 402 - 420.
- 6) BERNSTEIN (T. B.) y FEINBERG (S. M.). — Oral Ragweed Pollen Therapy. Clinical Results of Experiments on Gastro-intestinal Absorption. Arch. Int. Med., 1938, **62**: 297 - 304.
- 7) BILLARD (G.). — L'Anafilaxie dans la fièvre des foins, l'urticaire et l'asthme. Gazet. des Hôp., 1910, **83**: 899 - 901.
- 8) BLACK (J. H.). — The oral administration of ragweed pollen. J. Allergy, 1939, **10**: 156 - 158.
- 9) BLACKLEY (C. H.). — Experimental Researche on the Causes and Nature of Catarrhus Aestivus (Hay Fever). London, 1873, citado por Hansel⁹.
- 10) BLACKLEY (C. H.). — Hay Fever, Its Causes, Treatment and Effective Prevention. Baillière, Tindall & Cox, London, 1880. Cit. por Hansel⁹.
- 11) BLANC VIVANCO (H. R.). — Relaciones clínicas y climatológicas de las polinosis. Tesis. Tall. "El Chileno". Santiago de Chile, 1942.
- 12) BLATT (M. L.), FISHER (S.) y VAN GELDER (D. W.). — Intradermal immunization. Diphterie. Am. J. Dis. Child., 1941, **62**: 757 - 764.
- 14) BLOOM (B.). — The use of potassium salts in hay fever; preliminary report. J.A.M.A., 1938, **111**: 2281 - 2283.
- 15) BOLING (L. R.). — Regeneration of the Nasal Mucosa. Arch. Otolaryng., 1935, **22**: 689 - 724.
- 16) BONNIER (P.). — Défense Organique et Centres Nerveux. E. Flammarion, Paris, 1914, pág. 86.
- 17) BOUZAT (L. G.). — Contribución al estudio de la fiebre de heno en la ciudad de Bahía Blanca. Prensa Méd. Argent., 1937, **24**: 1359 - 1363.
- 18) BOUZAT (L. G.). — Polen aéreo. Contribución a su estudio en la ciudad de Bahía Blanca. Prensa Méd. Argent., 1937, **24**: 1927 - 1933.
- 19) BOZZOLA (J. A.). — Polinosis (fiebre de heno). Semana Méd. (Bs. As.), 1935, **42**: 845 - 847.
- 20) BOZZOLA (J. A.). — Contribución al estudio de la flora anemófila argentina. Semana Méd. (Bs. As.), 1937, **44**: 1196 - 1201.
- 21) BOZZOLA (J. A.). — Polinosis. El problema de la "Hay Fever" en los Estados Unidos. Consideraciones generales. Semana Médica (Bs. As.), 1936, **39**: 839.
- 22) BOZZOLA (J. A.). — Alergia Polínica. Tesis Universidad Nacional de Bs. As. Facultad de Ciencias Méd., 1940, p. 177.
- 23) BOZZOLA (J. A.), BACIGALUPPI (E. E.) y PARODI (L. R.). — Patergia al plátano. Semana Méd. (Bs. As.), 1940, **47**: 1215 - 1218.
- 24) BROWN (G. T.). — Eosinophilia in Asthma, Hay Fever and Allied Conditions. J. Lab & Clin. Med., 1927, **12**: 1145 - 1148.
- 25) BRUNNER (H.). — Nasal Glands. Arch. Otolaryng., 1942, **35**: 183 - 209.
- 26) CAHN - BRONNER (C. E.). — The Presence and Action of Lysozyme in the Nasal Mucosa. Ann. Otol. Rhin. & Laryng., 1942, **51**: 250 - 252.
- 27) CAMPBELL (P. A.). — Aeroinusitis. Arch. Otolaryng., 1942, **35**: 107 - 114.
- 28) CARINI (A.). — Existe a febre de feno no Brasil? Rev. Med. de São Paulo, 1908, **11**: 23 - 26.
- 29) CARRATALA (R. C.). — El polen activo o tóxico de las plantas anemófilas de la Capital Federal. Tratamiento de su acción. Semana Méd. (Bs. As.), 1933, **2**: 875 - 879.
- 30) CARRON (R. F.) y MALVAREZ (H. E.). — Polinosis por tala, reacciones sistémicas y constitucionales. Prensa Méd. Argent., 1941, **28**: 1114 - 1116.
- 31) CARSON (L. D.). — Otolaryngologic problems occurring in fliers. (J.A.M.A., 1942, **129**: 4 - 9.
- 32) CASTERAN (E.) y GALLINO (J.). — Las ametropías en la patogenia de algunas rinitis vasomotrices. An. Oto-Rino-Laring. d. Uruguay, 1939, **9**: 97 - 101.
- 33) CASTEX (M. R.). — Infección focal. La infección de los senos paranasales. Prensa Méd. Argent., 1931, **17**: 1141/1189 - 1229.

- 34) CASTEX (M. R.), RUIZ MORENO (G.) y SOLARI (M. A.). — Segunda contribución al estudio de la flora alergógena de la República Argentina. Polen aéreo de la región de Bahía Blanca. Prensa Méd. Argent., 1940, 27: 2399-2400.
- 35) CASTEX (M. R.), RUIZ MORENO (G.) y SOLARI (M. A.). — Sensibilización a pólenes en la ciudad de Buenos Aires. An. Inst. Inv. Fis. Apl. Pat. Hum., 1941, 2: 153-156.
- 36) COCA (A. F.), WALZER (M.) y THOMMEN (A. A.). — Asthma and Hay Fever in Theory and Practice. C. C. Thomas, Springfield, Illinois, 1931.
- 37) COHEN (A. L.). — Allergy and its Relationship to Sinusitis and Allied Nasal Conditions. Arch. Otolaryng. 1935, 21: 265-271.
- 38) COHEN (H. E.) y WATESTONE (M. L.). — Epinephrine hypersensitivity; report of two cases. J. Allergy, 1940, 11: 393-397.
- 39) COHN (J.). — Unusual reaction to slow epinephrine. J. Allergy, 1939, 10: 459-461.
- 40) COLMES (A.). — The management of pretreated (Ragweed) pollen patients during the active season. J. Allergy, 1944, 14: 393-395.
- 41) COOKE (R. A.). — Studies in Specific Hypersensitiveness. IV. New Etiologic Factors in Bronchial Asthma. J. Immunol., 1922, 7: 147-162, cit. por Hansel²⁴.
- 42) COOKE (R. A.). — Infective Asthma: Indication of its Allergic Nature. Am. J. Med. Sc., 1932, 183: 309-317.
- 43) COOKE (R. A.) y VANDER VEER (A.) Jr. — Human Sensitization. J. Immunol., 1916, 1: 201-305.
- 44) COOKE (R. A.), VANDER VEER (A.) Jr. y BARNARD (J. H.). — Treatment of Hay Fever Standardized Pollen Extract, Based on the New Unit of Protein Nitrogen. J. Allergy, 1933, 4: 163-168.
- 45) COWIE (D. M.) y JIMENEZ (B.). — Cytologic examination of nasal smears of sensitized and non sensitized persons with nasal symptoms with special reference to eosinophil count and to simultaneous blood counts. Arch. Int. Med., 1936, 57: 85-93.
- 46) CROWE (H. W.). — Pathogen Selective Culture and its Bearing on the Classification and Aetiology of Chronic Rheumatic Disease in Charterhouse Rheumatism Clinic. Original Papers I, pág. 3, Oxford University Press, London: Humphrey Milford, 1937.
- 47) CROWE (S. J.), FISHER (A. M.), WARD (A. T. Jr.) y FOLEY (M. K.). — Penicillin and Tyrothricin in Otolaryngology, Based on a Bacteriological and Clinical Study of 118 Patients, Ann. Otol. Rhin. & Laryng. 1943, 52: 541-573.
- 48) CRUCIANI (J. A.). — Asma y síndromes alérgicos. Su teoría y su práctica. Edit. "El Ateneo", Buenos Aires, 1941.
- 49) CHAVANE (L.). — Sécrétion nasale et glandes endocrines. Ann d'Oto-Laryng., 1937, 5: 401-425.
- 50) DEAN (L. W.). — Nasal Sinus Infection in Children. J.A.M.A., 1929, 93: 838-841.
- 51) DEAN (L. W.), LINTON (L. D.) y LINTON (C. S.). — An intramucosal test for hypersensitivity in allergic rhinitis. Ann. Otol. Rhin. & Laryng., 1935, 44: 317-326.
- 52) DE LIMA (E.). — Variante de la méthode de Proetz. Ann. d'Oto-Laryng., 1938, 10: 929-939.
- 53) DE LIMA (E.) y PENNA (M.). — Etmoidosfenoidectomia transmaxilar. Rev. Oto-Laring. de São Paulo, 1936, 4: 965-993.
- 54) DELMAS (M. J.). — La sensibilité nasale et ses troubles. (En: Terracol (F.). "Les Maladies des Fosses Nasales", Masson & Cie. Paris, 1936, pág. 74).
- 55) DENEGRI (J.). — Las infecciones del seno maxilar y su tratamiento. Actas del primer Congreso Sud-Americano de Otorrinolaring., 1940, 1: 41-103.
- 56) DE STIO (D. S.). — Pansinus Operations for Asthma. Arch. Otolaryng. 1936, 24: 606-611.
- 57) DIAS DA COSTA (P.). — Rinite alérgica em medicina de aviação. Separata de "O Hospital" (Agosto de 1944).
- 58) DIAZ CARRASCO (E.). — Diagnóstico y terapéutica específica de los cuadros clínicos de alergia respiratoria. Tall. "La Nación", Santiago de Chile, 1938.
- 59) DORWART (F. G.). — Slow Epinephrine. An Experience. J.A.M.A., 1940, 114: 647-648.
- 60) DUKE (W. W.). — Allergy, Asthma, Hay Fever, Urticaria and Allied Manifestations of Reaction. (2nd. edit.). C. V. Mosby, St. Louis, 1926. a) p. 209; b) p. 227.
- 61) DUKE (W. W.). — Deformity of the Face caused by nasal allergy in childhood. Arch. Otolaryng., 1930, 12: 493-498.
- 62) DUMM (J. F.) y ZARATE (Q.). — La Artemisia Verlotorum Lamott como factor de polinosis en la ciudad de La Plata. Rv. Asoc. Méd. Argent., 1944, 58: 590-593.
- 63) DUNBAR (W. P.). — Zur Ursache und Specifischen Heilung des Heufiebers. München, 1903. Cit. por Hansel²⁴.
- 64) EAGLE (W. W.). — Bacterial Allergy: Otolaryngological Aspects. South Med. J., 1942, 35: 908-912.

- 65) EGGSTON (A. A.). — The Pathology of Chronic Sinusitis. Arch. Otolaryng., 1930, 12: 561-584.
- 66) EMERSON (F. P.). — Varying Symptomatology of Chronic Maxillary Sinusitis, depending on pathology present. Ann. Otol. Rhin. & Laryng. 1927, 36: 947-965.
- 67) FABRICANT (N. B.). — Significance of the pH. of Nasal Secretion in Situ. Arch. Otolaryng., 1941, 34: 150-163.
- 68) FEINBERG (S. M.). — Allergy in Practice. The Year Book. Publishers Inc. Chicago, 1944. a) p. 581; b) p. 415; c) p. 642; d) p. 502.
- 69) FEINBERG (S. M.), FORAN (F. L.), LICHTENSTEIN (M. R.), PADNOS (E.), RAPPAPORT (B. Z.), SHELDON (J.) y ZELLER (M.). — Oral pollen therapy in ragweed pollinosis: a cooperative study. J.A.M.A., 1940, 115: 23-29.
- 70) FISHER (S.) y VAN GELDER (D. W.). — Intradermal immunization. Scarlet fever. Am. J. Dis. Child., 1941, 61: 88-98.
- 71) FORMAN (J.). — Contact Allergic Coryza. Arch. Otolaryng. 1934, 19: 367-369.
- 71 bis) FORMAN (J.). — Hypothyroidism and Vasomotor Rhinitis. Ann. Otol. & Laryng., 1934, 43: 279-286.
- 72) FOX (N.) y FABRICANT (N. B.). — Hyperesthetic Rhinitis. Arch. Otolaryng., 1933, 18: 181-197.
- 73) FOX (N.), HARNED (J. W.) y PELUSE (S.). — Borderline Allergy, its relation to Hyperplastic Disease of the Respiratory Tract. Arch. Otolaryng., 1940, 31: 502-516.
- 74) FRASER (R. S.). — Nonsuppurative (Nasal). Sinusitis and the Principles of Hirsch. Bull. Battle Creek. San., 1929, 24: 36.
- 75) GARAT (B. R.). — Valor diagnóstico de ciertos síntomas de alergia menor. Estudio estadístico de las manifestaciones sintomáticas de la alergia en la zona de la Capital Federal. Tesis. Hachette. Buenos Aires, 1943.
- 76) GISCAFRE (L.) y RAGONESE (A. E.). — Importancia del género *Amibrosia* como factor responsable de polinosis en la provincia de Santa Fé. Darwiniana, 1942, 6: 31-44.
- 77) GITTINS (T. R.). — Chronic Hyperplastic Sinusitis (Antral). Report of cases. Arch. Otol. Rhin. & Laryng., 1928, 37: 1146-1153.
- 78) GLASSCHEIB (A.). — Ueber den Einfluss der Ernährung auf die Rhinitis vasomotoria. Monatschr. f. Ohred., 1928, 62: 168-170.
- 79) GONZALEZ (M.) y LOMBARDO (A.). — Flora asmógena del Uruguay. An. Oto-Rino-Laring. d. Uruguay. 1937, 7: 32-40.
- 80) GOODALE (J. L.). — Diagnosis and management of vasomotor disturbances of the upper air passages. Tr. Am. Laryng. A., 1916, 38: 82, cit. por Feinberg⁶⁸.
- 81) GOODALE (J. L.). — Vasomotor Disturbances of the Upper Air Passages and Sinus Disease. Ann. Otol. Rhin. & Laryng., 1922, 31: 832-894.
- 82) GOODYEAR (H. M.). — Use of Iodized Oil in Diagnosis of Nasal Sinus Conditions. J.A.M.A., 1930, 95: 1002-1007.
- 83) GOTTLIEB (M. J.). — Vasomotor Rhinitis; a Clinical Study. Laryngoscope, 1927, 37: 719-725.
- 84) GRANA (A.). — Alergia en cirugía. Co-relato para el Congreso Sud-Americano de Cirugía. (1944). Boletín de la Soc. d. Cirug. del Uruguay. 1944, 15: 423-430.
- 85) GRECO (J. B.). — Polinose, introdução a o seu estudo no Brasil. En Povia (H.). "Alergia, patologia e clínica". Ed. Científica. Río de Janeiro, 1942.
- 86) GRECO (J. B.); OLIVEIRA LIMA (A.); TUPINAMBA (A.). — The Polen Content of the Air in Bello Horizonte, Brasil. J. Allergy, 1942, 13: 411-413.
- 87) GROVE (C. R.); COOKE (R. A.). — Etiology and Nature of Chronic Hyperplastic Sinusitis. Arch. Otolaryng., 1933, 18: 622-629.
- 88) GUTMANN (M. J.). — Rund um die Pollenallergie (Heuschnupfen, Heufieber, Heuasthma). München Med. Wchnschr., 1933, 80: 258-262.
- 89) HAJECK (M.). — Pathologie und Therapie der entzündlichen Erkrankungen der Nebenhöhlen der Nase. Franz Deuticke, Leipzig und Wien, 1926, p. 365.
- 90) HANSEL (F. K.). — Clinical and Histopathologic Studies of Nose and Sinuses in Allergy. J. Allergy, 1929, 1: 43-70.
- 91) HANSEL (F. K.). — Allergy of the Nose and Paranasal Sinuses. Henry Kimpton, London, 1936. a) p. 658; b) p. 379; c) p. 765; d) p. 159; e) p. 630.
- 91bis) HANSEL (F. K.). — Allergy of the upper and lower respiratory tracts in children. Ann. of Otol., Rhin. and Laryng. 49: 579-627, 1940.
- 92) HANSEL (F. K.). — Coseasonal Intracutaneous Treatment of Hay Fever. J. Allergy, 1941, 12: 457-469. (con discusión).
- 93) HANSEL (F. K.). — Recents Advances in Otolaryngologic Allergy. Ann. Otol., Rhin. and Laryng., 1942, 51: 1025-1049.
- 94) HARA (H. J.). — Hay Fever among Japanese. III. Studies of Atmospheric Pollen in Tokyo and in Kobe. Arch. Otolaryng., 1939, 30: 525, cit. por 138.

- 95) HARSH (G. F.); DONOVAN (P. B.). — Potassium Chloride in allergic disorders; a clinical study. J.A.M.A., 1940, 114: 1859-1863.
- 96) HARTMANN (H. U.). — Ueber die Resultate der Behandlung des Heufiebers nach Urbach mit Polysemin-Florin- und Frumintabletten. Schweiz. Med. Wchnschr., 1938, 68: 1233.
- 97) HERRAIZ BALLESTERO (L.); ESANDI (C.); MARTELLA (C.); TESTONI (E.); IGHINA (D.). — Sensibilidad al polen de las especies anemófilas en Bahía Blanca. Prensa Med. Argent., 1944, 31: 982-984.
- 98) HERRAIZ BALLESTERO (L.); MONTICELLI (J. V.). — Polinosis. Librería Hachette, S. A., Buenos Aires, 1943. a) p. 183; b) p. 189; c) p. 133; d) p. 143; e) p. 187.
- 99) HERRAIZ BALLESTERO (L.); MONTICELLI (J. V.). — Beta vulgaris variedad marítima, una causa importante y desconocida de polinosis en el sur. Rev. Soc. Arg. Biol., 1944, 20: 8-11.
- 100) HERRAIZ BALLESTERO (L.); MONTICELLI (J. V.). — El tratamiento de la polinosis mediante antígenos genéricos y antígenos específicos. Semana Med. (Bs. As.), 1944, 14: 715-718.
- 101) HILDING (A.). — Physiology of Drainage of Nasal Mucus; Experimental Work on Accessory Sinuses. Am. J. Physiol., 1932, 100: 664-670.
- 102) HIRSCH (O.). — Polypen und Allergie. Med. Wochenschr., 1931, 2: 1462-1469.
- 103) HOLLANDER (L.). — Dermatitis of penis caused by ephedrine. J.A.M.A., 1936, 106: 706.
- 104) HOLLENDER (A. R.); FABRICANT (N. D.). — Nasal ionization; histologic studies in relation to clinical evaluation. Arch. Otolaryng., 1938, 27: 452-468.
- 105) HOUSSAY (B. A.). — Alteraciones funcionales en las manifestaciones de hipersensibilidad. Bol. Acad. Nac. de Med. (Bs. As.), 1939, p. 62-82.
- 106) HOWE (A. C.). — Nucleic Acid. Treatment of Subacute and Chronic Sinusitis. Ann. Otol. Rhin. & Laryng., 1942, 51: 220-227.
- 107) HUBERT (L.). — Diagnosis of vasomotor disturbances of the nose; routine examination of nasal fluid for presence or absence of pus cells. Arch. Otolaryng., 1930, 12: 78-80.
- 108) ILIFE (E. H.); GAY (L. N.). — Oral treatment of hay fever with ragweed pollen. Bull. J. Hopk. Hosp., 1942, 70: 378-385.
- 109) INSLEY (S. W.); SEGALOFF (A.). — Systemic reaction to slow epinephrine. J.A.M.A., 1940, 114: 1826.
- 110) KAHN (I. S.). — En la discusión del trabajo de Hansel⁹².
- 110bis) KALMON (M.). — A clinical comparison of epinephrine in oil and epinephrine in gelatin. The J. of All. 12: 55-60, 1940.
- 111) KÄMMERER (H.). — Die allergischen Krankheiten in Beziehung zu den oberen Luftwegen. Ztschr. f. Hals-Nasen-u. Ohrenh. 1928, 20: 38-103.
- 112) KELLEY (S. F.). — The Incidence of Sinusitis and Nasal Polypi in Bronchial Asthma. Laryngoscope, 1936, 46: 692-698.
- 113) KERN (R. A.). — Dust Sensitization in Bronchial Asthma. Med. Clin. N. Amer., 1921, 5: 751.
- 114) KERN (R. A.); SCHENCK (H. P.). — Importance of Allergy in Etiology and Treatment of Nasal Mucous Polyps. J.A.M.A., 1934, 103: 1293-1298.
- 115) KLINE (B. S.); YOUNG (A. M.). — Normergic and Allergic Inflammation. J. Allergy, 1935, 6: 247-257.
- 116) KLINE (B. S.); YOUNG (A. M.). — Cases of Reversible and Irreversible Allergic Inflammation. J. Allergy, 1935, 6: 258-272.
- 117) LANGLOIS (J. P.). — Les recherches recents sur la fièvre des foins. Presse Méd., 1906, 73: 583-584.
- 118) LARROUDE (C.). — Les sinusitis maxillaires chroniques. Ann. d'Otolaryng., 1928, 57: 113/222-251.
- 119) LATTA (J. S.); SCHALL (R. F.). — The Histology of the Epithelium of the Paranasal Sinuses under Various Conditions. Ann. Otol. Rhin. y Laryng., 1934, 43: 945-971.
- 120) LE MÉE (J. M.); BOUCHET (M.). — Diagnostique et Traitement des Sinusites par la méthode de Déplacement de Proetz. Ann. d'Otolaryng., 1932, 12: 635-655.
- 121) LEROUX (L.); DELARUE (J.). — Contribution a l'étude histologique et anatomo-clinique des polypes du nez. Ann. d'Anat. Path., 1933, 10: 879-894.
- 122) LÓPEZ LACARRERE (E.); VIALE DEL CARRIL (A.). — La alergia bacteriana en Otorrinolaringología. Rev. Argent. de Oto-Rino-Laring., 1940, 9: 305-427.
- 123) LUCAS (A. M.); DOUGLAS (L. C.). — Direction of Flow of Nasal Mucus. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1933, 31: 320-321.
- 124) LUDMER (J.). — Primeras observaciones sobre alergia polínica local. Rev. Med. de Rosario 1940, 30: 659-664.
- 125) MAC QUINDY (E. L.). — The appearance of pollen in the stool. J. Allergy, 1943, 12: 41-47.
- 126) MARKS (R. F.). — Sulfathiazole in the Treatment of Sinusitis. Arch. Otolaryng., 1942, 35: 794-798.

- 127) MENZEL (K. M.). — Rhinitis vasomotoria und endokrine Drüsen. Wien Med. Wchnschr., 1931, 81: 1587.
- 128) MOHUN (M.). — Incidence of Vasomotor Rhinitis during Pregnancy. Arch. Otolaryng., 1943, 37: 699-709
- 129) MOORE (S.); CONE (A. J.); DEAN (L. W.); BURTON (W. Y.). — Use of Laminograms in Laryngology. Arch. Otolaryng., 1941, 33: 776-794.
- 130) MULLIN (W. V.). — Surgical Indications in Diseases of the Nasal Sinuses due to Allergy. S. Clin. North. Amer., 1935, 15: 839-849.
- 131) MUSSER HOUSER (K.). — The importance of recognition of allergic conditions by the Rhinologist. Ann. Otol. Rhin. & Laryng., 1941, 50: 514-517.
- 132) NASH (C. S.). — A Broader Concept of Functional Diseases of Nose. Ann. Otol. Rhin. & Laryng., 1941, 50: 458-462.
- 133) NATERMAN (H. L.). — The treatment of hay fever by injections of suspended pollen tannate. J. Allergy, 1941, 12: 378-387.
- 134) NOON (L.). — Prophylactic Inoculation Against Hay Fever. Lancet, 1911, 1: 1572-1573.
- 135) NOVAK (F. J.). — The Basal metabolism in Hyperesthetic Rhinitis. Wisconsin, M. J., 1920, 19: 534.
- 136) NOVAK (F. J.); HOLLENDER (A.). — Calcium and Parathyroid Glands in Relation to Hyperesthetic Rhinitis. J.A.M.A., 1925, 84: 534.
- 137) OAKS (L. W.); MERRIL (H. G.); OAKS (L. E.). — Some Improvements in Sinus Diagnosis. Laryngoscope, 1935, 45: 198-204.
- 138) OLIVEIRA LIMA (A.). — O problema da polinosis brasileira. Brasil Med., 1942, 56: 49-52.
- 139) OLIVEIRA LIMA (A.); GRECO (J. B.). — Alergia Polínica. Brasil Med., 1942, 56: 399-405.
- 140) OLIVEIRA LIMA (A.); TUPINAMBA (A.). — A questão da polinose brasileira. Brasil Méd., 1940, 54: 181-185.
- 141) PARKINSON (S. N.). — A Lateral Head-low Position for Nasal and Sinus Treatment. Arch. Otolaryng., 1933, 17: 787-788.
- 142) PARKINSON (S. N.). — Observations on Postural Treatment of upper Respiratory Infections. J. Pediat., 1935, 6: 809-817.
- 143) PERCEPIED (E.). — Considerations sur les coryzas spasmodiques. Rev. Hebdom. de Laryng., Otol., et Rhin., 1912, 33: 417, cit. por Hansel²¹.
- 144) PHILLIPS (E. W.). — Relief of hay fever by intradermal injection of pollen extract. — J.A.M.A., 1926, 86: 182-184.
- 145) PHOEBUS (P.). — Der Typische Frühsommer Katarrh oder das sogenannte Heufieber, Heuasthma. Giessen, 1862, cit. por Hansel²¹.
- 146) PIAGGIO BLANCO (R. A.); DIGHIERO (J. C.); CAYSIALS (R.). — Asma y polinosis en nuestro medio. Rev. Tuberc. d. Uruguay, 1942, 10: 359-365.
- 147) v. PIRQUET (C.). — Allergie Münch. Med. Wehschr., 1906, 52: 1457.
- 148) PODESTA (R.). — La inflamación hiperérgica en las rinitis espasmódicas y sinusitis alérgicas. Rev. Asoc. Méd. Argent., 1935, 49: 1540-1546.
- 149) PORTIER (P.); RICHTER (Ch.). — Sur l'action anaphylactique de certains venins. C. R. Soc. Biol., 1902, 54: 170-172.
- 150) PROETZ (A. W.). — The Displacement Method of Sinus Diagnosis and Treatment. Annals Publishing Company, St. Louis, U. S. A., 1939. (2nd. ed.) a) p. 12.
- 151) PROETZ (A. W.). — Nasal Ciliated Epithelium, with Special Reference to Infection and Treatment. J. Laryng. and Otol., 1934, 49: 557-569.
- 152) PROETZ (A. W.). — Essays on the Applied Physiology of the Nose. Annals Publishing Company, Saint Louis, U.S.A., 1941. a) p. 193; b) p. 201; c) p. 207; d) p. 248; e) p. 308.
- 153) RACKEMANN (F. M.). — Clinical Allergy; Particular Asthma and Hay Fever; Mechanism and Treatment. The Macmillan Co. New York, 1931.
- 154) RACKEMANN (F. M.); TOBEY (H. G.). — The Nose and Throat in Asthma. Arch. Otolaryng., 1929, 9: 612-621.
- 156) RAMIREZ (M. A.); ST. GEORGE (A. M.); MOSES (R.). — Chemical Blood Analysis in Asthma. Hay Fever and Allied Conditions. J. Lab. & Clin. Med., 1925, 10: 199.
- 157) REAVES (R. G.). — A Comparative Study of Chronic Sinusitis with End-results Following Intranasal Surgery. Arch. Otolaryng., 1929, 9: 23-39.
- 158) REVERCHON (L.); WÖRMS (G.). — L'exploration radiologique au Lipiodol en Otorhino-laryngologie. Rev. d'Laryng., d'Otol. et d. Rhinol., 1925, 46: 189-193.
- 159) RICCITELLI (E.); FRANCHINI (Y.). — La alergia bacteriana en la patogenia de la rinitis espasmódica. Rev. Argent. d.Oto-Rino-Laring., 1937, 6: 3-21.
- 160) RICCITELLI (E.); FRANCHINI (Y.). — Factores que favorecen, que predisponen y que determinan el desequilibrio humoral y vagosimpático en las rinitis espasmódicas. Semana Méd., (Bs. Aires), 1927, 2: 229-233.
- 161) RICCITELLI (E.); FRANCHINI (Y.). — El ovario y sus correlaciones fisiológicas en la patogenia de las rinitis espasmódicas. Rev. Argent. d. Oto-Rino-Laring., 1934, 3: 367-377.

- 162) RICHARDS (L.). — The Prognostic Significance of Sinusitis in Children. *Ann. Otol. Rhin. & Laryng.*, 1931, **40**: 1076-1093.
- 163) RICHARDS (R. K.). — A pharmacological study of epinephrine suspensions in oil. *J. Allergy*, 1943, **14**: 177-181.
- 164) RIUS (M.). — Alergia en O.R.L. Su importancia en la Patogenia Otorrinolaringológica. *An. d. Oto-Rino-Laring. d. Uruguay*. 1942, **12** (III): 149-156.
- 165) RÖSLE (R.). — Die geweblichen Äusserungen der Allergie. *Wien Klin. Wchnschr.*, 1932, **45**: 609.
- 166) ROWE (A. H.). — Clinical Allergy. Manifestations, Diagnosis and Treatment. Lea & Febiger, Philadelphia, 1937.
- 167) RUDOLPH (J. A.); COHEN (M. B.). — Vasomotor Rhinitis With Negative Skin Test. Local Nasal Allergy. *J. Allergy*, 1934, **5**: 476-483, cit. por Hansel²¹.
- 168) RUIZ MORENO (G.); BOUZAT (L. G.). — Estudio sobre polinosis causadas por plantas alergógenas de la familia de las Quenopodiáceas. *Prensa Méd. Argent.*, 1941, **28**: 514-515.
- 169) RUIZ MORENO (G.); MOLFINO (R. H.). — Investigación sobre la flora alergógena en la República Argentina. *An. Inst. Inv. Fis. Apl. Pat. Hum.*, 1941, **3**: 177-188.
- 170) RUIZ MORENO (G.); MOLFINO (J. F.); SOLARI (M. A.). — Notas sobre la flora alergógena de la región de Bahía Blanca. *Prensa Méd. Argent.*, 1940, **27**: 2688-2691.
- 171) SALINGER (S.). — Progress in Otolaryngology. The Paranasal Sinuses. *Arch. Otolaryng.*, 1942, **36**: 243/393-431.
- 172) SALINGER (S.). — The Paranasal Sinuses Review of the Literature for 1942. *Arch. Otolaryng.*, 1943, **38**: 270/373-396.
- 173) SALTER (H. H.). — On Asthma; Its Pathology and Treatment. Blanchard & Lea, Philadelphia, 1864, cit. por Hansel²¹.
- 174) SANCHEZ CUENCA (B.). — Polinosis (Asma de Heno). Estudio botánico y clínico del problema. Edit. Científico-Médica. Barcelona, 1934.
- 175) SCHWARTZ (S. C.). — Oral Pollen Therapy. *J. Lab. & Cl. Med.*, 1940, **25**: 566-575.
- 176) SEGURA (E. V.); MURGA (H. R.). — Sinusitis maxilar crónica, sus indicaciones terapéuticas. *Día Méd. (Bs. Aires)*, 1942, **14**: 852-856.
- 177) SEIFERT (O.); KAHN (M.). — Atlas der Histopathologie der Nase. J. F. Bergmann, Wiesbaden, 1895. cit. por Hansel²¹.
- 178) SELFRIDGE (G.). — Vasomotor Disturbances of the Nose with Special Reference to Hay Fever. *Laryngoscope*, 1920, **30**: 611. cit. por Hansel²¹.
- 179) SHAMBAUGH (G. E.). Jr. — Non Operative Treatment of Acute and Chronic Sinus Disease. *Proc. Interst. Postgrad. M. A. North America* (1941), 1942, p. 180-184.
- 180) SHAMBAUGH (G. E.) Jr. — The Basement Membrane of the Mucosa of the Upper Respiratory Passages. *Arch. Otolaryng.*, 1931, **13**: 556-569.
- 181) SKILLERN (R. H.). — The Comparative Pathology of Hyperplastic and Suppurative Ethmoiditis. *J.A.M.A.*, 1910, **55**: 2123. cit. por Hansel²¹.
- 182) SLUDER (G.). — Nasal Neurology, Headaches and Eye Disorders. The C. V. Mosby Co., St. Louis, 1927.
- 183) SMITH (H. D.); GOODHILL (V.); WEBB (M. E.). — Nasal Allergy: the otolaryngologists problems. *California and Western Med.*, 1943, **58** (Nº 5): 275-279.
- 184) SOLIS-COHEN (M.). — Specific Vaccine Therapy in Treatment of Sinusitis. *Arch. Otolaryng.*, 1942, **35**: 623-630.
- 185) SPAIN (W. C.); FUCHS (A. M.); STRAUSS (M. B.). — A slowly absorbed gelatinpollen extract for the treatment of hay fever. *J. Allergy*, 1942, **12**: 365-377.
- 186) SPAIN (W. C.); FUCHS (A. M.); STRAUSS (M. B.). — The treatment of Hay Fever with Gelatin-Pollen Extracts. *J. Allergy*, 1943, **14**: 376-381.
- 187) SPIESMAN (L. G.). — Massive Doses of Vitamin A and D in the Prevention of the Common Cold. *Arch. Otolaryng.*, 1941, **34**: 787-791.
- 187bis) STITT (H. L.). — Bronchial Lavage in Nontuberculous Infection. 1943, **52**: 477-485.
- 188) STOKES (J. H.); BEERMAN (H.). — The Personality Factor in Psychoneurogenous Reactions of the Skin. *Arch. Dermat. & Syph.*, 1940, **42**: 780-801.
- 189) THIBERGE (N. F.). — The use of enteric-coated pills in allergic states. *New Orleans Med. and Surg. J.*, 1942, **94**: 390-396.
- 190) THOMMEN (A. A.). — The intradermal method of Treatment. en Coca (A. F.); Walzer (M.); Thommen (A. A.). "Asthma and hay fever in theory and practice". 1931, p. 763. Ch. C. Thomas, Springfield, Illinois, 1931.
- 191) TROISE (E.); LOIZAGA (N.); RICCITELLI (E.). — El factor humoral en la rinitis espasmódica. *Rev. Argent. de Oto-Rino-Laring.*, 1932, **1**: 505-531.
- 192) TROISE (E.); LOIZAGA (N.); RICCITELLI (E.). — El desequilibrio calcio-potasio en algunos casos de rinitis espasmódicas. Consideraciones terapéuticas. *Rev. Argent. de Oto-Rino-Laring.*, 1933, **11**: 594.

- 193) TUFT (L.). — Active Immunization Against Typhoid Fever, with Particular Reference to an Intradermal Method. *J. Lab. & Clin. Med.* 1931, **16**: 552-556.
- 194) TURNBULL (J. A.). — Disturbances Caused by Proteins. Boston, M. & S. J., 1920, 182: 493. cit. por Hansel²¹.
- 195) TURNBULL (J. M.). — Intranasal Therapy with Sodium Salt of Sulfathiazole in Chronic Sinusitis. *J.A.M.A.*, 1941, **116**: 1899-1900.
- 196) UFFENORDE (W.). — Die Verschiedenen Entzündungsformen der Nasennebenhöhlenschleimhaut, *Ztschr. f. Ohrenheilk.* 1915, **72**: 33.
- 197) ÜNERMANN (T.). — Ueber die Konservative Behandlung der Nasennebenhöhlenentzündungen, insbesondere die Lebertranfüllung der Kieferhöhle, *Arch. f. Ohren, Nasen u. Kehlkopf.* 1940, **148**: 264.
- 197bis) URBACH (E.). — Klinik und Therapie der Allergischen Krankheiten, Verlag von Wilhelm Maudrich, Wien, 1935.
- 198) URBACH (E.). — Odors Osmyls as Allergenic agents. *J. Allergy.* 1942, **13**: 387-396.
- 199) URBACH (E.); GOTTlieb (Ph. M.). — Allergy. Grune & Stratton. New York 1943. a) p. 640; b) p. 639; c) p. 630; d) p. 644; e) p. 405; f) p. 85.
- 200) VALLERY - RADOT (P.); HAGUENAU (J.); WATELET (A.). — Origine Anaphylactique de certaines crises D'Hydrorrhée Nasale. *Traitment Antianaphylactique.* Presse Med., 1921, **77**: 764-765.
- 201) VAN ALYEA (O. E.). — Nasal Sinuses. An Anatomical and Clinical Consideration. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1942.
- 202) VAN ALYEA (O. E.). — Treatment of Acute Infections of the Nose and Sinuses Kentucky M. J., 1942, **40**: 441-447.
- 203) VAUGHAN (W. T.). — Practice of Allergy. The C. V. Mosby Company. Saint Louis, 1939. a) p. 58; b) p. 618; c) p. 618; d) p. 59; e) p. 650.
- 204) VAUGHAN (W. T.); DERBES (V. J.). — Further Modifications of the Nasal Contact Test for Allergy. *Ann. of Otol. Rhin. and Laryng.*, 1941, **50**: 1141-1152.
- 205) VAZ FERREIRA (R.); RECARTE (P.). — Sobre flora alergógena uruguaya. *Arch. Soc. Biol. Montevideo.* 1942, **10**: 274-284.
- 206) VERNET (M.). — La sensibilisation anaphylactique. *Monographies Oto-Rhino-Laryngologiques Internationales*, 1926, Paris.
- 207) WALDBOTT (G. L.); ASCHER (M. S.). — Further observations on rapid hyposensitization. *Ann. of Int. Med.*, 1937, **10**: 1556-1564.
- 208) WALKER (I. C.). — Frequent Causes and the Treatment of Perennial Hay Fever. *J.A.M.A.*, 1920, **75**: 782.
- 209) WALKER (H.); CARRON (R. F.). — Contribución al estudio de la polinosis en la República Argentina, nueva planta alergógena: el *cectis tala*. *El Día Médico*, (Bs. As.), 1940, **6**: 140-141.
- 210) WALSH (T. E.). — Intranasal Vaccine Spray: Its Use in Propylaxis Against Common Cold. *Ann. Otol., Rhin. and Laryng.*, 1940, **49**: 875-894.
- 211) WALSH (T. E.); LINSAY (J. R.). — Cytology of Nasal Polypi. *Arch. Otolaryng.* 1934, **20**: 649-658.
- 212) WARWICK (H. L.). — Treatment of hay fever and its allied conditions by ionization: preliminary report. *Laryngoscope.* 1934, **44**: 173-181.
- 213) WATSON (S. H.); KIBLER (C. S.). — Role of allergy in bronchiectasis. *J. Allergy.* 1939, **10**: 364-376.
- 214) WEILLE (F. L.). — Studies in Asthma: The nose and throat in 500 cases of Astma. *New England J. Med.*, 1933, **215**: 235. cit. por Feinberg²².
- 215) WEISS (E.). — Spreading of Vaccine in Nasal Vaccination. *Arch. Otolaryng.*, 1941, **33**: 623-630.
- 216) WERTHEIM (E.). — Beiträge zur Pathologie und Klinik der Nasennebenhöhlen. *Arch. f. Laryng. u. Rhin.*, 1901, **11**: 169.
- 218) WIDAL (F.); LERMOYER (P.); BRISAUD (E.); JOLTRAIN (E.). — Les phénomènes d'ordre anaphylactique dans l'asthme. La crise hémoclasique initiale. *La Press. Med.*, 1914, **55**: 525-527.
- 219) WINKELMAN (N. W.); MOORE (M. T.). — Allergy and nervous diseases. *J. Nerv. & Ment. Dis.* 1941, **93**: 736-749
- 219bis) WOODWARD (F. D.); SWINEFORD (O.) Jr. — Allergic rhinitis: analysis of 128 cases in which the rhinologist and the allergist collaborated. *Arch. Otolaryng.*, 1941, **34**: 1123-1132.
- 220) WYMAN (M.). — Autumnal Catarrh. Hurd and Houghton, New York, 1876. cit. por Hansel²¹.
- 221) YATES (A. L.). — Methods of Estimating the Activity of the Ciliary Epithelium within the Sinuses. *J. Laryng. and Otol.*, 1924, **39**: 554-560.
- 222) ZAMBRINI (A. R.); CARMINATTI (V.); CASTELLANOS (F. J.). — Examen radiológico funcional de los senos paranasales. *Rev. Argent. d. Oto-Rino-Laring.*, 1942, **12**: 446-450.
- 223) ZAMBRINI (A. R.); RUIZ MORENO (G.); FASSI (A. M.). — Gérmenes habituales en rinopatías alérgicas y alérgiformes. *An. Oto-Rino-Laring. d. Uruguay*, 1940, **10** (IV): 217-223.
- 224) ZELLER (M.). — Hypersensitivity to Ephedrine and Ephetonine. *J.A.M.A.*, 1933, **101**: 1725-1726.
- 225) ZELLER (M.). — Oral ragweed pollen Therapy. *J. Allergy*, 1939, **10**: 579-589. (Con discusión).

Asma bronquial

A. Graña

Clásicamente se describe el asma bronquial como un síndrome caracterizado por crisis disneicas paroxísticas con trastornos predominantemente expiratorios, terminando con golpes de tos y expectoración viscosa y perlada, conteniendo abundantes eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden. Un comité de nomenclatura propone la siguiente definición del asma (1): "es un síndrome caracterizado por disnea continua o recurrente, con sibilancias y sensación de sofocación y usualmente tos. Es habitualmente una manifestación de hipersensibilidad a inhalantes, a ingestantes o a bacterias de las cuáles el paciente es un huésped". Este mismo comité define la bronquitis asmática "como una reacción inflamatoria del bronquio debida a una infección, sobre la cual se agrega un estado asmático que es causado por una sensibilidad a los organismos de infección; el estado asmático puede preceder a la bronquitis u ocurrir simultáneamente con ella". La disnea es causada por la disminución del calibre de los bronquios y bronquiolos debido a tres factores que intervienen en grado variable según el tipo del asma: contracción del músculo bronquial, tumefacción de la mucosa y secreciones acumuladas en su luz. Como lo dice WALZER⁹ esta crisis paroxística representa una forma de hipersensibilidad y traduce el encuentro del antígeno y anticuerpo al nivel del bronquio que en este caso representa el órgano de choque.

Pero fuera de esa causa desencadenante, el asmático tiene

(1) "Definitions of words pertaining to allergy". The J. of All. 1941, 12: 202 - 210.

una constitución especial que la escuela francesa designaba como artritismo, la escuela alemana con el nombre de diátesis exudativa y que en la terminología moderna se designa como constitución alérgica.

Nada se puede decir sobre la causa de esta constitución. Solamente sabemos que es capaz de transmitirse de generación en generación, no en la forma simple de una herencia de enfermedad o de sus causas, sino de la capacidad de sensibilización. Esta predisposición se exteriorizará tan pronto como el sujeto sufra la exposición al alérgeno correspondiente. El asma es pues, una enfermedad atópica, en el sentido de COCA, donde el terreno hereditario desempeña un papel fundamental. Esta noción del terreno alérgico es importante para comprender por qué a pesar de suprimir el alérgeno ofensivo otras crisis pueden aparecer por nuevas sensibilizaciones. Para el asma como para todas las enfermedades alérgicas, la curación en el sentido literal de la palabra, no existe; se podrá tener al enfermo libre de síntomas pero el terreno y con ello la posibilidad de nuevas sensibilizaciones, persiste a través de toda su vida.

Después de la auto-observación de SALTER (asma por inhalación de pelo de gato) y luego de la de WIDAL y sus discípulos (⁴⁴) (asma aparecida en un vendedor de carneros al exponerse a la presencia de estos animales), el problema de esta enfermedad giró alrededor de la hipersensibilidad y sobre todo con el uso de las pruebas de piel utilizados en gran escala por los investigadores norteamericanos.

Sin embargo no todos los tipos de asma son el resultado de un mecanismo alérgico y en los últimos años, RACKEMANN (^{31; 32}), ha difundido el concepto de lo que él llama asma intrínseca; se trata de un asma que aparece en pacientes en quienes los más cuidadosos estudios alérgicos no permiten revelar ninguna sensibilización, que aparece en general de los 30 a 40 años y que adquiere una marcha progresiva y grave que llevó a la muerte a 10 de los 49 casos que presenta. En algunos de estos casos se ha encontrado asociación de asma y periarteritis nudosa con gran eosinofilia sanguínea. Rackemann piensa que detrás de este síndrome que casi siempre se acompaña de lesiones de la mucosa nasal y sinusal, debe haber algún disturbio fundamental, un factor "X" enteramente desconocido.

Por lo tanto, a pesar de los grandes adelantos logrados en los últimos años en materia de técnicas de diagnóstico alérgico, queda un buen número de casos que no han podido ser aclarados (síndromes alérgicos sin alérgenos de Alexander). Ellos ocupan cada vez más la atención de los especialistas en alergia y han conducido a una más cuidadosa revisión de los problemas del terreno constitucional. Sin embargo antes de considerar a un asma como intrínseca, debe agotarse la investigación de una posible alergia extrínseca y es precisamente el fracaso de los esfuerzos realizados en este último sentido, que conduce a interpretar un cuadro asmático como de origen intrínseco. Esta evolución del pensamiento ha sido bien expresada por ZERBINO ⁴⁸: “Como se proyecta de nuevo el problema del asma sobre el terreno diatésico, como de nuevo después de un desvío formidable que pareció arrancar para siempre esta enfermedad de esa nebulosa constitución orgánica, se vuelve al punto de partida después de levantar una punta del velo del misterio que la envolvía”.

2) DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de asma bronquial en general no ofrece dificultad y sólo se plantean a veces dudas diagnósticas con el asma cardíaca. Como se destaca en la tabla I, los elementos fundamentales para este diagnóstico diferencial son las circunstancias clínicas en las cuales aparece el asma, la eosinofilia sanguínea en general aumentada con el asma bronquial con un porcentaje medio de 5 % y la velocidad circulatoria que está disminuída en el asma cardíaca, llegando el tiempo codo-lengua a ser de 18 a 60 segundos con una media de 32, según COTTRELL y CUDDIE ¹⁴, mientras es normal en el asma bronquial.

3) CLASIFICACIÓN DEL ASMA Y FACTORES ETIOLÓGICOS A BUSCAR EN LA HISTORIA

RACKEMANN la clasifica en asma por alérgenos inhalantes (polínica, por polvo de habitación, pelos de animales y otros inhalantes), asma producida por alimentos ingeridos y asma bacteriana. COKE ¹² la clasifica en alérgica (por inhalantes o ingestantes), bacteriana y mixta (alérgica y bacteriana). Como hay razo-

nes para admitir que en muchos casos las bacterias obran en último término por sus alérgenos, a los cuáles el organismo se sensibiliza, el asma bacteriana puede ser considerada también dentro del tipo alérgico. En la historia del asmático se buscarán pues: a) los alimentos que el enfermo sospeche que le producen asma o la existencia de una inyección anterior de sueros de animales que pueden determinar la aparición ulterior del asma u otras manifestaciones alérgicas. b) Los inhalantes que pueden desencadenar o agravar una crisis ya existente. En este sentido se preguntará sobre el efecto que causa el polvo de habitación, los perfumes (por la raíz de lirio que contienen), algunos insecticidas (por el piretro), plumas, cola, tabaco, presencia de animales, etc. c) Se investigará en detalle la profesión del enfermo, pues es frecuente encontrar asma provocadas por la inhalación de las proteínas con las cuales el enfermo está en contacto frecuente (panaderos, molineros, empleados de caballeriza, etc.). d) Es conveniente inspeccionar la casa del enfermo; en ella se buscarán pieles de animales, colchones o almohadas de plumas y animales que por la acción de su pelo o de su caspa puedan determinar la aparición de asma (perros, caballos, gatos, cobayos, conejos, etc.). e) Se buscará la influencia de los cambios de casa y de localidad, pues a veces se ven mejorías notables con el cambio de localidad, barrio o mismo de la casa. En este sentido el asmático se siente habitualmente mejor en la montaña donde el aire es más seco y está más libre de alérgenos. f) En el pasado patológico del enfermo se buscarán las infecciones del árbol respiratorio que predisponen a la aparición del asma y sobre todo la tos convulsa en la infancia, que a menudo precede a la aparición del asma en el niño. g) Buscar la existencia actual de focos infecciosos, dentarios, amigdalinos, apendiculares, vesiculares y sobre todo sinusales, que pueden actuar determinando la aparición de una alergia bacteriana. h) La coexistencia de alteraciones endocrinas, sobre todo ováricas en la mujer, son frecuentes y es bien conocido el hecho de que el asma en general se agrava antes o durante la menstruación y desaparece en general durante los 9 meses de preñez.

En los casos en los cuales la paciente sólo sufre durante el período menstrual, se ha llegado a pensar, como lo expresa URBACH ^{24 bis} que la paciente esté sensibilizada a las hormonas estrógenas que obrarían como alérgenos autoendógenos. Esta hipótesis se apoya también en el hecho a veces observado de que

TABLA I
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

	<u>Asma cardíaca</u>	<u>Asma bronquial</u>
Edad	Después de la segunda mitad de la vida	A cualquier edad
Sexo	Más en hombres	Indiferente
Adrenalina	No alivia	Alivia
Presión	Alta	Usualmente normal o sub-normal
Arteriosclerosis	Usualmente presente	En general ausente
Eosinófilos en esputos	Ausentes o escasos	Habitualmente en exceso
Eosinofilia sanguínea	No sobrepasa al 4 %	Usualmente sobrepasa el 4 %
Velocidad circulatoria (tiempo codo-lengua)	Disminuída aumentado	Normal Normal

ciertos cuadros de asma cesan con el advenimiento de la menopausia o con la castración artificial. La misma interpretación ha sido dada para algunas asmas asociadas a la enfermedad de Basedow. Sin embargo, buscando la causa de esta agravación del asma. WALDBOTT y BAILEY ⁴¹ determinaron la concentración de estrógenos en la sangre durante esos períodos y no encontraron diferencias entre los alérgicos que tienen acentuación de sus crisis en comparación con los que no la tienen; por otra parte la administración de estrógenos sólo benefició a un limitado número de enfermas de las que sufrían de su asma antes y durante la menstruación. i) La época del año en que aparece el asma, muchas veces define su etiología, pues las asmas polínicas tienen en general una fecha fija de aparición, primavera, verano u otoño. j) La existencia de antecedentes alérgicos personales o familiares es frecuente en el asmático. Se interrogará sobre la existencia de eczema, urticaria, coriza espasmódico perenne o estacional, jaqueca, edema angioneurótico o alergia digestiva. Con el fin de

facilitar el interrogatorio, que tiene fundamental importancia para orientarse sobre la etiología del asma, nosotros utilizamos formularios especialmente adaptados (Cap. XV).

4) PRUEBAS DE PIEL

Son los autores americanos los que han dado verdadero relieve e importancia a las pruebas cutáneas de investigación de las sensibilizaciones. Es el mérito de WALKER ⁴², el haber iniciado la aplicación en amplia escala de las reacciones cutáneas para el estudio de estos estados de sensibilización en el asmático. Para su estudio e interpretación. (Consultar capít. XVI).

5) ASMA BACTERIANA

En algunos asmáticos los tests cutáneos son negativos y se encuentran focos infecciosos que actúan provocando alergia bacteriana. COKE ¹² da fundamental importancia al cultivo hecho con: a) bacterias obtenidas de la región retronasal; b) de las materias fecales y c) del esputo. En general puede decirse que en todos los asmáticos hay que buscar la existencia de focos infecciosos en cualquier parte del organismo, pues ello permitirá al mismo tiempo que el tratamiento del foco, la extracción del material para preparar la vacuna con la cual se hará el diagnóstico alérgico y el tratamiento. RECHNIEWSKY, realiza la extracción del material de todos los focos infecciosos que tiene el sujeto y con ello prepara los antígenos con las distintas cepas aisladas para realizar luego el testado cutáneo. De acuerdo con los datos del testado cutáneo prepara luego la vacuna que tiene una proporción de cada germen en razón inversa con la sensibilidad del sujeto y que es inyectado en dosis pequeñas y progresivas. Es necesario precisar sin embargo, que muchos procesos sinusales son ellos mismos de naturaleza alérgica (sinusitis alérgicas), lo que se aclara, como lo establece HANSEL ²³, por el estudio histológico que revela gran riqueza de eosinófilos (Capítulo X).

6) ASMA PRODUCIDA POR HONGOS

El asma bronquial producida por inhalación de esporos de hongos, ha recibido atención creciente desde la observación

original de Van LEUWEN en 1924. Los trabajos sobre este punto son ya numerosos. FEINBERG¹⁹, hizo un estudio de conjunto por "Scratch test" de la sensibilidad a *Alternaria*, al mismo tiempo que hacía recuento de esporos en la casa del enfermo y lo sometía a una terapéutica específica. PRATT en Boston, ha encontrado además de sensibilidad a la alternaria, sensibilidad a *Aspergillus*, *Hormodendrum* y *Penicillium*. CHOBOT, DUNDY y SCHAFFER¹⁶ recientemente hicieron en Nueva Jersey un estudio sobre 244 casos, testando los pacientes a *Alternaria*, *Aspergillus*, *Hormodendrum*, *Penicillium* y *Mucor*. Los tests fueron hechos por vía intradérmica con 100 y 1000 unidades de nitrógeno proteico y el test oftálmico con 5000 unidades. De los 244 casos, 60 o sea el 24 % dieron reacción de piel positiva a *Alternaria* y en 7 se encontraron hongos en la casa haciendo cultivos en cajas de Petri. En muchos enfermos se reprodujo el cuadro alérgico haciéndolos respirar en una atmósfera donde se habían nebulizado esporos de hongos. HARRIS²⁴, propone como medio más eficaz para aclarar definitivamente la etiología a hongos del asma nasal o bronquial, hacerle respirar al paciente el polvo del hongo sospechado que se lleva en una paleta hasta la nariz, invitándolo a que respire profundamente; los pacientes sensibles desarrollan un test positivo en 10 a 40 minutos, dando según la localización de su alergia respiratoria, estornudos o tos, acompañada de sibilancias, al mismo tiempo que la mucosa nasal se pone edematosa y pálida. Uno de los trabajos más importantes sobre alergia respiratoria provocada por hongos, tanto por el número de pacientes estudiados como por las conclusiones a que llega, es el de PENNINGTON²⁹. Estudia 526 pacientes, testándolos con 52 extractos distintos de hongos y encuentra que un 85 % muestran sensibilidad a uno o más hongos, sensibilidad que en la mayoría de los casos no corresponde al cuadro clínico. De ellos sólo 23 pacientes dieron reacción general ante la inyección de hongos y 22 dieron test nasal positivo. De todo esto deduce PENNINGTON que la sensibilidad de la piel a uno o más hongos, probablemente tiene el mismo significado que la sensibilidad de la piel a ciertos alimentos o a otros alérgenos que, en el testado cutáneo, provocan a veces reacciones positivas a las cuales no puede asignarse ningún significado clínico. Con la sensibilidad de la piel a hongos, sucedería como lo dicen RUIZ MORENO y

BACHMANN³⁷ (1), algo análogo con lo que sucede con la reacción positiva a la tuberculina que sólo indica que el organismo tuvo en algún momento contacto con bacilos de Koch, pero que de ningún modo implica que el bacilo de Koch, sea el responsable del cuadro clínico actual. Para afirmar pues la etiología a hongos de un cuadro alérgico respiratorio, deben reunirse un conjunto de elementos que tienen gran valor, unidos a un test positivo de piel; a) el enfermo debe tener una historia sospechosa a hongos con acentuación de sus cuadros en la época y en el lugar en que hay máxima cantidad de esporos en el ambiente. b) Prueba cutánea positiva. c) Reproducción del cuadro alérgico al respirar polvo de hongos colocado en las fosas nasales (test nasal). d) En fin, como criterio de afirmación, la mejoría del cuadro clínico por la desensibilización específica.

En Buenos Aires, RUIZ MORENO y BACHMANN estudiaron 150 asmáticos usando extractos de distintos hongos y coincidiendo con otros autores, encuentran reacciones positivas a uno o más hongos en 114 pacientes de los cuales sólo 10 % eran enfermos alérgicos a hongos, con síndromes respiratorios. Estos enfermos tenían su sintomatología en invierno y muchos mejoraron con el yodo por vía oral, resultado que fué tenido en cuenta por los autores mencionados para definir la significación etiológica de las reacciones obtenidas en el testado.

7) ASMA POLÍNICA

Es casi siempre un asma estacional, pero a veces por la asociación con otras sensibilizaciones a alimentos o inhalantes, es un asma perenne con exacerbaciones estacionales. Para que un polen tenga probabilidades de ser responsable de un síndrome respiratorio, debe llenar un conjunto de condiciones establecidas por Thommen (pág. 328). Entre las plantas productoras de polen alérgico conviene distinguir varios grupos (árboles, malezas, pas-

(1) RUIZ MORENO y BACHMANN³⁷: "Los hongos de los géneros *Epidermophyton* y *Tricophyton* se encuentran de preferencia parasitando la piel de los seres humanos y viven precariamente en el medio ambiente. Los del género *Monilia*, se encuentran indistintamente parasitando el ser humano (piel y mucosas) y en el medio ambiente. Los hongos pertenecientes a los géneros *Aspergillus*, *Alternaria*, *Mucor*, *Rhizopus* y *Hormodendrum*, se encuentran en el medio ambiente, aire, alimentos, paredes húmedas y ocasionalmente parasitando el ser humano. La especie *Saccharomyces cerevisiae*, se encuentra de preferencia en los lugares donde hay fermentaciones (frutas y verduras fermentadas...)"

tos, etc.) que presentan distintas épocas de polinación (pág. 391). En nuestro medio el asma bronquial polínica pura es rara y sólo hemos observado dos casos; más frecuentemente hemos visto casos de polinosis nasal, que en la etapa de máxima intensidad de sus síntomas, aparece complicada con sibilancias, lo que indica la extensión del proceso hasta los bronquios.

Una enferma que padecía desde hacía muchos años de coriza espasmódico violento desde Diciembre a Marzo observó en los últimos dos años que el coriza se acompañaba de crisis bronquiales asmatiformes. Sometida al testado de piel da reacción positiva intensa a *Ambrosia* por lo cual es sometida a la desensibilización preestacional durante dos estaciones con lo cual se evitan las crisis. Al tercer año se abandonó el tratamiento y la enferma volvió a tener las crisis nasal y bronquial.

8) ASMA POR INHALANTES EN GENERAL

Los inhalantes constituyen en nuestro medio la causa más frecuente del asma, y entre ellos ocupa el primer lugar el polvo de casa. COOKE fué quien primero llamó la atención sobre la existencia de este alérgeno; el problema de si el polvo de habitación, representa simplemente una suma de alérgenos correspondientes a los diversos precursores de este material (fibras de algodón, lana, seda, lino, polvo de raíz de lirio, tabaco, piretro, cola, etc.), o si por el contrario tiene una constitución inmunológica especial, ha sido considerado en multitud de trabajos sin que hasta el momento se haya podido llegar a una conclusión definitiva (7; 9 bis; 17 bis;). Las plumas tienen también gran importancia como factor etiológico del asma bronquial, sobre todo en aquellos países en donde este material es usado en los colchones y almohadas; debe distinguirse la sensibilización para distintas clases de plumas (gallina, paloma, canarios, loros, etc.), y también la sensibilización a los hongos parásitos de las mismas.

Como un ejemplo de asma producida por material usado en el relleno de almohadas, colchones, etc., citaremos el caso de un médico asmático que presentaba crisis principalmente nocturnas y cuyo sufrimiento venía intensificándose progresivamente hasta el momento de ser examinado desde el punto de vista alérgico. El testado cutáneo reveló una reacción positiva a kapok; dado que el paciente no creía que existiese dicho material en su dormitorio, fué realizada una visita a su domicilio y en ella se procedió al examen directo de todos los materiales de relleno. Se encontró

kapok en una pequeña almohada, cuya eliminación fué suficiente para hacer desaparecer totalmente las crisis, sin el auxilio de ninguna otra terapéutica coadyuvante.

La raíz del lirio de Florencia es un producto que en polvo, o en forma de tinturas o extractos, entra en la composición de la mayoría de los polvos de tocador, cremas, talcos, jabones perfumados, agua de colonia, etc.; tiene una gran importancia en la etiología de la alergia respiratoria. RACKEMANN encuentra un 10 % de las rinitis, vasomotoras producidas por ese alérgeno; además puede ser la causa de otros estados alérgicos asociados, como conjuntivitis, dermatitis, eczema de la cara, sobre todo en los niños a causa del talco usado (BOZZOLA⁶). Es por eso que diversas casas comerciales preparan polvos de tocador exentos de raíz de lirio. La caspa de caballo puede ser causa de la aparición de asma, rinitis, vasomotora, y también urticaria y eczema; frecuentemente se asocia a la sensibilidad al suero de caballo. La cola usada para clarificar vinos, o en juguetes, estampillas y sobres, puede actuar como ingestante, como inhalante o contactante en las diversas manifestaciones alérgicas. En particular es capaz de provocar asmas muy rebeldes que no pueden ser tratadas por la desensibilización específica debido a las graves reacciones que podrían sobrevenir.

El pelo de gato, de perro, de cabra, etc., puede suscitar síntomas en personas expuestas a los animales correspondientes; en ausencia de éstos, no cabe excluir en absoluto la posibilidad de la intervención de aquellos materiales, pues pueden encontrarse también en juguetes, alfombras, tapices, pieles, fieltros, etc.

Otro alérgeno cuya investigación no debe ser omitida en el estudio de un asmático es el piretro, que es usado extensamente en la preparación de insecticidas; la sensibilización a piretro es relativamente frecuente y no es raro que el propio enfermo haya reconocido la intervención de dicho factor etiológico en la producción de sus síntomas.

En los casos de asma en que se plantea la posible intervención de alérgenos inhalantes es de especial importancia para la conducción provechosa y correcta de la investigación de los agentes causales, conocer sólidamente la manera de distribuirse y presentarse los más importantes alérgenos inhalantes (cap. XV) e igualmente obtener información directa y detallada sobre los

materiales existentes en la habitación del paciente y en otros lugares frecuentados por éste; en algunos casos cobra especial interés la averiguación de las características del local de trabajo, y aún la particular etapa de elaboración o manipulación con la que el enfermo está relacionado, pues ello condiciona la naturaleza de las partículas que pueden ser inhaladas.

9) ASMA POR INGESTANTES

Las sustancias ingeridas, en general alimentos, vehiculizados por la vía sanguínea, pueden llegar a ponerse en contacto con los anticuerpos fijados a las células en los distintos órganos de choque. (pág. 52).

Quando el órgano de encuentro es el bronquio, entonces puede aparecer el ataque de asma bronquial. Puede decirse que antes de los 5 años, la mayoría de las asmas son producidas por alimentos y entre ellos los más importantes son la leche, trigo, cacao, huevo (pág. 224). Por encima de esa edad, a la alergia por alimentos, se agrega la alergia por inhalantes ya considerada. Una de las drogas que puede producir típicos cuadros de asma, es la aspirina, y COKE⁶ dice que los asmáticos aspirino-sensibles tienen siempre un asma mixta, alérgica y bacteriana, siguiendo el esquema de su clasificación por medio del test de sedimentación diferencial.

EL CUADRO CLINICO DEL ASMA INTRINSECO

Desde WALKER⁴³ y RACKEMANN⁶⁰, se distinguen desde el punto de vista etiológico, según la procedencia de la causa provocadora, dos tipos de asmas: extrínseca e intrínseca (1).

En el estado actual de los conocimientos esta división tiene una gran importancia clínica, terapéutica y, sobre todo, pronóstica. Los mejores conocedores del asma destacan en trabajos recientes (31; 30; 32; 33; 10) la individualidad clínica del asma intrínseca, la que en su forma típica puede y debe ser reconocida por el médico general, dado el grave significado pronóstico que comporta. COHEN¹⁰ expresa que podría llamársele "*asthma gravis*".

Las diferencias esenciales dadas por los autores citados, son expuestas en forma simplificada en el cuadro que sigue:

(1) SALTER había usado estos dos términos, hace ya tres cuartos de siglo, pero en un sentido completamente distinto del actualmente aceptado.

**CUADRO COMPARATIVO DE LAS DIFERENCIAS ESENCIALES ENTRE
ASMA EXTRÍNSECA E INTRÍNSECA**

	EXTRINSECA	INTRINSECA
1. EDAD DE COMIENZO.	antes de 30 años.	alrededor de los 40 años, o después
2. Historia alérgica familiar.	habitualmente positiva	habitualmente negativa
3. Historia alérgica personal (otros síndromes alérgicos)	id.	id.
4. Ritmo anual de las crisis.	a veces estacional; a menudo largos periodos libres de síntomas	sufrimiento casi continuo
5. Intervalos entre los ataques.	a menudo prolongados	siempre breves
6. Recuperación (estado del paciente entre los ataques)	completa	incompleta
7. Síntomas nasales asociados	coriza espasmódico y síntomas oculares frecuentes	poliposis nasal y paranasal frecuente
8. Complicaciones vasculares.	no existen	frecuentes polimorfias y más o menos difusas (principalmente periarteritis nudosa)
9. Sensibilidad a drogas.	no la presenta	frecuente (sobre todo: aspirina)
10. Resultados del testado cutáneo.	positivo a algunos alérgenos	negativos, o por lo menos sin significado diagnóstico
11. Resultados del cambio de ambiente (u otras formas de control del ambiente: medidas de eliminación de inhalantes, cámaras de aire condicionado, etc.).	mejoría, o desaparición de la crisis	no se produce alivio apreciable
12. Evolución de la enfermedad.	sin tendencia a empeoramiento progresivo; mejora espontáneamente (pubertad) o con el tratamiento	tendencia al empeoramiento progresivo
13. Anatomía patológica.	no hay alteraciones orgánicas irreversibles, ni lesiones arteriales	lesiones irreversibles (lesiones vasculares, enfisema, bronquectasias, sinusitis hiperplástica, poliposis)
14. Efecto sobre la duración de la vida.	nulo	reduce
15. PRONÓSTICO.	bueno	severo
16. Procedencia de la causa.	alérgeno ingresado desde el exterior	la causa provocadora, si existe, estaría en el organismo del paciente (probable alergia bacteriana)
17. Tratamiento y sus resultados.	Eliminación, "desensibilización" específica, etc. Resultados buenos	tratamiento de focos infecciosos, medidas generales, etc. resultado pobre o nulo

EN RESUMEN: El asma intrínseca comienza tardíamente en la vida, la investigación alérgica no llega a identificar agentes causales, la evolución se caracteriza por el empeoramiento progresivo, el pronóstico es severo, no se dispone de tratamiento satisfactorio.

10) LA SEDIMENTACIÓN GLOBULAR EN EL ASMA

Con la técnica común de sedimentación globular (Wester-green), se encuentran dos grupos de asmáticos: a) casos de asma por hipersensibilidad a una proteína en la cual la sedimentación es normal o subnormal. b) Casos de asma donde la infección juega un papel, los que presentan un aumento de la velocidad de la sedimentación de acuerdo con el grado de la infección. COKE⁶ utiliza el test llamado de sedimentación diferencial, mediante el empleo de ácido ortovanádico coloidal y clasifica los casos de asma según los resultados obtenidos, en 3 grupos: I. Tipo alérgico puro, con hipersensibilidad a proteínas, que se presentan en general así hasta los 20 años, en la cual se encuentran valores subnormales de sedimentación globular en la técnica común. II. El tipo microbiano puro sin hipersensibilidad a proteínas. III. El tipo mixto que es más común en los últimos años de la vida, puesto que al factor alérgico se agrega la infección. Todos los casos de asma con sensibilidad a la aspirina, son considerados por COKE como pertenecientes a este último grupo y en ellos la supresión de la aspirina y otros alérgenos no llega a suprimir los ataques porque casi siempre hay infección agregada. Es importante destacar aquí que no deben hacerse tests intracutáneos con aspirina en aquellos sujetos que tienen historia de tal sensibilidad, porque aparte de no obtenerse reacciones positivas, se expone al enfermo a fatales complicaciones (FEINBERG¹⁹). El grupo de asmáticos sensibles a la aspirina, presentan un cuadro clínico bastante característico y es importante reconocerlo porque se trata de estados asmáticos a repetición, de pronóstico severo y en los cuales la reexposición a la droga puede ocasionar reacciones muy graves o aún fatales.

11) EL EQUILIBRIO ALÉRGICO DE VAUGHAN

El concepto del equilibrio alérgico que Vaughan ha introducido, facilita la interpretación del porqué ciertos factores aparen-

temente sin importancia, provocan el estallido de las crisis de asma. Vaughan supone que el organismo del alérgico se encuentra en equilibrio mientras no se alcance un umbral determinado por encima del cual se producen los síntomas. A veces bastan causas mínimas incapaces de determinar por ellas mismas un ataque de asma, pero que lo hacen sin embargo uniéndose a causas más importantes, que están actuando en el sujeto, pues permiten así alcanzar o sobrepasar el umbral necesario para el estallido de las crisis. Se explica así porque a veces el asma aparece por una emoción, por un desequilibrio endocrino (período menstrual) o por una influencia física (calor o frío). Es que estas causas han permitido que se sobrepase el umbral lo que provoca el estallido de las crisis y siendo causas accesorias, pueden aparecer como primordiales. (Cap. XV).

12) TRATAMIENTO DEL ASMA

Consideraremos el tratamiento del estado agudo, del estado de mal asmático y el tratamiento entre los ataques.

A) TRATAMIENTO DEL ESTADO AGUDO

Debe administrarse adrenalina por vía subcutánea, al 1^o/₁₀₀. RACKEMANN considera excesivo inyectar 1 cc. de una sola vez y recomienda la dosis de 0,2 cc. a 0,5 cc. repitiéndola no antes de las dos a tres horas y siempre que no haya habido síntomas de intolerancia (temblor, palpitaciones, sensación de opresión, palidez, náuseas, dolor de cabeza, etc.).

Nosotros preferimos usar la adrenalina según el procedimiento recomendado por HURST, procediendo de la siguiente manera: inyección inicial de 0,1 cc. a 0,2 cc.; se deja la aguja clavada en la piel, fijando el pabellón de la aguja y el cuerpo de la jeringuilla a la piel adyacente mediante tira emplástica; cada tres a cinco minutos se procede a inyectar 0,1 cc. por vez, hasta llegar a una cantidad total que oscilará entre medio y un centímetro cúbico en general. De esta manera se llega a inyectar, cuando el caso lo requiere, una cantidad superior a 1 cc., sin molestia alguna para el enfermo.

También se usa la adrenalina, más concentrada, al 1 %, por vía inhalante, lo que da buen resultado al comienzo de las crisis.

La adrenalina en vehículo aceitoso, por vía intramuscular, tiene una acción prolongada, que puede durar hasta 8 horas, pero es poco recomendable porque la velocidad de su absorción no es completamente previsible; puede llegar a absorberse con demasiado rapidez y producir accidentes.

En los casos de ataque persistente, con recrudescencias subintrantes, RICHARD, BARACH y CROMWELL³⁴, usan las nebulizaciones continuas de una solución de adrenalina al 1 %, en una corriente de oxígeno; hemos comprobado su eficacia en muchas circunstancias empleando un aparato nebulizador ideado por nosotros, con YANNICELLI²¹. Esta manera de administrar la adrenalina se basa en las investigaciones experimentales de GALGIANI, PROESCHER, DOCK y TAINTER²⁰, quienes encuentran que la adrenalina tiene una mayor acción sobre el bronquio en espasmo, cuando se la administra por vía respiratoria, que cuando es inyectada por vía subcutánea.

Muchos médicos recurren al uso de la morfina, lo que consideramos una costumbre muy peligrosa que debe ser combatida.

VAUGHAN y GRAHAM⁴⁰ al señalar algunos casos de muerte atribuible a opiáceos, contraindican su empleo y explican la acción nociva observada, por los efectos parasimpaticotónico y depresor del centro respiratorio.

Otros sedantes, como los barbitúricos, hidrato de cloral (1), paraldehído, son considerados mucho menos peligrosos y su uso puede ser útil en algunos casos; pero en los ataques muy severos hay que temer hasta los más leves grados de depresión del centro respiratorio. "El mejor sedante es dominar la crisis". (RACKEMANN).

Un nuevo sedante, de muy interesantes propiedades farmacológicas, ha sido propuesto para el tratamiento de estados asmáticos muy severos, que ya se habían demostrado refractarios a dosis repetidas de adrenalina, aminofilina y otros medicamentos habituales. Se trata del clorhidrato del éster etílico del ácido l-metil, 4-fenil-piperidin, 4-carboxílico ("Pethidine", "Demerol",

(1) En caso de usar hidrato de cloral, administrar 0,50 gramos cada seis o más horas, por vía bucal en poción, tomando la precaución de que se le ingiera bien diluido, con agua o leche. La dosis total en el día, sólo por excepción excederá de 2 gramos. La vía oral está contraindicada en casos de gastritis o úlcera; en ellos podrá recurrirse a la vía rectal (en enema aceitoso).

“Dolantina”). La indicación principal de esta droga es como sucedáneo de los opiáceos, sobre los cuales presenta las dos grandes ventajas de no deprimir peligrosamente el centro respiratorio y de no presentar sino una débil tendencia a la habituación o adicción; en lo que respecta a la utilización de este nuevo agente terapéutico en el asma, cabe destacar además dos propiedades farmacológicas, su intenso efecto espasmolítico sobre los músculos lisos y su efecto inhibitor del parasimpático (acción apreciable, aunque mucho menos intensa que la de la atropina).

Estas propiedades podrían explicar los éxitos obtenidos por YONKMAN, NOTH y HECHT ⁴⁶ en tres casos de estado de mal asmático. BATTERMAN y HIMMELSBACH ⁵ también lo han usado, a pequeñas dosis, fuera del estado asmático, con éxito. Cuando la adrenalina se vuelve inefectiva, un medicamento capaz de restaurar su actividad es la aminofilina (teofilina-etileno-diamina) y la teofilina-dietanol-amina (GALVAGNO ^{20bis}), en la dosis de 0,24 grs. en 10 c.c. de agua destilada o suero fisiológico, dado lentamente por vía intravenosa. La eficaz acción de este medicamento en el asma, fué revelado por EFRON, pero el estudio más completo corresponde a HERMANN y AYNESWORTH ²⁶ quienes en el año 1937 publicaron los brillantes resultados obtenidos en 16 pacientes en estado de mal asmático los cuales se habían vuelto resistentes a la acción de la adrenalina. Las experiencias de JOUNG y GILBERT ⁴⁷ demuestran que la aminofilina tiene una acción protectora frente a la bronco-constricción provocada en el bronquio del cobayo durante el choque histamínico o el choque anafiláctico. Queda pues bien justificado, tanto desde el punto de vista clínico como experimental, el uso de la aminofilina, en el tratamiento del paroxismo agudo del asma.

HAURY ²⁵ basado en investigaciones bioquímicas en las que revela un descenso del magnesio en la sangre durante el ataque de asma, propone dar 20 c.c. de sulfato de magnesio al 10 % por vía intravenosa y 4 c.c. por vía intramuscular de la solución al 50 %. Con ello dice conseguir alivio durante 18 a 24 horas. En nuestro medio esta terapéutica antiespasmódica fué preconizada hace muchos años por ROSSELLO y PLA ³⁶ quienes empleaban el sulfato de magnesio al 10 % por vía intravenosa, dando lentamente 5 c.c., al cabo de 5 minutos otros 5 c.c. y a los 10 minutos 20 c.c.

B) TRATAMIENTO DEL ESTADO DE MAL ASMÁTICO

En el estado de mal asmático el espasmo del bronquio parece tener un papel secundario frente a la tumefacción de la mucosa (verdadera urticaria de la mucosa brónquica) y la secreción espesa y viscosa de la luz que determina el síndrome de obstrucción brónquica.⁽⁴⁵⁾

BASES y KURTIN⁴ describen 8 casos de muerte en estado de mal asmático y la necropsia mostró que en los 8 casos los factores responsables fueron la obstrucción del árbol brónquico por secreciones viscosas de las glándulas mucosas de los brónquios. De ahí que dicho autores sostengan que la eliminación de tal material por aspiración broncoscópica pueda ser salvadora de la vida.

Clínicamente se manifiesta por una disnea continua con profunda cianosis y un síndrome clínico de colapso, manifestado por taquicardia (encima de 150), hipotensión arterial por debajo de 8 y tonos cardíacos débiles.

Algunos de estos pacientes no orinan ni mueven el vientre desde horas antes; están pálidos, sudorosos y con la lengua seca. En ellos está especialmente indicada (RACKEMANN⁸³) la administración intravenosa (gota a gota lento) de glucosa al 50^o/₀₀ en solución fisiológica de cloruro de sodio, hasta completar la cantidad total de uno a dos litros. Esta medida es habitualmente eficaz, aún en casos muy serios; el pulso y el aspecto del paciente mejoran, se restaura la diuresis y pronto el propio asmático advierte un neto alivio de sus síntomas.

Otras medidas propuestas para tratar estos enfermos, en los cuales ha fracasado la terapéutica habitual (adrenalina en sus diversas formas, aminofilina, etc.), son las siguientes: a) la mezcla de helio y oxígeno (80 % de helio y 20 % de oxígeno) basado en que el helio es un gas de muy baja densidad y por lo tanto muy difusible, por lo cual el esfuerzo respiratorio del asmático es mínimo. b) El éter por vía rectal mezclado en partes iguales con aceite de olivas a razón de 1 c.c. de éter por kilo de peso, dándolo a través de una sonda fina y muy lentamente. Si se quiere llegar a la hipnosis se podrá dar la cantidad indicada en un plazo de 20 minutos y para conseguir una semi-anestesia se puede fraccionar la dosis y darlo en un plazo de 1 a 2 horas. c) En los casos desesperados se recurre a la anestesia general al ciclopropano. d) La piritoterapia provocada por la

vacuna antitífica administrada por vía intravenosa, no podrá ser empleada por el estado de colapso en que se encuentra el enfermo a pesar de los éxitos que con ella se obtienen en algunos ataques de asma no tan severos pero que no ceden a las medicaciones habituales.

Es preciso recordar que en la persistencia del estado de mal asmático parece evidente que no sólo intervienen los elementos materiales (alérgenos, exógenos, etc.) que han provocado la crisis, sino que también ejercen una influencia importante los disturbios psíquicos, y, en términos generales, el sistema nervioso central, perturbado en sus funciones en una forma que no puede ser exactamente precisada. Sobre esto puede decirse que hay aceptación general; hay sin embargo grandes divergencias de opinión en lo que respecta a la importancia atribuida por los diversos autores a estos factores corticales y disturbios psíquicos. Algunos psiquiatras y psicoanalistas les asignan el papel de factores etiopatogénicos primordiales, mientras que otros autores los consideran un simple elemento accesorio que sólo en muy raros casos debe ser especialmente tenido en cuenta.

Parece ser un hecho real, que estadísticamente los asmáticos presentan rasgos más o menos característicos de su personalidad psíquica, tales como los destacados por BROWN y GOITEIN ⁷.

Sobre estos elementos psíquicos y corticales se actúa, sea por procedimientos propios de la ciencia psiquiátrica (psicoanálisis, etcétera), sea por medios sencillos, al alcance del médico general. Entre estos últimos figuran: las medidas tendientes a calmar y despejar el ambiente en que vive el enfermo; la sedación de éste por medio de drogas.

La propia influencia personal del médico puede ser altamente benéfica; procederá con calma, orden, dominio de sí mismo, infundiendo confianza, sin dejarse influir por la inquietud, la agitación o el temor de los circunstantes. Para evitar esta influencia perniciosa del ambiente del hogar, se ha llegado ⁽⁸³⁾ a aconsejar el traslado del enfermo a un medio sanatorial u hospitalario en los casos de estado asmático severo.

Es de tal importancia, en algunos casos, obtener la sedación psíquica del enfermo, que BARACH ⁸ destaca la gran utilidad que puede tener la administración de opiáceos; insistimos sobre los graves riesgos de esta medicación en las páginas anteriores.

C) TRATAMIENTO ENTRE LOS ATAQUES

Realizado el testado cutáneo, es necesario hacer una dieta en la que se eliminen aquellos alimentos considerados capaces de producir trastornos sea: a) por su reconocida alergenidad; b) por estar individualizados en las historias clínicas como dañosos; c) por haberse obtenido reacciones positivas; d) por pertenecer al mismo género o familia que un alimento sospechado por una de las causas anteriores. ADAMS¹ sostiene que hay que evitar dar al asmático un exceso de hidratos de carbono y FÖLDES ha propuesto una dieta en la cual se evite la hidratación del organismo, a base de vísceras de animales, carnes blancas y vegetales crudos. Suprime la sal, pan, tubérculos (papas, etc.), y en general los alimentos hidrófilos como las grasas. La dieta de FÖLDES como todas las dietas sistemáticas, tienen el inconveniente de que puede ir en ella el alimento al cual el sujeto está sensibilizado, y por eso en último término el mejor criterio será someter al enfermo a la dieta de eliminación, tal como se detalla en el capítulo de la alergia digestiva. Se suprimirán si es posible los inhalantes a los cuales haya dado reacción el paciente; en este sentido se evitará el contacto con lana, plumas, caballos, perros, gatos, pieles, según el caso. Siempre que sea posible es conveniente visitar la casa del enfermo para reconocer y suprimir el material sospechoso. Cuando el enfermo está sensibilizado a polvo de habitación, lanas, plumas, piretro además de adoptar las medidas tendientes a reducir la exposición a ellos, se hará la desensibilización específica, empezando con el extracto 10 a 100 veces más diluido que el usado para el testado, dando 3 inyecciones semanales, empezando con $\frac{1}{20}$ y luego $\frac{1}{10}$ de c.c. subcutáneo y así sucesivamente, según las reacciones generales del enfermo (ver preparación de extractos, Cap. XVIII). En algunos casos es recomendable usar dosis más pequeñas, administradas por vía intradérmica. En general se desaconseja desensibilizar con caspa de caballo y algunos otros productos epidérmicos, por las grandes reacciones constitucionales que provocan; si a pesar de eso se resuelve hacerlo, usar extractos muy diluidos. Una medida general muy aconsejable en los asmáticos es la de mantener un normal funcionamiento intestinal a base de lavajes, calomelanos, aceite de castor, etc.

Como medicaciones inespecíficas, se han preconizado **mu-chas**, de las cuáles quedan todavía el uso de yoduros o peptonas

yodadas y sales de oro en dosis de 0.02 grs. por semana siempre que no haya contraindicación de orden general o renal. El uso de inyecciones de peptona y leche está casi abandonado; el calcio se sigue usando de manera empírica sin real seguridad de las ventajas que con él puedan obtenerse. En cuanto a la tuberculino-terapia las opiniones divergen ampliamente; existen autores entusiastas como CRUCIANI¹⁵, mientras otros niegan en absoluto su eficacia. Debe destacarse que en caso de usarla las dosis a dar deben ser inverosímilmente pequeñas (diluciones de 10⁻⁴⁰ y menores), pues si no se toma esta precaución pueden ocasionarse grandes daños.

La autohemoterapia y autoseroterapia tienen cierta utilidad en algunos casos. La medicación inespecífica más usada en la actualidad, basada en un mecanismo hoy muy aceptado para explicar las reacciones alérgicas es la histamina bajo la forma de microdosis y FARMER¹⁷ es quien sobre todo ha insistido sobre el empleo de esta medicación; usa dosis de 0.01 a 0.1 de gama (gama = milésima de miligramo) llegando a la dosis máxima por vez de 100 gamas y dando 2 a 3 inyecciones a la semana o aún diariamente. Hemos empleado en gran escala este medio terapéutico como medicación única o asociada a la específica y los resultados han sido muy variables no permitiéndonos sacar una conclusión definitiva.

Dado que el asma es una enfermedad de evolución caprichosa influida por cantidad de factores distintos para cada caso individual, que escapan al contralor del médico tratante, es en general difícil juzgar el valor de un tratamiento sobre la base de un corto número de casos. Así se explican las grandes divergencias de criterios y opiniones que aparecen en la bibliografía en la que se encuentran afirmaciones rotundas que se contradicen totalmente unas a otras. Además es muy frecuente que se pretenda establecer juicio sobre un medio terapéutico que es aplicado en forma asociada a otras numerosas medidas lo que hace que la asignación de un eventual beneficio obtenido, sea arbitraria y dependa fundamentalmente de preferencias intuitivas del médico tratante. Por todos estos motivos es recomendable proceder con suma cautela antes de establecer conclusiones acerca de cualquier agente terapéutico usado en el asma. Es por ello que muchas medidas que fueron preconizadas como muy valiosas han caído poco después en completo descrédito o están en vía de

serlo, como el uso de las vitaminas, A, B, C, D, histaminasa, absceso de fijación, extractos de bazo, proteosa urinaria, etc.

Es sin embargo indudable que la desensibilización específica es la que permite obtener los éxitos más brillantes, sobre todo en las asma polínicas. En estos casos, como en la desensibilización a lana, plumas o polvo de habitación, es conveniente usar para el tratamiento el polen o la mezcla de pólenes que dieron reacciones positivas en el testado, en concentraciones 10 a 100 veces más débiles y aplicándolo en cantidades progresivas, empezando con $\frac{1}{10}$ de c.c. subcutáneo o intradérmico. Se obtienen buenos éxitos cuando el tratamiento se inicia dos meses antes de la estación (tratamiento pre-estacional) pero se obtienen también éxitos notorios cuando él es iniciado en la época de plena agudeza de los síntomas (tratamiento co-estacional) (pág. 486); la conducción del tratamiento co-estacional se basa en diversos criterios (pág. 486).

En un caso que recientemente estudiamos, con asma que aparecía en primavera, empezamos la desensibilización intradérmica cuando estaba en plena agudeza de sus síntomas; a la segunda inyección habían desaparecido los ataques, y continuando el tratamiento en forma progresiva siguió sin asma durante toda la estación. Era un asma primaveral con sensibilidad a diversos pólenes de árboles y a *Phleum pratense*.

En otra paciente había un asma de primavera y presentaba sensibilidad a pólenes de dicha estación a pesar de lo cual la desensibilización con dichos pólenes hecha en plena estación, marchaba en forma irregular. Bastó sin embargo desensibilizarla al mismo tiempo a polvo de habitación, al cual estaba sensibilizada, para que la enferma mejorara notablemente.

13) ASMA BACTERIANA

Frente a un asma bacteriana, es preciso atacar el foco séptico, (amígdala, senos, dientes, apéndice, vesícula, focos sépticos pulmonares) y someterlo a la desensibilización con el antígeno bacteriano de los gérmenes aislados del foco. COKE recomienda hacer el cultivo exponiendo previamente los gérmenes ante el propio suero del enfermo y luego cultivándolos en los medios correspondientes. Sostiene que de este modo sólo se desarrollan las colonias de aquellos microbios para los cuáles el sujeto no está protegido. RECHNIEWSKI, que ha hecho estudios de alergia bacteriana en gran escala, hace los test intradérmicos con antígenos preparados con microbios aislados de los distintos focos.

Las dosis a dar del extracto bacteriano, deben estar siempre por debajo de la dosis que provoque reacciones generales o focales (método de las dosis sub-reaccionales), empezando con $\frac{1}{20}$ de c.c. por vía subcutánea, y luego ascendiendo progresivamente; cuando no es posible hacer una auto-vacuna, se puede emplear como elemento de prueba una stock-vacuna preparada con microbios habituales del aparato respiratorio o digestivo.

Es así que las stock-vacunas preparadas con coli o enterococo, dan a menudo grandes resultados cuando el foco está en la vesícula o intestino, pues ellos son los gérmenes más frecuentes que allí causan alergia bacteriana.

14) LA CIRUGÍA EN EL ASMA

Se ha pretendido actuar sobre el asma, realizando la extirpación del ganglio estelar. LERICHE y FONTAINE²⁸ relatan 11 casos de asma tratados por estelectomía uni o bilateral, obteniendo resultados buenos en 6 pacientes y en 5 ninguna mejoría. De los 6 pacientes en los cuáles el resultado fué bueno, uno de ellos no tuvo asma durante 13 años y otro durante $7\frac{1}{2}$ años. LERICHE llega a la conclusión que la extirpación del ganglio estelar es el procedimiento de elección como tratamiento quirúrgico del asma y recomienda, como medida previa, hacer la infiltración con novocaína de dicho ganglio antes de la intervención. Sin embargo este criterio es muy discutible en el momento actual.

Hemos hecho en varios asmáticos la anestesia del ganglio estelar, siguiendo la técnica de ALBANESE² y sólo en un caso vimos una franca mejoría. En un paciente en que alternaban crisis de asma y manifestaciones alérgicas de ambos brazos, adoptando el tipo de eritema de Dühring, pudimos observar que bajo la acción de la anestesia del ganglio estelar, desaparecieron las manifestaciones de piel, pero su asma continuó en la misma forma que antes, alternando con dolores de las articulaciones a tipo reumatoide.

RIENHOFF y GAY⁶⁵ han tratado 21 pacientes con asma de tipo grave, en los cuales no fué posible hallar ninguna causa de su sensibilización (asma intrínseca), realizando la resección del plexus pulmonar; de los 21 pacientes, 8 obtuvieron beneficio apreciable, 9 murieron a consecuencia de la operación y 4 no sólo no mejoraron sino que sufrieron aún más después de la operación. En cuanto a los éxitos que a veces se obtienen en asma aplicando radioterapia al mediastino, es posible que se deban a la acción ejercida sobre este mismo plexo pulmonar.

Sumario

Se considera actualmente que el asma es en la mayoría de los casos una manifestación de hipersensibilidad a un agente extrínseco (inhalantes, ingestantes, etc.). Un cierto número de casos escapan a las investigaciones alérgicas que tenemos actualmente a nuestra disposición, lo que ha llevado a considerarlas como asma intrínsecas (Rackemann) o síndromes alérgicos en ausencia de alérgenos (Alexander). El estudio de las causas extrínsecas responsables de los síndromes asmáticos es desarrollado en sus líneas generales, destacándose que en nuestro país los inhalantes domésticos intervienen en forma predominante, en particular el polvo de habitación. Los pólenes en cambio no tienen entre nosotros la importancia que presentan en otros países.

La terapéutica comprende medidas contra el ataque agudo en sus diversas formas y el tratamiento entre los ataques que puede ser específico o inespecífico. En los casos en que puedan individualizarse los alérgenos causales extrínsecos, la eliminación de éstos cuando es posible, da los mayores resultados. En la evaluación de la eficacia de cualquier agente terapéutico debe tenerse especial cuidado en no establecer conclusiones prematuras e insuficientemente fundamentadas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) ADAMS (J.). — Asthma and the general practitioner. Bailliere. Tindall. 1939, London.
- 2) ALBANESE (A. R.). — Prensa Médica Argentina, Nov. de 1936.
- 3) BARACH (A. I.). — Repeated bronchial relaxation in the treatment of intractable asthma. The J. of All. 1943, 14, 296.
- 4) BASES (L.) and KURTIN (A.). — Prevention of death in status asthmaticus. Arch. Otolaring. 1942, 36, 79.
- 5) BATTERMAN (R. C.), HIMMELSBACH (C. K.). — Demerol a new synthetic analgesic. The 1943 Year Book of Gen. Ther. 1943; 361. Chicago.
- 6) BOZZOLA (J. A.). — El asma bronquial desde el punto de vista alérgico. Semana Médica, 1936, N° 41.
- 7) BROWN (E. A.), GOITEIN (L.). — Some aspects of mind in asthma and allergy. The J. of Neurol. and Ment. Dis. 1943, 98, 638.
- 8) BROWNING (W. H.). — Mold fungi in the etiology of respiratory allergic diseases. J. Allergy. 1943, 14, 231.
- 9) COCA (A. F.), WALZER (M.), and THOMMEN (A. A.). — Asthma and hay fever. Edic. Baillière. Tindal, 1931.
- 10) COHEN (M. E.). — Bronchial asthma: clasification based on etiological and pathological factors. Ann. of Intern. Med. 1944, 25, 590.
- 11) COHEN (M. E.), COHEN (S.). — Further observations on the nature of the house dust antigen. J. Allergy, 1939, 10, 561.
- 12) COKE (F.). — Asthma. IIª Edic. 1939. Williams y Wilkins Comp. Baltimore.
- 13) COULSON (E. J.) and STEVENS (H.). — Antigenic relationship of cotton lintens, dust and dust precursors. J. Allergy, 1939, 1940, 11, 537.
- 14) COTTRELL (J. D.), CUDDIE (D. C.). — The arm tongue circulation time in chronic asthma. Brit. M. J. 1942, 70.

- 15) CRUCIANI (J. A.). — Asma y síndromes alérgicos. Edit. El Atonoo. B. Aires, 1941.
- 16) CHOBOT (R.), DUNDY (H.) and SCHAFFER (N.). — Relationship of mold reactions to clinical symptoms. *J. Allergy* 1940, 1941, 12, 46.
- 17) FARMER (L.). — The histamine treatment of allergic diseases. *J. Labor. and Clin. Med.* 1941, 26, 802.
- 18) FARMER (L.) and KAUFMAN (R. E.). — Histamine in the treatment of nasal allergy. *Laringospe.* 1942, 53, 255.
- 19) FEINBERG (S.). — Allergy in practice, 1944. Edit. The Yearbook Publish, Chicago.
- 20) GALGIANI (J. V.), PROESCHER (F.), DOCK (W.) and TAINTER (M. L.). Systemic effects from inhalation of strong solutions of epinephrine. *J.A.M.A.* 1939, 112, 1929.
- 20 bis) GALVAGNO (V. J.). — La derifilina en el tratamiento de las crisis asmáticas Tesis de Buenos Aires, 1938.
- 21) GRAÑA (A.) y YANNICELLI (S.). — Las nebulizaciones de sustancias medicamentosas en la práctica médica. *Arch. Urug. de Med. Cirug. y Esp.*, 1943, 23, 445.
- 22) HAMPTON (S. F.) and STULL (A.). — Antigenic studies by the Dale test. The antigenicity of house dust. *J. Allergy*, 1940, 11, 109.
- 23) HANSEL (F. F.). — Allergy of the nose and paranasal sinuses. *Edic. London Henry, Kimpton*, 1936, pág. 156.
- 24) HARRIS (L. H.). — Experimental reproduction of respiratory mold allergy. *J. Allerg.* 1940, 1941, 12, 279.
- 25) HAURY (V. G.). — Blood sérum magnesium in bronchial asthma and its treatment by the administration of magnesium sulfate. *J. Labor, and Clin. Med.* 1940, 26, 340.
- 26) HERMANN and AYNES-WORTH. — Succesfull treatment of persistent extreme dyspnea. *J. Lab. Clin. Med.*, 1937, 23, 135.
- 27) HUNDT (H. B.). — Some observations on the blood eosinophile count in asthmatics. *J. Allergy*, 1938, 1939, 10, 145.
- 28) LERICHE (R.) and FONTAINE (R.). — Resultados del tratamiento del asma por estelectomía. *Presse Med.* 1939, 47, 243.
- 29) PENNINGTON (E. S.). — A study of clinical sensitivy to aire borne molds. *J. Allergy*, 1940, 1941, 12, 388.
- 30) RACKEMANN (F. M.). — A clinical study of one hundred and fifty cases of bronchial asthma. *Arthma. Arch. of Intern. Med.* 1918, 22, 517.
- 31) RACKEMANN (F. M.). — Intrinsic asthma. *J. Allerg.* 1939, 1940, 11, 147.
- 32) RACKEMANN (F. M.). — Intrinsic asthma. Further observations. *J. All.* 1941-1942, 13, 622.
- 33) RACKEMANN (F. M.). — The treatment of the asthmatic attack. *Med. Clin. of N. Amer.* 1942, 26, 1501.
- 34) RICHARDS (D. W.), BARACH (A.) and CROMWELL (H. A.). — *Am. Journ. Scienc.*, 1940, 199, 255.
- 35) RIENHOFF (W. F.) and GAY (L. W.). — Treatment of intractable bronchial asthma by bilateral resection of the posterior pulmonar plexus. *Arch. Surgery*, 1938, 37, 456.
- 36) ROSSELLO (H. J.) y PLA (J. C.). — El sulfato de Magnesio en la crisis del asma. *Prensa Med. Argent.* 1936, 23, 1677.
- 37) RUIZ MORENO (G.) y BACHMANN (A. E.). — Sensibilizaciones a hongos en la ciudad de B. Aires. *Anales del Instituto de investigaciones físicas aplicables a la patología humana*, 1941, 3, 189.
- 38) URBACH (E.). — Allergy. Edit. Grune y Stratton. N. York. 1943.
- 39) VAUGHAN (W.). — Practice of allergy. 1939, Mosby Company Saint Louis.
- 40) VAUGHAN (W.) and GRAHAM (R.). — Death from asthma. *J. A. M. A.*, 1942, 119, 556.
- 41) WALDBOTT (G. L.) and BAILEY (L. J.). — Estrogenic hormone determinations in premenstrual asthma. *J. Allergy*, 1941-1942, 13, 125.
- 42) WALKER (I. C.). — Sensitization of patients with bronchial asthma to proteins in animals, fruits and vegetable foods. *Journ. of Med. Reserch. Boston*, 1917, pág. 231. (cit. en 31).
- 43) WALKER (Ch.). — The treatment of bronchial asthma with proteins. *Arch. of Int. Med.*, 1918, 22, 466.
- 44) WIDAL, LERMOYEZ, ABRAMI, BRISSAUD et JOLTRAIN. — Les phénomènes d'ordre anahylactique dans l'urticarie. *Bull. Soc. Med. des Hp.* 1914 (cit. en 31).
- 45) WOLFER-BIANCHI (R.). — Zur Pathologie des Bronchialasthma. *Helvet. Med. Act.* 1943, 10, 101.
- 46) YONKMAN (F. F.), NOTH (P. H.) and HECHT (H. H.). — Demerol: a new synthetic analgetic, spasmolytic and sedative agent. II: Clinical observations. *Ann. of Int. Med.* 1944, 21, 17.
- 47) YOUNG (R. H.) and GILBERT (R. P.). — The use of teophylline with the ethylendiamine (aminophylline) for the control of bronchial spasm. *J. of Allergy*. 1940-1941, 12, 235.
- 48) ZERBINO (V.). — Asma en el niño. Agencia Gral. de librería y publicaciones, 1926, Montevideo.

Alergia de piel

G. Rodríguez Guerrero

I) Dermatitis eczematosa del tipo contacto

A) NATURALEZA ALÉRGICA DE ESTA AFECCIÓN. PRUEBA DE PARCHES.

Dentro de las afecciones alérgicas se admite hoy sin discusión, que ninguna es susceptible de pruebas más concluyentes de su naturaleza alérgica, que la dermatitis eczematosa del tipo contacto (5). La lesión puede ser reproducida fielmente, y de modo intencional, por la puesta en contacto de la piel a examinar con la sustancia causal, lo que constituye prueba categórica de su origen.

Las primeras nociones de sensibilización y desensibilización específica en esta afección, son debidas a las observaciones de J. JADASSOHN y sus discípulos y a B. BLOCH y su escuela de Zurich. En sus primeras publicaciones se encuentran observaciones fundamentales referentes a variaciones cronológicas y locales en el grado de sensibilización de la piel; a la influencia de la vía de administración del alérgeno y formas de manifestación; al período de incubación y al papel de los vasos sanguíneos y linfáticos en la distribución de los alérgenos (2).

JADASSOHN desarrolló entonces su concepción original de la llamada "prueba de parche", que consiste en provocar la reacción de la piel con aplicaciones superficiales de las sustancias causales.

El autor mencionado fué el primero (2) (1895), once años antes que v. Pirquet enunciara su doctrina definiendo la noción

de alergia, que demostró la capacidad de la piel para reaccionar frente a la aplicación local del alérgeno sospechoso, es decir, el fundamento de la llamada hoy “prueba de parche”, o método de JADASSOHN, que tan señalados servicios presta a la dermatología. Esta prueba es un importante recurso para descubrir o confirmar la relación de causa a efecto que hay entre ciertas dermatosis y los agentes que las provocan, relación que puede haber sido sospechada antes por la historia clínica.

Los dos hechos siguientes son descritos por JADASSOHN para demostrar la especificidad de la sensibilización:

Un paciente sifilítico recibió una inyección de un preparado mercurial y desarrolló una dermatitis mercurial abarcando todas las partes de la piel, con *excepción de una pequeña área bien demarcada*. Se comprobó después que la superficie respetada por la dermatitis, era justamente el sitio ocupado anteriormente por un emplasto mercurial aplicado en el tratamiento de un forúnculo.

Otro paciente tratado por cierta preparación mercurial inyectable, desarrolló una dermatitis eczematosa aguda, que estaba limitada a los sitios exactos en los cuales anteriormente había aplicado “ungüento mercurial” para el tratamiento de una pediculosis pubis.

Estas dos observaciones constituyeron para él, elocuentes demostraciones de que ciertas dermatosis eczematoso-eritematosas dependen de una sensibilización específica de la piel.

Con SULZBERGER creemos que la dermatitis eczematosa es la forma de enfermedad humana alérgica en la que se puede demostrar con más claridad su naturaleza alérgica. La dermatitis eczematosa es la enfermedad alérgica más común de todas las enfermedades alérgicas conocidas (5).

Las pruebas de parche en las dermatitis eczematosas se pueden realizar con relativa facilidad, pues los dispositivos usados para tal fin, así como los alérgenos sospechados eczematógenos, son accesibles, de fácil obtención y su aplicación está casi exenta de peligros.

Además, las pruebas de parche (Cap. XV), en las dermatitis eczematosas, producen respuestas más instructivas y más categóricas que las respuestas obtenidas en otro tipo de pruebas de diagnóstico alérgico. La aplicación de la sustancia sospechada en

una pequeña cantidad, en la superficie de la piel, comporta un mínimo de errores si se compara con las complicaciones provenientes de la introducción de sustancias en la piel.

En la prueba de parche, se ponen en juego condiciones que se asemejan a aquellas que intervienen en la enfermedad clínica; la mencionada prueba reproduce, en pequeño cuando es positiva, la enfermedad en cuestión. Ningún otro órgano ofrece la oportunidad singular de poder ser explorado en diferentes zonas, como lo ofrece la piel, sea simultáneamente o en diferentes momentos. Se han puesto así de manifiesto otras circunstancias relativas a la sensibilidad, como p. ej., zonas de diferente estado de reacción. En el hombre, experimentalmente, ha podido desarrollarse la sensibilidad eczematosa de la piel, mediante un proceso semejante al que tiene lugar en los procesos clínicos. Estas pruebas experimentales han podido reproducirse también en animales de laboratorio usando las sustancias que se han demostrado eczematógenas para el hombre.

Clínicamente se han podido comprobar además hechos interesantes que deben ser destacados: un período de resistencia a la sensibilización de duración variable; un período de incubación con duración definitivamente fija, no menor de cuatro días, ni mayor de veinte; prueba positiva de especificidad en la alteración; tiempo de reacción entre 24 y 48 horas, o más. Todo esto demuestra en forma concluyente, la naturaleza alérgica de esta afección.

B) DIAGNÓSTICO DE LA DERMATITIS ECZEMATOSA DEL TIPO CONTACTO.

La dermatitis del tipo contacto, puede confundirse con diversas dermatitis de origen y naturaleza diferentes, por lo cual deben destacarse los caracteres que pueden diferenciarlas, dada su semejanza morfológica.

Entre esas dermatitis deben distinguirse: el eczema atópico y el eczema seborreico en los niños; ciertas dermatitis producidas por hongos; algunas dermatitis eczematosas producidas por agentes físicos (fricción, calor, luz solar, frío, presión, ácidos, etc.); ciertas dermatitis originadas por drogas.

Las diferencias entre las dermatitis del tipo contacto y otras dermatitis, son generalmente fáciles de percibir en los casos comunes. Sin embargo en casos raros, pueden presentarse dudas

sobre la naturaleza de la dermatitis, aún para los clínicos experimentados. Por estas razones señalaremos las características esenciales de las dermatitis del tipo contacto, que permiten reconocerla en la mayoría de los casos, sin entrar en distingos minuciosos acerca de los casos límites que plantean cuestiones de difícil diagnóstico con algunas formas clínicas de dermatitis atópica (eczema atópico) y de dermatitis seborreica, afecciones que con cierta frecuencia pueden dar motivo a dudas y confusiones.

La dermatitis del tipo contacto, es una enfermedad que puede aparecer a cualquier edad, de aspecto a veces húmedo, otras veces seco o grasoso; con frecuencia no es claramente circunscrita, pudiendo ser aguda o subaguda, eritematosa, y a veces edematosa, con vesículas y hasta con ampollas; en ciertos casos puede presentar como elementos dominantes, pápulas, escamas, piel infiltrada, etc. La parte de piel enferma se circunscribe a las zonas expuestas a la acción de los agentes eczematógenos. La prueba de parche con el agente causal, es positiva.

En la dermatitis atópica (eczema atópico), frecuentemente el paciente ha tenido algún episodio durante la infancia, otras veces durante la adolescencia; muy a menudo hay historia personal o familiar de enfermedades alérgicas (fiebre de heno, asma, eczema infantil, etc.); el aspecto de las lesiones es a menudo seco, papular, prurítico, con tendencia a la liquenificación; tiene preferencia a localizarse en los pliegues del codo, región poplítea, cuello, nalga. Aparece a menudo relacionada con la ingestión de alimentos o drogas y la prueba intradérmica es, a veces, positiva frente al agente.

La dermatitis seborreica (eczema seborreico), se inicia en la infancia o hacia el fin de ésta, como un eczema localizado en determinadas regiones (áreas seborreicas) y presentando elementos de un tipo especial (escamas grasosas de un color amarillento); frecuentemente se encuentran en algunos miembros de la familia casos de acné vulgar, piel seborreica, abundancia de caspa, etc.

Esta dermatitis se presenta en general circunscrita al cuero cabelludo, frente, zonas medianas del tórax (anterior y posterior); es eritematosa con escaso o moderado prurito.

Importancia de la anamnesis. — La anamnesis es siempre una etapa importantísima en la caracterización de todo episodio alérgico. En la dermatitis eczematosa del tipo contacto, ella desempeña un papel de primer orden; el interrogatorio debe ser realizado con método y cuidadosamente, buscando antecedentes de posible exposición a sustancias capaces de producir la dermatitis y debe detenerse en particular en la ocupación del paciente. (Cap. XV).

Destacamos aquí la importancia de establecer con precisión el momento y modo de comienzo de la dermatitis, los sitios de piel inicialmente afectados, los detalles de la evolución, esforzándose por poner de relieve todo factor que pueda influir sobre la lesión. Es esencial registrar toda forma de medicación a que esté sometido el paciente, sea por su propia cuenta o por indicación médica y en particular la medicación tópica usada sobre la lesión misma desde su comienzo, que puede alterar su aspecto, su evolución y aún causar nuevas lesiones. Es preciso recordar que muchas drogas usadas como medicación local, pueden actuar como eczematógenos o sensibilizadores cutáneos (sulfanilamidas, anestésicos locales, etc.). (Cap. XIII).

La presencia de la erupción inicial en superficies expuestas y con manifestaciones agudas (eritema, edema o vesículas visibles, con prurito), son elementos a favor de la dermatitis tipo contacto.

Historias clínicas de dermatitis del tipo de contacto:

F. A., 53 años, ordeñador, lesión del dorso y borde radial de ambas manos, del tipo inflamatorio, descamativa, con vesículas pruriginosas, datando de 2 meses.

Indicación: suprimir el ordeño y apósitos de resorcina al 4‰.

Mejoría. Al retomar el trabajo, empeora.

H. P., 26 años, ordeñador. Lesión del dorso de la mano derecha, descamativa, con escoriaciones profundas, pruriginosas y dolorosas, datando de un año. Es ordeñador desde hace dos años. Indicaciones: no ordeñar. Resorcina 4‰. Mejoría inmediata.

G. V., 44 años, tambero. Eczema primando en el borde radial de la mano derecha. Ordeña desde hace 5 años y sufre desde hace 6 meses. La resorcina no le hace nada.

Indicaciones: dejar el tambo. Acido bórico 20‰. Mejora.

D. R. L. 26 años. El uso de faja de goma, a pesar de estar recubierta de tela de seda y algodón, produce en toda la superficie cubierta por esta faja, una dermatitis del tipo de contacto. La gorra de goma para el baño, determina una lesión con idénticos caracteres en la piel de la frente, siguiendo el límite preciso del borde de la gorra.

En la prueba de parche con goma, se advierte al cabo de 18-24 horas, una reacción eczematosa que persiste durante varios días.

E. D. I., 38 años, cirujano; desde hace un año nota en el dorso de la mano un eczema bastante pruriginoso, que luego en pocos días se extiende a todas las partes de la mano y antebrazo que toman contacto con el guante de goma. Deja de operar durante 3 meses en cuyo plazo el eczema mejora paulatinamente. A raíz de usar nuevamente guantes de goma, tiene un empuje similar al anterior, observándose aún a los 5 meses, restos de la lesión.

En una tercera ocasión, luego de una acentuada mejoría, usa de nuevo guantes de goma e inmediatamente se reproduce la lesión con los mismos caracteres, lo que demuestra que se trata de una dermatitis eczematosa por contacto.

II) Eczema alérgico atópico (o dermatitis atópica)

El eczema alérgico atópico, es aquella forma de alergia que se manifiesta en la piel con los caracteres morfológicos del eczema; entre otros caracteres presenta anticuerpos circulantes específicos que se ponen de relieve por la prueba de PRAUSNITZ - KÜSTNER. En la historia del paciente se encuentran a menudo antecedentes personales o familiares, alérgicos; (fiebre de heno, asma, jaquecas, urticarias, alergia digestiva, etc.). Aumento de los eosinófilos en la sangre, en los exudados y en los tejidos afectados. Las pruebas intradérmicas o por escarificación, frecuentemente dan respuestas positivas frente a algunos alérgenos que demuestran luego tener significación clínica. Las pruebas de parche son en general negativas. Se produce alivio de los síntomas cuando se suprime, por plazo prudencial, el alérgeno en cuestión y ellos se agravan de nuevo, al reiterar la exposición al alérgeno causal.

El tipo de esta afección cutánea la proporciona el eczema de los lactantes que se presenta como una lesión predominante pápulo-vesiculosa; con mayor frecuencia se le encuentra entre los 2 y 10 meses de edad. Ocupa de preferencia la cara, las mejillas, la frente y labios, en forma más o menos simétrica, respetando la

nariz y el mentón. Su comienzo es francamente vesiculoso y luego, se hace húmedo. Con frecuencia toma el cuero cabelludo, presentando costras adherentes, dando origen a lo que los autores franceses llamaron "calotte des nourrissons".

Esta lesión puede permanecer localizada o extenderse a las regiones glúteas, miembros y tronco, ocupando con preferencia los pliegues de flexión. El estado general es bueno y los niños son obesos.

En el adulto el eczema atópico es frecuente; cuando es crónico da con preferencia origen a las lesiones de neurodermitis, con localización preferente en los costados del cuello, pliegues del codo, hueco poplíteo, pliegue interglúteo, etc.

La llegada al organismo de los agentes determinantes de la dermatitis atópica puede producirse por las vías más variadas. Lo importante es que llegue al órgano sensibilizado en la cantidad suficiente. Pueden llegar al organismo como inhalantes (pólenes, gérmenes de hongos, insectos, polvo de los ambientes más variados que habita el hombre, harina de trigo, sustancias aromáticas, etc.). Pueden ser ingestantes: alimentos, drogas, etc.; o mismo contactantes: cosméticos u otros; o de penetración por efracción de la barrera cutáneo-mucosa, como sustancias inyectadas (sueros o vacunas, etc.).

Ciertas drogas que se ingieren con frecuencia fuera de indicación y hasta con desconocimiento del propio enfermo, pueden provocar eczema atópico u otras dermatosis (aspirina, fenolftaleína, etc.). Drogas que previamente han sido toleradas perfectamente, pueden repentinamente ocasionar una dermatitis eczematosa atópica o eczema alérgica. Una vez producida la sensibilización de la piel, la recidiva de esta lesión se produce por la reexposición a cantidades mínimas, del agente causal. Es natural que debe entenderse que la reexposición debe hacerse por la misma vía en oposición a lo que podíamos suponer a primera vista, es decir, que bastara la acción de contacto del alérgeno con la piel; si sucede esto último se interpreta como que ha habido penetración transepidérmica.

La naturaleza alérgica de la acción de las drogas, se evidencia ya por la independencia del efecto producido respecto de la acción farmacodinámica propia (pág. 52); drogas cuyas acciones farmacológicas son diferentes, frecuentemente producen erupcio-

nes idénticas y la misma droga puede ocasionar erupciones distintas en individuos diferentes y aún en el mismo individuo en diversas oportunidades. La cantidad de droga necesaria para producir una dermatitis alérgica es a menudo ínfima, en relación a lo que es necesario para producir efecto farmacológico o tóxico.

Las erupciones se producen en el individuo sensibilizado al agente; una dosis similar o aún mayor de la misma sustancia no determina necesariamente erupción en otro individuo cualquiera.

El accidente alérgico sufrido en determinado momento, puede reproducirse años después y ante la más mínima exposición a la droga, sin que se haya producido el más mínimo contacto en el intervalo; no hay pues tendencia a la desensibilización espontánea (a la inversa de lo que sucede en los casos de alergia alimenticia, p. ej.).

Experimentalmente se ha demostrado que muchas sustancias que producen erupciones del llamado tipo medicamentoso, son capaces de sensibilizar la piel de los seres humanos y de los animales de laboratorio (salvarsán y otras sustancias).

La sensibilidad de la piel humana a las sulfamidas, puede ser reconocida no sólo por ingestión de la droga a ciertas dosis, sino también mediante intradermo-reacciones realizadas con suero de personas que han ingerido la mencionada droga hasta alcanzar un nivel de 2 a 20 mgs. por 100 c.c. Este procedimiento ha sido practicado por LEFTWICH ¹.

Historia clínica de eczema atópico:

J. P. V. 35 años. Dermatitis pruriginosa, morfológicamente eczema; localizada en tórax y axilas, en forma simétrica, que apareció hace 8 meses. Hace 20 días aparecen manifestaciones en ambas zonas temporales, persistiendo las anteriores que nunca curaron completamente. No hay antecedentes alérgicos personales ni familiares.

En el testado intradérmico hay una respuesta positiva intensa al café. La supresión de esta sustancia de la alimentación, importa la desaparición total de la lesión al cabo de 10 días. Visto el paciente 2 años más tarde, dice que no ha vuelto a tener ninguna molestia cutánea, manteniendo la supresión del café.

Sumario

Se estudian las afecciones de la piel de origen alérgico destacándose por su gran frecuencia la dermatitis eczematosa del tipo de contacto, enfermedad típicamente alérgica, bien estudiada por J. JADASSOHN y su escuela desde varios años antes de crearse el término alergia.

El diagnóstico es considerado en sus líneas generales, destacándose la importancia de un interrogatorio preciso que puede orientar hacia la causa de la afección, lo que es confirmado por los resultados de las pruebas de parche o similares.

Se considera luego el "eczema atópico", el cual se presenta a menudo en pacientes con una historia alérgica personal o familiar, provocado por ingestantes, inhalantes, etc.; en este caso, a la inversa del anterior, las pruebas intradérmicas o de escarificación constituyen el medio técnico más apropiado para el diagnóstico, en lugar de la prueba de parche.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) BLOCH (B.). — The role of idiosyncrasy and allergy in dermatology. Arch. Dermat. and Syph. 1929, 19, 175.
 - 2) JADASSOHN (J.). — Zur Kenntnis der medicamentoesen Dermatosen. Deutsch. Dermat. Gesellsch. 1895.
 - 3) JADASSOHN (W.). — Eosinophilie und urtikarielle Quaddel. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1932, 166, 468.
 - 4) LEFTWICH (W. B.). — An intradermal test for the recognition of hypersensitivity to the sulfonamide drugs. Bull. Johns Hopkins. Hosp. 1944, 74, 26.
 - 5) SULZBERGER (M. B.). — Dermatologic Allergy. Edit. 1940.
Sobre las dermatitis ocupacionales, ver Bibliografía Cap. XIII y sobre las fitogénicas, ver Cap. XIV.
-

Enfermedades alérgicas de origen ocupacional

P. P. Recarte

I) Consideraciones generales

Desde un punto de vista estrictamente médico y en un sentido amplio, una afección alérgica debe ser considerada como de origen ocupacional, en mayor o menor grado, cuando es posible demostrar que uno o más de los alérgenos a los cuales el paciente se encuentra particularmente expuesto *por razones de la ocupación*, intervienen en mayor o menor grado, en la producción de los trastornos que aquél presenta.

La expresión "*por razones de la ocupación*" significa que la presencia del alérgeno considerado, en el ambiente constituido por la ocupación depende de la naturaleza misma de ésta, siendo así un rasgo particular y distintivo — más o menos característico — de dicho ambiente; en otros términos, la sensibilización a aquel alérgeno, y luego la provocación de manifestaciones alérgicas al reexponerse al mismo, constituyen un riesgo propio de la ocupación, mayor que el existente para el caso de otros ambientes (doméstico, otras ocupaciones, etc.). En cambio, si la sensibilización o las manifestaciones clínicas se producen en el lugar en que se desempeña el trabajo, pero por una causa ajena a la naturaleza del mismo, la afección no debe ser considerada como de origen ocupacional.

Así por ej., si realizado el estudio diagnóstico alérgico de un paciente asmático, se demuestra que éste es particularmente sensible a pelo y caspa de caballo, y si la ocupación o trabajo comporta una exposición intensa, prolongada y repetida a dicho alérgeno (caballerizo, cochero, etc.), se plantea de inmediato la probable existencia de una relación entre el asma de dicho paciente y la correspondiente exposición ocupacional; esta relación se confirmará eventualmente sobre la base de los datos de la historia clínica, especialmente enfocada, que establecerán la manifiesta conexión entre la evolución del cuadro clínico y las circunstancias dependientes de la ocupación (aparición de los síntomas durante las horas de trabajo o poco después; paralelismo de los mismos con el grado de intensidad o intimidad del contacto al pelo de caballo; mejoría durante los días de descanso, suspensiones del trabajo o licencias; reinstalación de los síntomas al reproducirse la exposición al alérgeno en ocasión de la reiniciación del trabajo, etc.).

Una situación similar existe en los casos de *dermatitis alérgica* del tipo de contacto, cuando ésta es provocada por exposición a un producto o sustancia propio de la naturaleza del trabajo desempeñado por el paciente: dermatitis por níquel en los obreros de galvanoplastia, dermatitis por parafenilendiamina en los peleteros, dermatitis por *Primula* en floristas, etc.

Los ejemplos precedentes ilustran acerca del aspecto clínico habitual de las manifestaciones alérgicas de origen ocupacional; se trata por lo común, de casos de: 1) *dermatitis del tipo de contacto*, especialmente frecuentes en la industria; 2) *asma o coriza alérgico* provocado por alérgenos inhalantes presentes en el ambiente de la ocupación y en relación con la naturaleza de la misma.

En términos generales, la ocupación constituye, para el alergista, un *tipo particular de ambiente*, de complejidad variable, que condiciona la existencia y el grado de exposición a determinados alérgenos, ambiente al cual el paciente se somete durante varias horas de cada día. La necesidad de recoger con precisión y detalle todos los datos referentes al "*ambiente*" (1) exige considerar, en todos los casos el empleo, trabajo o profesión que el paciente desempeña, las condiciones en que lo hace y la probable naturaleza de los alérgenos a los que se encuentra expuesto por motivos de trabajo. Cuando se crea estar frente a una afección alérgica de origen ocupacional, este aspecto de la historia clínica debe ser desarrollado aún más; particularmente si se trata de un trabajador de la industria, deben precisarse en la medida de lo

(1) Acerca de la construcción de la historia alérgica especializada, véase Cap. XV.

posible las sustancias y productos que se emplean, el tipo de operaciones y procesos industriales, y las circunstancias del trabajo. (1), (2)

La ocupación influye con frecuencia en forma decisiva en el proceso de *sensibilización*; si, en numerosos sujetos distribuidos en distintas ocupaciones, se investiga la sensibilidad a los alérgenos dominantes en cada una de ellas, se encuentra una neta relación entre las sensibilizaciones evidenciadas por el testado, en cada grupo de trabajadores y la naturaleza de los alérgenos dominantes en las correspondientes ocupaciones: en los panaderos y molineros predomina la sensibilización al trigo y a otros cereales (8; 206; 270); en los caballeros, guardias montados, etc., predomina la sensibilización al pelo y caspa de caballo (206); en los floristas, la sensibilidad de contacto a primula, crisantemo y otras flores; en los carpinteros y talladores, la sensibilidad a maderas, aserrín, etc. (3)

La experiencia ha demostrado que los factores ocupacionales actúan en la mayoría de los casos simplemente como elementos coadyuvantes en la provocación de los trastornos alérgicos (4); debe tenerse en cuenta, además, que en ciertos casos en que la historia clínica hace resaltar la intervención de un factor ocupacional, este interviene en realidad, en forma inespecífica favore-

(1) Se ofrecen en los cuadros de pág. 557 y de pág. 561 y siguientes, algunas informaciones básicas acerca de las ocupaciones expuestas a determinado producto, y sobre los usos principales de cada sustancia. El libro de SCHWARTZ y TULIPAN²³ contiene excelente información sobre gran número de procesos industriales.

(2) En ciertos casos deben realizarse investigaciones detalladas que tropiezan a menudo con el opuesto interés comercial de los fabricantes. (SULZBERGER, en la discusión del trabajo de SCHWARTZ²⁴).

(3) Estas observaciones muestran en qué importante medida influye la densidad y repetición de la exposición en el desarrollo de la sensibilización alérgica; también influyen: la actividad particular de cada alérgeno (se sensibilizan la totalidad de los obreros expuestos a cereales parasitados por *Pediculoides ventricosus* y para las alergias respiratorias el grado de predisposición del sujeto que puede ser apreciado por sus antecedentes alérgicos personales y familiares. Esto último justifica que, en los casos de personas con alto grado de predisposición (fundamentalmente de origen hereditario) se desaconseje, en carácter de medida profiláctica, la adopción de determinadas ocupaciones que comportan una exposición densa y repetida a alérgenos inhalantes (tapicería, por ej.).

(4) Esto es verdad sobre todo para las afecciones alérgicas respiratorias; para el caso de las dermatitis del tipo de contacto dependientes de una exposición a sustancias de uso industrial, la predisposición individual tiene en general menos importancia y el factor ocupacional suele ser predominante.

ciendo la producción del cuadro clínico: se trata, por ej., de un asmático sensibilizado a un alérgeno presente en el ambiente doméstico, que empeora o se ataca en relación con su trabajo, en el cual se encuentra expuesto a inhalación de polvos irritantes, a frío intenso, a extremo agotamiento físico u otras circunstancias de parecido carácter. El médico que es llamado a dictaminar sobre estas cuestiones, no se limitará pues a señalar la existencia de un factor de origen ocupacional, sino que se esforzará por precisar, en lo posible, la forma de intervención de este factor y su importancia relativa frente a los demás elementos que intervienen en la producción del cuadro clínico.

II) Frecuencia

Se han publicado numerosos casos de alergias respiratorias de origen ocupacional (consignados en el cuadro sinóptico de pág. 557), pero sólo en unas pocas ocupaciones (panaderos, molineros, etc.) se las observa con verdadera frecuencia. (1)

Las dermatitis alérgicas por contacto, en cambio, son frecuentes en muchas ocupaciones, en particular en la industria; alcanzan probablemente en E.E. U.U. al 20 % de las dermatitis industriales (207; 214; 222). Esta cifra adquiere notable significado cuando se la relaciona con el hecho bien conocido de que las dermatitis industriales son muy frecuentes, admitiéndose por parte de varios observadores, que a ellas corresponde el 60 % o más, del total de las afecciones de origen industrial. (54; 60b; 67; 69; 143).

(1) La frecuencia de las afecciones industriales en general (y en un sentido más restringido, la de las afecciones alérgicas ocupacionales) es influida netamente por diversos factores: a) tiende a aumentar por razón del continuo crecimiento del número de sustancias químicas e ingredientes utilizados, así como también paralelamente a la constante expansión y diversificación de los procesos industriales (con la creación consiguiente de numerosos productos sintéticos, derivados o sustitutos de los previamente conocidos); b) por el contrario, tiende a disminuir a medida que progresa la técnica de instalación de las fábricas, a las que se provee, cada vez más completamente, de eficientes medios de protección del trabajador. En los países de más adelantada evolución industrial se ha acumulado gran experiencia en los últimos años acerca de estas cuestiones, habiéndose logrado obtener excelentes resultados preventivos en el campo de las industrias de más reciente desarrollo (por ej., la de caucho sintético) gracias a la construcción de locales apropiados e higiénicos y a la aplicación rigurosa de múltiples medidas de protección. 229

Aunque no cabe atribuir a estas cifras, recogidas en determinados lugares, circunstancias y períodos de tiempo, una validez extensiva a otros países y circunstancias, ellas son sin embargo bien elocuentes en cuanto a la importancia del problema.

Debe convenirse, pues, que a la dermatitis alérgica por contacto ocupacional le corresponde una importancia de primer grado dentro de la dermatología industrial; muchos difíciles problemas que se presentan al médico industrial sólo se resuelven satisfactoriamente cuando se pone de manifiesto la naturaleza alérgica de la afección cuyo origen se investiga ⁶⁷.

III) Diagnóstico del origen ocupacional, de la afección alérgica

El carácter ocupacional de una manifestación alérgica debe ser establecido de una manera fundada. Tiene ello importancia, en primer término, desde el punto de vista puramente médico, pues una vez demostrada la relación de causa a efecto entre alguna circunstancia de la ocupación y la manifestación clínica, resulta posible actuar sobre la causa así individualizada, con fines terapéuticos. El diagnóstico bien establecido y la apropiada consideración de la medida en que intervienen los factores dependientes de la ocupación, pueden tener también importantes proyecciones en otros terrenos: cambio o abandono de la ocupación, evaluación de incapacidad, seguros y compensaciones, jubilaciones, etc. (en general, cuestiones de orden médico-legal).

El médico enfrenta así un problema delicado, cual es el de definir y precisar, en forma tan exacta y equilibrada como esté a su alcance hacerlo, el valor de la intervención de los distintos factores que hayan de ser considerados en un caso particular, sobre la base de un cuidadoso análisis de todos los elementos de juicio a su disposición, de modo de definir si existe y en qué grado, o si no existe, un origen ocupacional de la afección alérgica considerada.

Aun cuando los casos pueden ser muy diferentes unos de otros, teniendo características propias que exigen siempre un análisis particular de la situación, creemos de importancia seguir algunas orientaciones generales, que exponemos a continuación derivándolas — con escasas modificaciones — de

los criterios básicos establecidos por LANE et al. (145) (para las dermatosis ocupacionales) y por SULZBERGER y FINNERUD²⁶⁰ (para la dermatitis industrial), teniendo además en cuenta las modificaciones introducidas por DERBES y WINSOR⁴⁷ para adaptar las consideraciones de SULZBERGER y FINNERUD al caso del asma ocupacional. Tales orientaciones generales serían:

1. *Características de comienzo.* — La afección comienza en un momento que corresponde a la exposición ocupacional; o sigue a ésta dentro de un plazo limitado (de pocas horas, en general menor de 24 horas), cuya extensión depende de la naturaleza del agente causal, del tipo de afección, del grado de sensibilidad, etc.

2. *Evolución de la afección.* — El cuadro clínico evoluciona exhibiendo una relación manifiesta con las variaciones de la exposición que lo origina: a) aquél mejora o desaparece cuando cesa la exposición y dentro de un plazo variable (horas, días o semanas) después de dicha cesación (1); b) reaparece o se exagera, a veces en forma repetida y con regularidad, cuando el trabajador vuelve a someterse a la exposición ocupacional después de un período de alejamiento.

3. *Individualización del alérgeno causal.* — La investigación etiológica del caso lleva a la individualización de un agente sensibilizante causal (único, principal o coadyuvante) que existe en las condiciones y sitios en que se desarrolla el trabajo y al cual el trabajador está expuesto por razones de la ocupación.

Accesoriamente, la validez de la individualización etiológica se fortalece: a) cuando el alérgeno es reconocido como capaz de producir el efecto que se investiga; b) cuando al repetir voluntariamente la exposición, en condiciones controladas, se obtiene dentro de determinados plazos una reacción similar (coriza espasmódico, asma, dermatitis) a la afección que el trabajador presenta en las condiciones de la ocupación; c) cuando la desensibilización con el alérgeno lleva a un aumento de tolerancia a las condiciones ocupacionales; d) cuando otras personas expuestas al mismo agente en iguales circunstancias manifiestan o han manifestado una afección similar a la del caso examinado; e) en el caso particular de las dermatitis por contacto, cuando la afección comienza y predomina en los sitios sometidos al grado máximo de exposición frente al presunto alérgeno.

Aún realizando el más detenido estudio y la más correcta interpretación de los resultados, las dificultades del problema son muy grandes en algunos casos y no puede llegarse a conclusiones firmes; habrá que reconocer entonces que los elementos de juicio reunidos no ofrecen base satisfactoria para aceptar ni rechazar el origen ocupacional de la afección estudiada.

(1) En ciertos casos de afecciones cutáneas de origen ocupacional, el cuadro clínico continúa con poca o ninguna tendencia a retroceder, aun cuando se suprime la exposición que provocó su comienzo.

En todos los casos, el médico habrá de reflejar en sus conclusiones, el resultado real de la investigación practicada, expresado con veracidad y sencillez, manteniéndose siempre *dentro de los límites estrictos del problema médico en sí*, sin derivar hacia el terreno de las interpretaciones legales ⁽²⁵⁰⁾. (1)

IV) Medidas preventivas y de protección

La mayor parte de lo que puede hacerse en ese sentido tiene aplicación general para todas las afecciones industriales. Los procedimientos que pueden ponerse en práctica son muchos y de muy diferente naturaleza; ellos se proponen:

A) Sea evitar la exposición del aparato respiratorio (inhalación) o de la piel (contacto), a los agentes ofensivos.

B) Sea aumentar la tolerancia del trabajador frente a un grado determinado de exposición.

A) LA EXPOSICIÓN SE EVITA O DISMINUYE

a) Disminuyendo la cantidad de alérgeno presente en el ambiente de trabajo. A este fin concurren: la limpieza y buena ventilación de los locales; la utilización de dispositivos mecánicos de aspiración (poderosos, eficientes y correctamente ubicados), la selección del tipo de proceso industrial, la implantación de "procesos cerrados", etc. (2); b) interponiendo elementos que obstaculicen o impidan el acceso de las sustancias ofensivas al organismo del trabajador: para evitar inhalación de alérgenos o irritantes, uso de máscaras respiratorias de buena adaptación facial, con filtro amplio y eficaz, mantenido en buenas condiciones de operación; para evitar contactos con la piel, sustitución de operaciones manuales directas por el uso de herramientas; utilización de guantes, mangas o ropa protectoras; o de baños, cremas o ungüentos protectores; c) implantando métodos de limpieza personal y de la ropa de trabajo, aconsejando el uso correcto de los detergentes más apropiados.

(1) Sobre los aspectos médico legales, el lector puede consultar, entre muchos otros, los trabajos de DERBER y WINSOR⁴⁷; DOWNING⁵¹; ⁵²; y SULZBERGER²⁴⁸.

(2) Por lo común, sólo los grandes establecimientos están dotados de todas estas importantes contribuciones de la ingeniería industrial.

Refiriéndose en particular a las afecciones alérgicas ocupacionales, cabe decir que todos los recursos y medidas hasta aquí enumerados, al disminuir el grado de exposición, se oponen al desarrollo del *proceso de sensibilización*, el cual es favorecido por tres condiciones fundamentales: 1) la *predisposición* del sujeto; 2) la *actividad sensibilizante* del alérgeno; 3) la intensidad de la *exposición*. Tomando en consideración 1) y 2) se justifican las siguientes medidas profilácticas: 1) desaconsejar a los sujetos con historia atópica personal y familiar, la adopción de ocupaciones que han de realizarse en el seno de una atmósfera cargada de partículas alérgicas (molineros, panaderos); igualmente, desaconsejar el trabajo en fábricas en las que se manejan sustancias de marcada actividad sensibilizante, a los trabajadores cuya propensión a desarrollar sensibilizaciones por contacto está atestiguada por su historia clínica; 2) omitir en la industria, siempre que ello sea posible, la utilización de sustancias de marcada actividad alérgica (1), lo que comporta una acertada selección de los materiales empleados en el proceso industrial o como ingredientes de los productos manufacturados.

Una serie de circunstancias pueden favorecer también el proceso de sensibilización. Por ej.: la fricción repetida, las heridas, rasguños y toda clase de abrasiones superficiales y también las infecciones cutáneas, favorecen las sensibilizaciones por contacto; la inhalación de polvos irritantes favorece el desarrollo de sensibilización a alérgenos inhalantes.

En particular, la acción de los "*irritantes cutáneos primarios*" favorece la posibilidad de sensibilización a uno cualquiera de los variados "*sensibilizantes*" a que el trabajador está expuesto.

(1) Algunas sustancias sensibilizan con facilidad y rapidez a una alta proporción de los sujetos expuestos, mientras que otras, en circunstancias similares, rara vez sensibilizan. Estas diferencias de actividad alérgica se exhiben claramente en los experimentos de sensibilización por contacto. Como tipo de sustancia de alta actividad, puede mencionarse el dinitroclobenceno, con el cual se ha logrado sensibilizar intensamente, alrededor del 60 % de las personas experimentadas; después de aplicar la sustancia una sola vez, en pequeña cantidad, sobre la piel del brazo (11). HANTHAUSEN¹⁰⁰ pudo sensibilizar a la casi totalidad de las personas que recibieron una sola aplicación de dicha sustancia (disuelta al 30 % en acetona) sobre la piel de la región epigástrica.

Es importante precisar los conceptos de “acción irritante primaria” y “acción sensibilizante” de las sustancias que actúan por contacto sobre la piel. Se han dado, entre otras, las siguientes definiciones:

“Cuando una sustancia, en una concentración y en un vehículo dados, aplicada de una manera determinada y durante un cierto tiempo de exposición, produce una irritación — manifestada clínicamente — de la piel de la mayor parte de las personas, no previamente sensibilizadas a aquella sustancia, tal sustancia es un irritante primario en las circunstancias mencionadas”. “Por el contrario, las sustancias que sólo producen reacción sobre la piel de las personas que son hipersensibles a ellas, no son irritantes primarios. Un agente sensibilizante es aquel que aumenta la capacidad del tejido para reaccionar a una exposición subsiguiente”.

La “Dermatoses Investigation Section of the U. S. Publ. H. Service” ha dado las siguientes acertadas definiciones: (222; 280)

“Un irritante cutáneo primario es un agente que causará dermatitis por acción directa sobre la piel normal, en el sitio de contacto, si se le permite actuar en intensidad o cantidad suficientes, durante un suficiente lapso de tiempo”.

“Un sensibilizador cutáneo es un agente que no causará necesariamente alteraciones cutáneas demostrables, al primer contacto, pero que puede ocasionar en la piel alteraciones específicas tales que, 5 a 7 días después, o más tarde, un ulterior contacto, sobre la misma u otra parte del cuerpo, causará dermatitis”. (1) (2)

(1) Ciertas sustancias (fenol, bicromatos,, sales mercuriales) que se caracterizan, cuando son aplicados en determinadas concentraciones, por su acción irritante primaria, son capaces de suscitar procesos de sensibilización de la piel cuando el contacto con ellas se repite suficientemente. Debe protegerse adecuadamente al trabajador que maneja estas sustancias y con especial cuidado “apenas haya manifestado signos de irritación primaria” (174).

(2) *Investigación de las cualidades irritantes o sensibilizantes de una sustancia cuya utilización industrial se propone.* Antes de introducir en la industria una sustancia nueva, cuyas acciones cutáneas no se conocen, conviene realizar una investigación al respecto, para establecer si aquella sustancia es capaz o no de producir dermatitis. El fin perseguido es evitar la utilización de sustancias peligrosas, tanto para los obreros, como para el público consumidor de los productos manufacturados (la utilización de ingredientes nuevos y de acción cutánea incompletamente conocida, ha originado en algunos casos, la producción de extensos brotes de dermatitis en la población general (225 b15)).

Como medio apropiado para llevar a cabo este tipo de investigación, SCHWARTZ propuso en 1941 (222) la realización de “pruebas cutáneas de predicción” (“prophetic patch test”). Aconseja practicar sobre un número elevado de individuos (200 o más), dos series de pruebas cutáneas, separadas por un intervalo de 10 a 14 días. Las reacciones positivas observadas en la primera serie (dentro de los primeros días transcurridos desde la aplicación del parche) corresponden a las cualidades irritantes cutáneas de la sustancia investigada; las reacciones positivas observadas solamente en la segunda serie son una consecuencia de las cualidades sensibilizantes de la misma. Según SCHWARTZ la experiencia ha demostrado que la obtención de una sola reacción positiva en la segunda serie, justifica el rechazo del nuevo ingre-

En la práctica conviene prestar atención a todos los pequeños traumatismos cutáneos: evitar fricción excesiva y todo innecesario contacto con sustancias irritantes; reconocer precozmente y someter a tratamiento las quemaduras, abrasiones e infecciones cutáneas de las zonas de piel expuesta, disponiendo a la vez medidas rigurosas para evitar todo contacto externo con sustancias sensibilizantes; reconocer igualmente los “focos” distantes, entre los cuales debe considerarse especialmente la posible existencia de una infección micótica del pie.

Ciertas condiciones individuales de la piel, favorecen el desarrollo de ciertas formas de sensibilización (sujetos con piel seca, con piel seborreica, etc.); se indicará en tales casos el tratamiento que corresponda.

Un factor profiláctico de importancia fundamental consiste en implantar procedimientos correctos de limpieza personal, usando detergentes adecuados ¹³⁷; ²¹⁶.

Debe preguntarse siempre al trabajador cómo y con qué efectúa su limpieza al terminar el trabajo; es frecuente que lo haga en forma apresurada y descuidada, utilizando jabones de mala calidad, excesivamente alcalinos o abrasivos; disolventes varios que encuentra en la fábrica; aserrín con propiedades irritantes o sensibilizantes, etc.

Como lo han expresado varios autores, es frecuente que se originen así afecciones cutáneas que son erróneamente atribuidas a las sustancias manejadas durante el trabajo.

Algunos trabajadores poseen una piel intolerante a los jabones comunes que tienen exceso de álcali; será en tal caso menos dañoso un jabón sin exceso de álcali, sobre todo si es hipergrasoso (con 3 a 6 % de lanolina, por ej.); y mejor aún, recurrir a un detergente de otro tipo, elegido dentro de los variados recursos de que hoy se dispone: aceites sulfonados; alcoholes superiores sulfonados; derivados nafténicos sulfonados; jabones neutros de

diente, pues su adopción podría ocasionar brotes de dermatitis si se permitiera la utilización de los correspondientes productos por extensos grupos de población.

Aún el resultado negativo de todas las reacciones practicadas, no constituye completa garantía. Es prudente realizar entonces una prueba comercial en escala reducida; fabricación del producto que contiene el nuevo ingrediente y venta de una cantidad limitada del mismo en una localidad en que puedan controlarse los posibles efectos. Si en un plazo de algunos meses no aparecen casos de dermatitis que puedan ser atribuidos al producto, puede procederse — recién entonces — a la fabricación y venta en vasta escala.

trietanolamina, arcilla coloidal (bentonita), etc., y numerosos preparados comerciales constituidos por mezclas de varios de los detergentes mencionados.

La aplicación de películas, cremas o ungüentos protectores, previa a la iniciación del trabajo, suele facilitar mucho la limpieza al final del mismo.

Para eliminar determinadas sustancias de la superficie de la piel existen excelentes procedimientos cuyo uso correcto debe aconsejarse; para las manchas de colorantes, por ej., inmersión de manos y antebrazos en bisulfito de sodio al 5 ó 10 %; o en permanganato al 2‰ durante unos minutos, seguido inmediatamente por la inmersión de bisulfito, después de lo cual SCHWARTZ²¹⁶ aconseja lavarse con jabón hipergrasoso, secar y frotar con una mezcla de lanolina y coldcream.

Respecto de todo lo precedente es de capital importancia informar y educar a los trabajadores y también a quienes contratan sus servicios, habiéndose dado el caso de que la realización de un programa educacional de esta clase, haya sido seguida a corto plazo por una apreciable disminución de los porcentajes de dermatitis industriales.

B) AUMENTO DE LA TOLERANCIA

Aun que no es mucho, en general, lo que puede obtenerse por este camino, es posible algunas veces lograr un apreciable aumento de tolerancia a la exposición alérgica existente en las condiciones de trabajo, o — por lo menos — la conservación de una tolerancia adquirida. A ello contribuyen: a) el mantenimiento regular, sin bruscas variaciones ni interrupciones prolongadas, de un grado moderado de exposición; se llega así al “endurecimiento”, forma de tolerancia condicionada al trabajo; b) la desensibilización específica, la que después de haber contribuido a la desaparición de la afección (asma o rinitis vasomotora) debe ser mantenida con insistencia durante períodos prolongados, para evitar recurrencias que sobrevendrían si el tratamiento fuese abandonado; c) los datos recogidos en exámenes médicos completos y periódicamente repetidos de los trabajadores, permiten a veces actuar sobre procesos o afecciones aparentemente independientes de las manifestaciones de sensibilización, pero cuya corrección influye favorablemente sobre el grado de tolerancia a un cierto nivel de exposición alérgica. Así como un cambio de régimen alimenticio, la corrección de un trastorno

endocrino, la supresión de un foco infeccioso, etc., pueden proporcionar neta mejoría a un asmático sensibilizado a un inhalante ambiental, de la misma manera, la realización profiláctica de aquéllas o similares medidas puede oponerse con eficacia al desarrollo de la afección alérgica (asma, rinitis vasomotora; sensibilización de la piel por contacto) a pesar de mantenerse incambiado el grado de exposición existente. (1)

V) Tratamiento

El tratamiento se encara, en principio, según las directivas generales del tratamiento de cualquier afección alérgica, que pueden sintetizarse así:

- 1) eliminación o supresión del alérgeno responsable, o de la exposición al mismo;
- 2) aumento de la tolerancia al alérgeno, obtenida principalmente por medidas específicas (2) (hiposensibilización o desensibilización, por diversas vías); accesoriamente, por medidas inespecíficas muy variadas.
- 3) tratamiento sintomático de la manifestación alérgica.

En el caso de las enfermedades alérgicas ocupacionales, las medidas de eliminación pueden practicarse algunas veces en forma satisfactoria sin interferir con la continuación del trabajo por parte del paciente: casos de brotes de dermatitis, dentro de

(1) *Tolerancia condicionada al trabajo.* — En ciertos casos de dermatitis alérgica por contacto suele suceder que si el paciente permanece sin abandonar el trabajo se desarrolla un tipo especial de tolerancia, condicionada precisamente al mantenimiento regular de un cierto grado de exposición al alérgeno. Esta forma de tolerancia, que ha sido llamada "inmunización por el trabajo" (58; 59; 60; 61), "endurecimiento" (11; 246^a), etc., tiende a desaparecer cuando el trabajador suspende sus ocupaciones durante un período de diez, quince o más días (licencias anuales, etc.), lo que se traduce por una reaparición de la dermatitis a los pocos días de haber reiniciado el trabajo. En raros casos la tolerancia adquirida a lo largo de una exposición prolongada es permanente.

(2) Los procedimientos de desensibilización específica, que pueden prestar gran utilidad en las alergias respiratorias de origen ocupacional, no son casi practicables en los casos de dermatitis alérgica por contacto con sustancias o materiales de uso industrial. En estos casos es de gran importancia extremar las medidas que tienden a evitar el contacto de los alérgenos con la piel del paciente.

una fábrica, que desaparecen sustituyendo en el proceso industrial un ingrediente de apreciable poder sensibilizante (atribuible a la sustancia misma o a sus impurezas) por otro inofensivo o más purificado; otras veces puede confinarse toda la evolución del ingrediente ofensivo, dentro de un proceso totalmente cerrado. En cambio, sucede a menudo que la única forma practicable de lograr una satisfactoria eliminación de la exposición al alérgeno consiste en abandonar el trabajo, lo que puede tener importantes consecuencias económicas y derivaciones médico-legales.

La dermatitis alérgica por contacto ocupacional admite un tipo especial de procedimientos eliminatorios de la exposición: consisten éstos en una serie de recursos ya mencionados en las páginas precedentes (guantes, delantales, películas, cremas y ungüentos protectores; detergentes especiales, etc.) que contribuyen a reducir al mínimo el contacto de las sustancias alérgicas con la superficie cutánea del trabajador. Un recurso de carácter análogo, para los trabajadores afectados de asma ocupacional, consiste en el uso de una máscara respiratoria.

Cuando el factor ocupacional es importante o decisivo en la producción del cuadro clínico y cuando además, no puede evitarse satisfactoriamente la exposición en las circunstancias en que se realiza el trabajo, el abandono de la ocupación — por parte del paciente — aparece como la medida más simple, radical y eficaz; efectivamente, siempre que esto pueda realizarse sin provocar ningún trastorno individual, social ni económico, constituye la indicación ideal y en ciertos casos insustituible (algunas veces es suficiente un simple cambio de destino, o de ambiente o de sitio de trabajo, dentro de la ocupación misma, para resolver el problema; el enfermo sigue así aprovechando de sus habilidades y conocimientos profesionales ya adquiridos, manteniendo un similar rendimiento).

En muchos otros casos el abandono de la ocupación comporta serias consecuencias de diverso orden (individual (1), social, económico) que conducen a que se plantee la posibilidad de poner en práctica otros recursos terapéuticos que no presentan aquellos

(1) El abandono de la ocupación, como sucede con el cambio radical de ambiente en los asmáticos no ocupacionales, constituye a veces una solución inaceptable para el enfermo, el cual "por tener su vida hecha en un sitio determinado"¹²⁷, prefiere seguir viviendo como y donde vivía.

inconvenientes, reservándose el abandono de la ocupación para el caso de que fracasen las otras tentativas menos radicales.

Las medidas que permitirán eventualmente resolver el problema médico sin abandonar la ocupación son de muy diversa naturaleza según el trabajo desempeñado y el tipo de trastorno alérgico existente.

Así por ej., si se trata de asma de un panadero, provocado por inhalación de harina de trigo, pueden aplicarse una u otro de las siguientes medidas, según sea el caso: *a) mejoramiento de las condiciones de trabajo*: perfeccionamiento de la limpieza y ventilación del local; aspiración mecánica, aplicada en particular al sitio de máxima producción de polvo; confinamiento de las operaciones que producen el máximo de polvo, a ambientes apropiadamente aislados, etc.; *b) uso de máscara facial* con filtro eficiente que debe ser colocada antes de entrar al sitio de trabajo y retirada después de abandonarlo; *c) cambio a otro lugar* de trabajo dentro de la misma ocupación; o modificaciones apropiadas del ambiente en que se trabaja (retiro de materiales que emiten polvo, despejar la pieza, etc.); *d) desensibilización*, sea con un extracto de la harina del cereal inculgado, o tal vez mejor, con extracto del polvo recogido en el lugar; es aconsejable suprimir la ingestión del cereal correspondiente, por lo menos desde unos días antes de comenzar el tratamiento, aunque suele suceder que la ingestión del cereal no ocasione molestias al trabajador sensibilizado por inhalación. (1)

Si se trata de sujetos jóvenes, en condiciones de aprender cualquier otro oficio, que se han afectado poco después de empezar a trabajar, y para los cuales el cambio de ocupación no presenta inconvenientes serios de ninguna clase, corresponde entonces proceder directamente al abandono de la ocupación y aconsejar la elección de otra que no comporte exposición importante a polvos alérgicos suspendidos en la atmósfera.

(1) En los sujetos asmáticos sensibilizados por inhalación de polvo de leguminosas, también suele observarse que la ingestión no es seguida de síntomas, pero no siempre pasa así ²⁸⁸.

A S M A (Y C O R I Z A A L E R G I C O) O C U P A C I O N A L ^{194a, 242, 265a}
(C U A D R O S I N O P T I C O)

Clasificación de alérgenos		Sustancia o producto alérgico	Profesión, Ocupación, Industria, etc.
I. — <i>Sustancias químicas y farmacéuticas</i>	Sustancias químicas	a. Anhídrido ftálico b. Aspirina c. Cocaína d. Codeína e. Cromatos ²³ . f. Ipeca ^{187, 188, 296} . g. Quinina	Químicos: a ¹³³ , b, c, d, e, f, g. Farmacéuticos: a, b, c, d, e, f, g, h ¹²⁷ , i ¹²⁷ , j. Dentistas: j Salones de Belleza: j ¹⁴⁰ . Talleres de cromado: e ²³ .
	Productos diversos	h. Harina de linaza i. Harina de mostaza j. Licopodio	
II. — <i>Materiales de relleno, empaque, tapicería y tejidos.</i>		a. Algodón (semilla de) b. Arpillera c. Crin vegetal d. Kapok e. Paja f. Seda, ³⁶ . g. Seda artificial	Muebleros: a; b; c; d; e; f. Tapiceros: a; b; c; d; e; f. Embalaje Depósitos, escenarios teatrales: b ²⁴ . F. de tejidos: a; f; g ¹⁵¹ .
III. — <i>Polvos ocupacionales</i>		a. Polvo del ambiente ocupacional	Numerosas ocupaciones: ²³⁴ ; ²⁴¹ .
IV. — <i>Varios</i>		a. Derris ²⁸⁴ . b. Piretro c. Raíz de lirio ¹⁹³ . d. Ricino e. Ursol	Agricultores, granjeros: a; b. Químicos: d ²⁰ . Conserjes: cuidadores de depósitos, serv. doméstico: b. Ind. de perfumes: c. Peleteros: e ⁴¹ ; ⁷⁵ ; ¹⁵⁷ ; ¹⁸³ ; ²³⁵ ; ²⁴² . Molineros: d ⁹¹ . Peinadores, peluqueros; Salones de belleza: c.

<p>V. — Gomas y mucilagos</p>		<p>a. Acacia b. Karaya c. Mucflago de lino d. Mucflago de membrillo e. Tragacanto</p>	<p>Peinadores, peluqueros, Salones de belleza; a; b⁵⁹; c; d; e. Mf. de fijadores del cabello: a; b; c; d; e. Imprentas: a²³; ²⁴⁰. Escultores; modeladores: a²¹¹, b. Ind. de gomas: a; b; e⁷⁴.</p>
<p>VI. — Alimentos</p>	<p>Cereales</p>	<p>a. Avena b. Centeno, ²⁰³ c. Maíz. d. Trigo ²⁰³; ²⁰⁶; ²⁷⁰.</p>	<p>Agricultores granjeros, Panaderos: a; b; c; d⁸; ⁹⁸; ⁹⁹; ¹²⁷; ²⁷⁰; ²⁷¹; ²⁷²; ²⁸⁹; ²⁹¹. Obreros de graneros, barracas y depósitos: a; b; c; d. Obreros de elevadores de granos: a; b; c; d. Clasificadores de grano y semillas: a; b; c; d; e; f; g; h; i. Molineros: a; b; d²⁷⁰; ²⁷²; ²⁸⁹; ²⁹¹; e¹²⁸; g.</p>
	<p>Leguminosa</p>	<p>e. Algarrobas f. Guisantes g. Habas h. Lentejas i. Porotos j. Soya ²⁸⁸.</p>	
	<p>Otros alimentos</p>	<p>k. Ajo l. Cacao m. Café, ²⁰¹. n. Lúpulo, ¹⁹³</p>	
<p>VII. — Hongos ²⁷⁰; ²⁸⁰.</p>		<p>a. <i>Alternaria</i> b. <i>Aspergillus fumigatus</i> c. <i>Chaetomium</i> d. <i>Cladosporium</i> (Hormodendrum) e. <i>Helminthosporium</i> f. <i>Puccinia</i> g. <i>Tilletia</i> (<i>T. laevis</i>; <i>T. tritici</i>) h. <i>Ustilago</i> (<i>U. avenae</i>; <i>U. laevis</i>; <i>U. tritici</i>)</p>	<p>Agricultores granjeros: a⁹⁸; b; c⁹⁸; d⁹⁸; e⁹⁸; f⁹¹; g⁹⁸; ⁹⁹; ¹²⁷; h⁹⁸; ⁹⁹; ¹²⁷. Panaderos, Molineros. Invernáculos: d¹⁹⁵.</p>

<p>VIII. — <i>Plantas</i> (<i>y sus productos</i>)</p>		<p>a. Aserrín b. Bulbos c. Flores d. Maderas, ^{105; 207; 280.} e. Malezas f. Pólenes</p>	<p>Limpiadores. Cultivadores de flores: b¹⁶; c. Floristas: c. Aserraderos: Carpinteros, Talladores: a; d. Agricultores: granjeros: e; f.</p>
<p>IX. — <i>Epidérmicos</i></p>	<p>Pelos y caspa</p>	<p>a. Cuero, ^{160.} b. Lana. c. de Caballo d. " Cabra e. " Cerdo f. " Cobayo g. " Conejo h. " Vaca i. " Zorro</p>	<p>Esquiladores: b. Trabajadores rurales: a; b; c; h. Curtiembres; depósitos de cueros: a. Mf. de fieltro: g⁴⁷. Peleterías. Laboratoristas: f; g. Tapiceros. Avicultores: k; l; m; n; o; p⁴⁷. Mf. de plumeros: j.; etc.</p>
	<p>Plumas</p>	<p>j. de Avestruz k. " Gallina l. " Ganso m. " Paloma n. " Pato o. " Pavo p. " Perdiz</p>	
<p>X. — <i>Insectos;</i> <i>Parásitos, etc.</i></p>		<p>a. Abejas b. Dafnias c. Moscas d. Polillas e. Derméstidos f. <i>Hemileuca</i> g. <i>Pediculoides</i> h. <i>Zabrotes</i></p>	<p>Apicultores: a¹⁵; ⁶⁰ b¹⁸. Piscicultores: b²⁸². Estercoleros, criadero de hongos: c. Museos: e²⁸². Entomólogos: f¹⁰⁷. Molineros g³; ⁴; ⁹⁵. Clasificadores de granos: h²⁹⁰.</p>

CUADRO SINÓPTICO DE LAS DERMATITIS POR CONTACTO OCUPACIONAL

En el cuadro que aparece en las páginas siguientes se intenta reunir en breve espacio y en forma ordenada, un conjunto de informaciones básicas sobre cada uno de los productos o sustancias que mencionamos como capaces de producir dermatitis por contacto ocupacional. Tales productos o sustancias están agrupados en las 26 clases siguientes:

- | | |
|--|---|
| <p>I. — Metales y Metaloides.
 II. — Ácidos.
 III. — Alcalis.
 IV. — Sust. químicas diversas.
 V. — Desinfectantes.
 VI. — Conservadores, Mejoradores, Parasiticidas, larvicidas y ahuyentadores.
 VII. — Sustancias de uso fotográfico.
 VIII. — Disolventes; derivados de la hulla y del petróleo.
 IX. — Explosivos.
 X. — Colorantes.
 XI. — Intermediarios.
 XII. — Caucho y gomas.
 XIII. — Aceleradores de vulcanización y antioxidantes.</p> | <p>XIV. — Pinturas; Barnices; Lacas; Colores minerales.
 XV. — Ceras y resinas (naturales y sintéticas).
 XVI. — Detergentes.
 XVII. — Esencias, perfumes y cosméticos.
 XVIII. — Tinturas capilares y de peletería.
 XIX. — Fibras; Tejidos; Cueros.
 XX. — Maderas.
 XXI. — Flores.
 XXII. — Alimentos vegetales.
 XXIII. — Malezas.
 XXIV. — "Plantas venenosas" (de acción dermatopatógena).
 XXV. — Anestésicos locales.
 XXVI. — Antisépticos y bacteriostáticos.</p> |
|--|---|

Esta división ocupa la primera columna del cuadro; la segunda, contiene el número de orden que corresponde a cada producto; en la tercera, se encuentra el nombre de los productos o sustancias, mencionados en orden alfabético dentro de cada clase, expresándose además la fórmula o símbolo químico de la sustancia o la procedencia del producto; en la cuarta columna se ofrece alguna información sobre las profesiones, ocupaciones o industrias particularmente expuestas; las 4 columnas siguientes sintetizan la manera de realizar la prueba epicutánea (disolvente o excipiente; concentración; técnica de aplicación; tiempo de aplicación); la columna final contiene algunos datos accesorios y observaciones diversas. Los números en exponente, y los precedidos de "Bibl." corresponden a las citas bibliográficas.

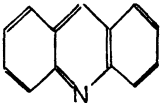
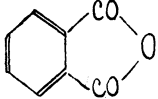
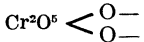
ABREVIATURAS EMPLEADAS. — *Anh.*: anhídrido; *Bibl.*: bibliografía; *C. T.*: celofán y tela adhesiva; *Clorof.*: cloroformo; *D.*: dejar aplicado; *div.*: diverso, diversos; *G.*: gasa; *h. con T o S.S.*: humedecer con un poco de transpiración del sujeto o con solución artificial similar al sudor, ^{226a} (ligera-mente ácida o alcalina según los casos); *h.G. o P.A.*: humedecer un cuadrado de gasa o de papel absorbente no coloreado y recubrir con celofán y tela adhesiva; *Ind.*: industria, industrias; *Mf.*: manufactura, elaboración; *Of.*: oficial; *p.*: para; *P. A.*: papel absorbente; *pert.*: perteneciente; *r.*: recurrir; *sat.*: saturada; *sin.*: sinonimia; *sol.*: soluble, solución; *s. t.*: sobre todo; *t. empl.*: tira emplástica; *v.*: véase; *ven.*: veneno.

Se agregan al final: un índice alfabético de los productos y sustancias considerados en el cuadro, y otro índice relativo a las ocupaciones, profesiones, industrias, etc., mencionadas en la cuarta columna. Cada uno de estos índices ofrece el número de orden de la sustancia buscada.

DERMATITIS POR CONTACTO DE ORIGEN OCUPACIONAL 226, 246, 249
(cuadro sinóptico)

Producto y denominación científica o procedencia. Sustancia, fórmula o símbolo químico	Industria : Productos Industriales : Finalidad Industrial : Utilización : Ocupación : Profesión	PRUEBA DE PARCHES CUTANEO				OBSERVACIONES Y BIBLIOGRAFIA
		Disolvente	Concentración	Técnica a seguir	TIEMPO DE APLICACION	
1 Arsénico As.	Mf. de insecticidas; Ind. pirotécnicas. Químicos, laboratoristas. Papeles pintados. Flores artificiales. Conservación de cueros (Ven. p. cueros)	Agua	As ² O ³ puro 5 % de arseniato de sodio.	h. con T. o S.S. h.G. o P.A.	D. 24 hs. 48 HORAS 24 A	Bibli.: 172; 267; 277.
2 Cloro Cl.	Mf. de papel y textiles (blanqueo). Limpiadoras. Lavanderas. Conserjes. Empleados de café y de hoteles. Mecánicos.	Agua	Agua de cloro. Sol. of. de hipoclorito Na, al 50 %	h.G. o P.A.		Bibli.: 192; 266. Puede practicarse la prueba palpebral; 192
3 Mercurio Hg.	Mf. de instrumentos científicos. Ind. del fieltro. Baterías eléctricas. Colores minerales (bermellón). Dentistas, químicos, laboratoristas. Médicos; nurses; enfermeros.	Agua Vaselina Vaselina	HgCl ² al 1 %/∞. Hg NH ² .Cl al 5 % HgO al 5 %	h.G. o P.A. r. con C.T. r. con C.T.		Bibli.: 86; 87; 94.
4 Níquel Ni.	Galvanoplastia. Joyería. Químicos y laboratoristas.	Agua Agua	NiSO ⁴ .H ² O al 5 % Ni(NO ³) ² al 5 %	h.G. o P.A. h.G. o P.A.		Bibli.: 70; 72; 76; 83; 120; 245.
5 Yodo I.	Ind. químicas. Litografía. Mf. de colorantes. Laboratoristas, químicos, nurses, enfermeros.	Alcohol Alcohol Vaselina	Tint. de yodo al 5 %/∞ (h. 5 %) Tint. de yodo diluida 10 v. I al 5 %/∞	"Pintar" 1 cm ² . h.G. o P.A. h.G. o P.A. r. con C.T.		sin r.!! Bibli.: 118.

6	Acido Acético CH ³ .CO.OH	Mf. de cuero artificial, de materiales plásticos, de películas cinematográficas, de barnices de avión, etc. Ind. químicas; químicos, laboratoristas. Ind. del vinagre. Mf. de "viscosa"; acabado de la seda.	Agua	Al 3 %	hG. o P.A.	D E J A R 2 4 H O R A S
7	Acido Clorhídrico HCl.	Hojalateros. Ind. químicas. Químicos y laboratoristas.	Agua	Al 1 %	hG. o P.A.	
8	Acido Fórmico H. COOH	Ind. textil (mordiente). Conservación de maderas.	Agua	Al 1 %	hG. o P.A.	
9	Acido Oxálico COOH. COOH	Curtiembres. Mf. de lustres de calzado.	Agua	Al 5 %	hG. o P.A.	
10	Acido Sulfúrico H ² SO ⁴	Mf. de materiales plásticos; de pergaminos; de explosivos. Refinerías de azúcar. Recuperación de caucho. Ind. de deshidratación. Galvanoplastia. Curtiembres. Ind. químicas.	Agua	Al 1 %	hG. o P.A.	
11	Amoníaco NH ³	Mf. de explosivos. Fertilizadores. Curtiembres. Químicos y laboratoristas.	Agua	Al 2 %	hG. o P.A.	
12	Carbonato de Calcio CaCO ³	Canteras de piedra caliza. Caleras. Albañiles.	Agua	Al 3 %	hG. o P.A.	D E J A R 2 4 H O R A S
13	Carbonato de Potasio K ² CO ³	Mf. de jabón (blando). Cerámica. Ind. químicas.	Agua	Al 1 %	hG. o P.A.	

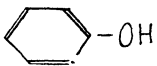
14	Carbonato de Sodio Na_2CO_3	Mf. de jabón; de vidrio; de papel. Cerámica. Ind. químicas. Limpiadores. Lavanderas.	Agua	Al 2 %	hG. o P.A.	DEJAR 24 HORAS	
15	Hidróxido de Calcio $\text{Ca}(\text{OH})_2$	Albañiles; pintores. Mf. de fertilizadores; curtiembres; refineras (de azúcar). Ind. químicas.	Agua	Al 1 ‰ (Hasta al 5 ‰)	h.G. o P.A.		La escasa capacidad de la piel para neutralizar álcalis puede causar hipersensibilidad (no alérgica). Bibl.: 27: 88.
16	Hidróxido de Potasio K. OH	Mf. de jabones y detergentes; galvanoplastia. Ind. textil y del papel. Litografía. Ind. químicas. Laboratoristas.	Agua	Al 5 ‰ (Hasta al 2%)	h.G. o P.A.		
17	Hidróxido de Sodio Na. OH	Ind. textil y del papel. Litografía. Cerámica. Mf. de lubricantes. Ind. químicas. Laboratoristas.	Agua	Al 5 ‰ (Hasta al 2%)	h G. o P.A.		Al 2 % puede ser irritante.
18	Acridina 	Ind. químicas. Laboratoristas.		Polvo puro	h. con T. o S.S.	D. 24 Hs.	posible fotosensibilización.
19	Anhídrido Ftálico 	Ind. químicas. Ind. de perfumes. Laboratoristas.	Alcohol	Al 1 %	h.G. o P.A.	DEJAR 24 A 48 HORAS	Bibl.: 133.
20	Bicromato (de Na o de K) Cr_2O_7 	Ind. del cromado. Mf. de colores minerales; de linóleos; de tintas de imprenta; de papel matamoscas; de fósforos, pirotécnicos y explosivos. Curtiembres. Ind. químicas; laboratoristas. Limpiadoras. Lavanderas. Conserjes. Mecánicos. Empleados de café y de hoteles.	Agua	Al 5 ‰ (Hasta al 2%)	h.G. o P.A.		Bibl.: 21; 107; 134; 180; 192; 239.
21	Bifluoruro de Amonio $\text{NH}_4^+ \cdot \text{F}^- \cdot \text{HF}$	Grabado de vidrio. Cerámica. Galvanoplastia.	Agua	Al 5 ‰ (Hasta al 1%)	h.G. o P.A.		

D E J A R 2 4 A 4 8 H O R A S

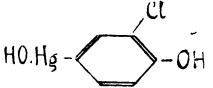
22	1-Butanol $C^3H^7 \cdot CH^2 \cdot OH$	Mf. de pinturas, barnices, lacas; de plásticos, películas y películas cinematográficas; de perfumes y esencias. Disolventes. Ind. químicas.	Alcohol Agua	Puro Al 50 % (Saturado aproximadamente al 8 %)	h.G. o P.A. h.G. o P.A. h.G. o P.A.
23	2-Butanol $C^2H^5 > CH \cdot OH$ CH^3	Mf. de colorantes; Ind. de perfumes y esencias. Disolvente de lacas, plásticos y barnices de celulosa. Ind. químicas.	Agua Alcohol	(Saturado aproximadamente al 13 %) Al 50 % Puro	h.G. o P.A. h.G. o P.A. h.G. o P.A.
24	Cloruro de Aluminio $Al \cdot Cl^3 \cdot 6H^2O$	Ind. tintorial. Conservación de maderas. Refinerías de petróleo. Ind. químicas.	Agua	Al 1 % (Hasta al 2%)	h.G. o P.A.
25	Sulfato de Aluminio $Al^2(SO^4)^3 \cdot 18H^2O$	Ind. del papel y Mf. de pulpa de madera. Cerámica. Mf. de linóleo, de impermeabilizantes. Refinerías de petróleo (como desodorante y descolorante). Ind. químicas.	Agua	Al 5 %	h.G. o P.A.
26	Sulfato de Aluminio y Potasio (alumbre) $Al \cdot K(SO^4)^2 \cdot 12H^2O$	Mf. de tintas de escribir, de pinturas y barnices; de fósforos. Curtiembres. Impermeabilización. Trabajadores en moldes de yeso, esculptores, grabadores. Ind. diversas.	Agua	Al 5 %	h.G. o P.A.
27	Sulfuro de Calcio CaS	Mf. de parasiticidas de uso rural. Mf. de pinturas y barnices luminosos. Trabajadores rurales.	Agua	Al 5 ‰ (Hasta al 1%)	h.G. o P.A.
28	Urea $CO < \begin{matrix} NH^2 \\ NH^2 \end{matrix}$	Mf. de plásticos. Ind. químicas.	Agua	Al 5 % Polvo puro	h.G. o P.A. h. con T. o S.S.

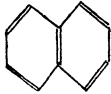
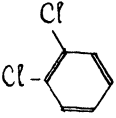
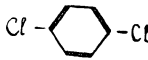
Sin: alcohol butílico normal; propil-carbinol.

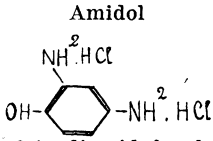

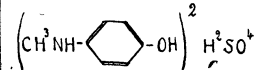
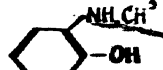
Sin: alcohol butílico secundario; etil, metil-carbinol.


29	<p>Cresol</p> $\text{C}^{\circ}\text{H}^{\circ} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{cases}$ <p>(orto, meta y paracresol)</p>	<p>Mf. de desinfectantes; de fumigantes; de jabones; de resinas sintéticas; de explosivos.</p> <p>Talleres fotográficos. Ind. de perfumes y colorantes. Conservación de maderas. Trabajadores que manejan brea de hulla (ver: brea de hulla) o brea vegetal (alquitrán de madera).</p>	Agua	Al 5‰	h.G. o P.A.	<p>Si positivo, probar también Fenol (N° 30).</p>
30	<p>Fenol</p> 	<p>Mf. de plásticos; de desinfectantes y jabones; de colorantes; preservadores de madera.</p> <p>Ind. químicas. Laboratoristas. Médicos; Nurses; Enfermeras; Dentistas.</p>	Agua	Al 1% (Hasta al 2%)	h.G. o P.A.	
31	<p>Formol</p> $\text{HC} \begin{cases} \text{O} \\ \text{H} \end{cases}$	<p>Como 30. Además: Mf. de seda artificial; de papel y tejidos; de placas y papeles fotográficos; de explosivos; de impermeables (papel, tejidos, etc.).</p> <p>Cerámica. Peletería. Plateado (espejos).</p> <p>Disección y conservación de cadáveres. Fungicida y larvicida.</p> <p>Agrónomos, arboricultores. Naturalistas. Médicos, enfermeros, etc.</p>	Agua	Al 5% de la solución al 40%	h.G. o P.A.	Bibl.: 116.
32	<p>Tetmosol</p> <p>(sulfuro de bis-di-etil-tio-carbamilo)</p> $\begin{pmatrix} \text{C}^{\circ}\text{H}^{\circ} \\ \text{C}^{\circ}\text{H}^{\circ} \end{pmatrix} \text{NCS} \text{ } ^{\circ}\text{S}$	Mf. de jabones profilácticos (antiparasitarios).	Mezcla de: cloroformo 1 parte; aceite de oliva, 3 partes	Al 2%	h.G. o P.A.	D. 24 A 48 Hs.

H O R A S
2 4
D E J A R

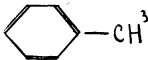
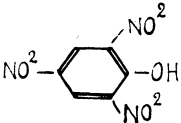
33	Arseniato de Calcio Ca.H.AsO ⁴	Mf. de germicidas, insecticidas, fungicidas, larvicidas. Agrónomos, arboricultores, horticultores, jardineros.		Puro, en polvo	h. con T. o S.S.	S A R O H 4 2 A R J D	
34	Arseniato de Plomo Pb.H.AsO ⁴	Como 33.	Agua	Puro, en polvo Al 3 %	h. con T. o S. S. h.G. o P.A.		
35	Cianuro de Cobre Cu(CN) ²	Como 33. Además: galvanoplastia; Ind. tintorial.		Puro, en polvo	h. con T. o S.S.		
36	Citronela (proviene de <i>Cymbopogon</i> spp.)	Obreros y profesionales muy expuestos a los mosquitos (vecindad de los pantanos, islas fluviales, etc.).		Puro	Aplicar a 1 cm ² . de piel (aprox.)		Bibl.: 142; 161.
37	Cloruro Etilmercurico C ² H ⁵ .Hg.Cl	Como 33.	Eter Alcohol { aa Eter	Al 1 ^o / ₁₀₀ (Hasta al 5 ^o / ₁₀₀) Al 1 ^o / ₁₀₀ (Hasta al 5 ^o / ₁₀₀)	h.G. o P.A. h.G. o P.A.		Sol. en éter; poco sol. en alcohol pero muy soluble en alcohol caliente.
38	"Derris" (proviene de <i>Derris</i> spp.), y de <i>Lonchocarpus</i> spp.)	Como 33.	Agua	Suspensión de raíz desecada, al 1 %	h.G. o P.A.		Principio activo: rotenona C ²³ H ²² O ⁶ . Puede actuar por inhalación. Bibl.: 50; 196.
39	"Flit"	Como 33. Empleados de depósitos; de salas de espectáculos. Servicio doméstico.	Aceite oliva	Al 20 %	h.G. o P.A.		Bibl.: 78.
40	Fosfato Etilmercurico	Como 33.	Agua	Al 1 ^o / ₁₀₀ (Hasta el 5 ^o / ₁₀₀)	h.G. o P.A.		Bibl.: 278.
41	Hidroximercuricloro- fenol 	Mf. de fungicidas de cereales y otros granos; de fumigadores y desinfectantes del suelo. Empleados de semilleros e invernáculos. Agricultores. Agrónomos.	Agua	Al 1 ^o / ₁₀₀ (Hasta el 5 ^o / ₁₀₀).	h.G. o P.A.		"Uspulún" es la sal sódica.

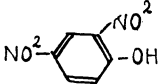
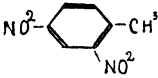
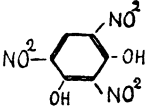
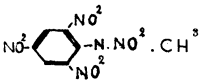
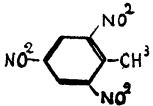
42	Hidroximer-curicresol	Como 33.	Agua	Al 1 ^o / ₁₀₀ (Hasta el 5 ^o / ₁₀₀).	h.G. o P.A.	D E J A R 2 4 H O R A S	
43	Hidroximercurinitro fenol	Como 33.	Agua	Al 1 ^o / ₁₀₀ (Hasta el 5 ^o / ₁₀₀).	h.G. o P.A.		
44	Naftaleno 	Ind. químicas. Ind. tintorial. Peleterías. Depósitos de ropas. Conservadores de museos, etc. Químicos, empleados de droguerías. Mf. de resinas sintéticas, barnices y explosivos.		Puro	h. con T. o S.S.		Bibl.: 57.
45	Ortodiclorobenzol 	Mf. de productos químicos; de lacas, barnices y ceras (disolventes). Usinas de gas. Preservación de maderas.	Cloroformo	Al 1 ^o %	h.G. o P.A.		Bibl.: 53.
46	Paradiclorobenzol 	Mf. de insecticidas ("matapolillas") germicidas y fumigadores. Conservadores de museos, empleados de depósitos y roperías, etc. Servicio doméstico.	Cloroformo	Al 1 %	h.G. o P.A.		
47	Persulfato de Amonio (NH ⁴) ₂ S ² O ₈	Panaderos, molineros. Químicos. Talleres fotográficos.	Agua	Al 1 % hasta 3 %)	h.G. o P.A.	Bibl.: 268d; 270; 271; 272; 294; 295.	
48	Piretro (flores de <i>Chrysanthemum</i> spp., pulverizadas)	Mf. de insecticidas pulverizables. Cultivadores de <i>Chrysanthemum</i> .		Puro en polvo Puro (tintura)	h. con T. o S.S. h.G. o P.A.	Bibl.: 159; 254.	

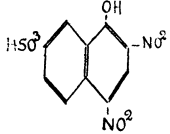
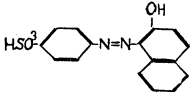
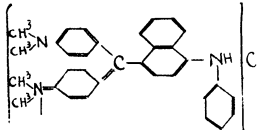
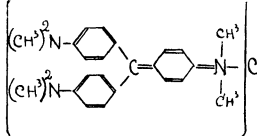
49	<p>Sulfato de Cobre</p> <p>$Cu SO^4 \cdot H^2O$</p>	<p>Mf. de insecticidas, fungicidas y larvicidas (s. t. en arboricultura y agricultura). Mf. de colores minerales a base de cobre. Mf. de tela estampada. Mordiente de teñido. Conservación de maderas. Agrónomos, agricultores, arboricultores, trabajadores en viñedos, etc.</p>	Agua	Al 1 % (Hasta al 4 %)	h.G. o P.A.	DEJAR 24 HORAS	El "caldo bordelés" contiene $CuSO^4 \cdot H^2O$ y lechada de cal.
50	<p>Sulfito de Sodio</p> <p>Na^2SO^3</p> <p>y</p> <p>Bisulfito de Sodio</p> <p>$Na \cdot HSO^3$</p>	<p>Mf. de papel y seda artificial. Talleres fotográficos; litografía y grabados. Refinerías de azúcar. Como agente "anticloro". Conservación de la carne y de otros alimentos.</p>	Agua	Al 5 ‰ (Hasta al 1 %)	h.G. o P.A.		Bibl.: 19.
51	<p>Tabaco</p> <p>(proviene de <i>Nicotiana spp.</i>)</p>	<p>Cultivadores de tabaco. Mf. de "extractos" de tabaco (infusiones o aguas de tabaco, para uso agrícola principalmente, también antiparasitario veterinario). Refinerías de tabaco. Arboricultores, agricultores, avicultores (ahuyentadores de ácaros en los gallineros). Veterinarios.</p>	Agua	Tantear la concentración adecuada; comparar con sujetos normales (testigos).	h.G. o P.A. (G. o P.A. de pequeña superficie).		El verdadero sensibilizante puede no ser un componente de la hoja de tabaco, sino trazas de insecticidas, fungicidas, etc., usados sobre la planta. Bibl.: 273a: 275.
52	<p>Amidol</p>  <p>2,4, diamidofenol</p>	<p>Tinturas capilares. Tinción de pieles. Peinadores. Peluqueros. Empleados de peleterías. Talleres fotográficos.</p>	Agua	Al 1 %	h.G. o P.A.		Soluble en agua (la base es soluble en alcohol y acetona). Sin.: "diamol".
53	<p>Hidroquinona</p> 	<p>Talleres fotográficos. Ind. del caucho y del caucho sintético. Químicos. Laboratoristas.</p>	Agua	Al 2 % (hasta 5 %)	h.G. o P.A.	Sin.: hidroquinol; quinol; p- dihidroxibenzol; 1,4-bencenodiol. Bibl.: 147: 220.	
54	<p>Metol</p> <p>"Sulfato de para metilaminofenol"</p> 	<p>Talleres fotográficos.</p>	Agua	Al 2 % (hasta 5 %)	h.G. o P.A.	<p>El "ortol" es el o. Metilamino-fenol. El ortol (base) es soluble en alcohol y benzol.</p>  <p>Bibl.: 188</p>	

55	<p>Aceite de pino (Proviene de: <i>Pinus</i> spp.).</p>	<p>Mf. de barnices, lubricantes, linóleo, productos impermeables; de ceras de pisos, jabón; de baterías eléctricas secas. Tinta de imprenta. Litografía. Ind. textil.</p>		Puro	h.G. o P.A.	DEJAR 24 A 48 HORAS		
56	<p>Acetona CH³.CO.CH³.</p>	<p>Mf. de celuloide; —de plásticos, de películas—; de seda artificial— de caucho artificial; — de cuero artificial. Ind. químicas. Ind. tintorial. Perfumería (síntesis de la yonona). Mf. de pólvora sin humo.</p>		Pura	h.G. o P.A.			
57	<p>Asfalto a) <i>natural</i>: Trinidad, Méjico, Venezuela, etc. b) pez de petróleo. c) pez de lignito.</p>	<p>Mf. de pinturas, esmaltes y barnices negros; —de impermeabilizantes. Electricistas. Grabadores. Cuadrillas viales. Pavimentación.</p>		Puro	Sin recubr.		DEJAR 24 HORAS	<p>Posible fotosensibilización La. "pez de hulla" (v 62) mezclada con ciertas porciones de destilación de la brea de hulla (v 59) provee otra forma de "asfalto artificial".</p>
58	<p>Benzol </p>	<p>Ind. químicas. Litografía. Grabadores. Mf. de cuero artificial. Ind. textil. Tintorerías. Limpieza en seco.</p>	Ac. oliv.	Al 50 %	h.G. o P.A.			
59	<p>Brea de Hulla líquido espeso, negro pardusco, obtenido por destilación de la hulla.</p>	<p>Mf de impermeabilizadores de la construcción. Albañiles. Ind. químicas (comp. aromáticos). Ind. tintorial (materia prima fundamental de los colorantes sintéticos). Preservación de maderas.</p>		Puro; aplicar capa mínima sobre 1 cm. ² a lo más.	Sin recubr.	<p>Posible fotosensibilización. Bibl.: 122.</p>		
60	<p>"Kerosene" fracción destilada del petróleo</p>	<p>Refinerías de petróleo. Ind. del caucho. Talleres mecánicos. Trabajos relacionados al automóvil. <u>Servicio doméstico.</u></p>	Ac. oliv.	Al 50 %	h.G. o P.A.			

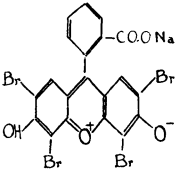
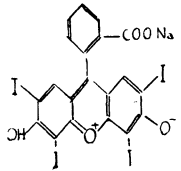
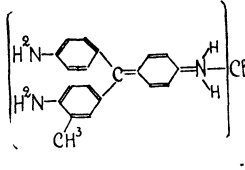
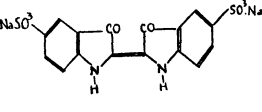
D E J A R 2 4 H O R A S

61	<p>“Nafta” producto de destilación del petróleo</p>	<p>Como 60. Además: limpieza en seco. Motores. Surtidores de nafta.</p>	Ac. oliv.	Al 50 %	h.G. o P.A.	El petróleo crudo puede causar dermatitis de contacto. Bibl.: 2.
62	<p>Pez de Hulla (residuo de destilación de la brea de hulla)</p>	<p>Pintores. Electricistas. Albañiles. Conservación de maderas. Pavi- mentación, cuadrillas viales (mez- clado al asfalto).</p>		Puro, pulveri- zado	h. con T. o S.S.	Posible fotosensibilización.
63	<p>Tetracloruro de Carbono C Cl⁴</p>	<p>Mf. de extinguidores; —de barnices de avión; —de linóleo. Pulimentación de metales. Perfumería. Ind. químicas. Ind. tin- torial. Zapateros.</p>	Ac. oliv.	Al 50 %	h.G. o P.A.	Bibl.: 110.
64	<p>Toluol </p>	<p>Microscopia. Perfumería. Mf. de cue- ro artificial. Recauchutaje. Ind. químicas.</p>	Ac. oliv.	Al 50 %	h.G. o P.A.	
65	<p>Trementina Savia resinosa de <i>Pinus</i> (y otras Coníferas)</p>	<p>Ind. químicas. Pintores. Empleados de depósitos y museos. Servicio doméstico.</p>	Ac. oliv.	Al 50 %	h.G. o P.A.	Esencia de trementina, (“aguarrás”): porción de la resina que destila en corriente de vapor de agua (con- tiene s. t. alfa pineno y beta pineno). La sensibilidad puede ser extrema. Bibl.: 44; 63; 64; 158; 186.
66	<p>Xilol C⁶H⁴ <math>\begin{matrix} \text{CH}^3 \\ \text{CH}^3 \end{matrix}</math></p>	<p>Microscopia. Perfumería. Usinas de gas. Recauchutaje.</p>	Ac. oliv.	Al 50 %	h.G. o P.A.	
67	<p>Acido Pícrico </p>	<p>Mf. de pirotécnicos y explosivos. Microscopia.</p>	Agua	Al 1 % (hasta 3 %)	h.G. o P.A.	Bibl.: 82; 119; 141.

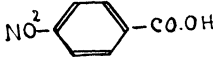

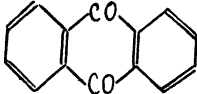
68	2-4-Dinitrofenol 	Ind. químicas. Conservación de maderas. Mf. de explosivos.	Alcohol	Al 1 %	h.G. o P.A.	D E J A R 2 4 H O R A S	100 g. de alcohol disuelven 3,9 g. a 19°C.
69	2-4, Dinitrotoluol 	Mf. de explosivos (en particular de T.N.T.). Ind. de colorantes. Ind. químicas.	Alcohol Eter	Al 2 %. Hasta sol. sat. (aprox al 3 %). Al 2 %	h.G. o P.A. h.G. o P.A.		
70	Estifnato de Plomo	Mf. de explosivos y pirotécnicos.		Puro, en polvo	h. con T. o S.S.		Polvo marrón rojizo. Es la sol. plúmbica del ác. estífnico. (2-4-6 trinitro resorcina.) 
71	Fulminato de Mercurio $Hg(C=N-)^2$	Fábricas de cartuchos y proyectiles.		Puro	h. con T. o S.S.		
72	Pólvora sin Humo	Mf. de proyectiles.		Puro	h. con T. o S.S.		
73	Tetrilo 	Mf. de explosivos.	Eter	Sol. semisaturada (hasta sol. saturada)	h.G. o P.A.	Sin.: trinitrofenilmetilammina.	
74	2, 4, 6 Trinitrotolueno 	Mf. de explosivos.	Alcohol	Sol. saturada (aprox. al 2 %)	h.G. o P.A.	Sin.: "T. N. T.". Muy rara la dermatitis si el producto es puro.	

75	Alizarina	Ind. tintorial. Ind. de tejidos (tinción de lanas y seda).	Alcohol	Puro Al 5 %	h. con T. o S. S. h.G. o P.A.	
76	Amarillo de Naftol 	Ind. tintoriales.		Puro	h. con T. o S.S.	Sin.: "Citronina A". Es el ácido 2,4- <i>a</i> naftol - 7 - sulfónico.
77	Anaranjado II 	Ind. tintorial. Ind. de tejidos (colorantes de lana y seda).		Puro	h. con T. o S.S.	Sin.: "Orange II"; "Anaranjado de β -naftol".
78	Azul Victoria 	Ind. tintorial. Ind. de tejidos (coloración de lana, seda y algodón).		Puro	h. con T. o S.S.	
79	Cristal Violeta 	Ind. tintorial. Ind. de tejidos (coloración de lana y algodón). Microscopia.	Agua	Al 2 %	h.G. o P.A.	Clorhidrato de hexametil parrosanilina.
80	Cúrcuma proviene de: <i>Curcuma</i> spp. (Zingiberaceae)	Ind. licorera; quesería, mantequería. Teñido de pieles. Teñido de la seda. Fábricas de condimentos.		Puro (rizoma pulverizado)	h. con T. o S.S.	Principio activo: curcumi-na.

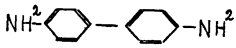
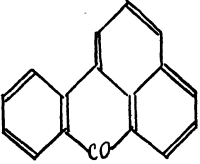

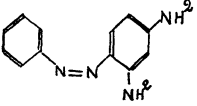
D E J A R 2 4 H O R A S

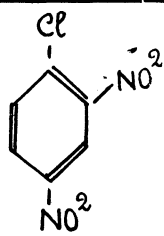
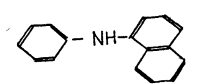
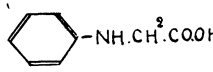
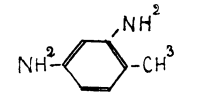
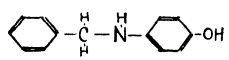
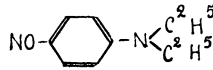
81	<p>Eosina</p> 	<p>Ind. tintorial. Ind. de tejidos (coloración de lana y seda). Mf. de cosméticos. Microscopia.</p>	<p>Agua/alcohol por partes iguales</p>	<p>Puro (polvo rojo marrón) Al 10 %</p>	<p>h. con T. o S.S. h.G. o P.A.</p>	<p>Sal sódica de la tetrabromofluoresceína. Posible fotosensibilización. Bibl.: 104; 231.</p>
82	<p>Eritrosina (Índice de color No. 773.)</p> 	<p>Ind. tintorial. Coloración de alimentos (permitido en EE. UU. y en otros países). Coloración de medias.</p>	<p>Agua/alcohol por partes iguales</p>	<p>Puro (polvo rojo marrón) Al 10 %</p>	<p>h. con T. o S.S. h.G. o P.A.</p>	<p>Es la sal sódica de la tetrayodo fluoresceína. Posible fotosensibilización.</p>
83	<p>Fucsina</p> 	<p>Ind. tintorial (y como base para la síntesis de otros colorantes). Ind. de tejidos (coloración de lana, seda y algodón; pero hoy es poco usada para este fin). Microscopia.</p>	<p>Agua</p>	<p>Al 5 % o al 10 %</p>	<p>h.G. o P.A.</p>	<p>Sin.: Rosanilina.</p>
84	<p>Indigo (soluble)</p> 	<p>Ind. tintorial. Ind. de tejidos.</p>	<p>Agua</p>	<p>Al 5 % (hasta al 10 %)</p>	<p>h.G. o P.A.</p>	<p>En pasta, es llamado "carmin de índigo". "Indigotina soluble" "ceruleína", son nombres aplicados al producto en polvo. Es la sal sódica del ácido 5,5'-indigotindisulfónico.</p>
85	<p>Metilvioleta mezcla de: tetra-, penta-, y hexa-metil para-rosanilina</p>	<p>Ind. tintorial. Ind. de tejidos (coloración de lana, seda y algodón).</p>	<p>Agua</p>	<p>Al 1 % (hasta al 2 %)</p>	<p>h.G. o P.A.</p>	

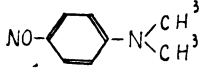
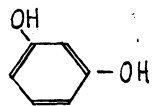
S O R A H O R 2 4 J A R D E J

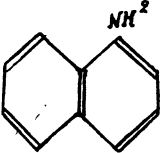
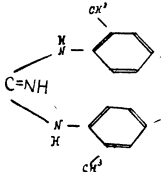
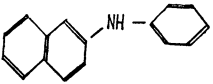
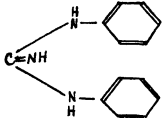
86	Palo Brasil (<i>Caesalpinia echinata</i>)	Teñido de pieles.		Puro	h. con T. o S.S.	Sin.: "leño rojo"; "palo rojo".
87	Palo Campeche (<i>Haematoxylon campechianum</i>)	Ind. tintorial. Peletería. Obtención de hematoxilina. Estampado sobre algodón y teñido de la seda.	Agua	Sol. Saturada del extracto (acuoso) de campeche	h.G. o P.A.	Sin.: "leño azul".
88	Quinizarina	Materia prima para la síntesis de colorantes para la lana. Ind. de tejidos.	Alcohol.	Al 0,5 %	h.G o P.A.	1-4, dihidroxiantraquinona (isómero de la alizarina). Usada en la síntesis de colorantes ácidos para lana.
89	Tartracina	Ind. tintorial. Ind. de tejidos (lana). Coloración de alimentos (color anaranjado).		Puro	h. con T. o S.S.	Colorante azoico pirazolónico (amarillo anaranjado claro) $C^{10}H^{10}O^2N^2$ (H S O ²) ²
90	Acido para-nitro-benzoico 	Ind. tintorial.		Puro	h. con T. o S.S.	Síntesis de colorantes y de anestésicos locales.
91	Aminoazotoluol	Ind. tintorial.	Alcohol	Al 2 %	h.G. o P.A.	Bibl.: 210.
92	Antraceno 	Ind. químicas. Ind. tintorial (síntesis de numerosos colorantes). Pirotécnicos.		Puro	h. con T. o S.S.	Importante componente de la brea de hulla (v 59). Posible fotosensibilización.
93	Antraquinona 	Ind. tintorial (síntesis de numerosos colorantes).		Puro (en polvo)	h. con T. o S.S.	Los cristales (amarillos) funden a 285°.

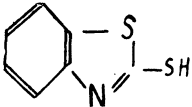
DEJAR 24 HORAS

94	<p>Bencidina</p> 	<p>Ind. tintorial (síntesis del Rojo Congo). Ind. quím. Químicos.</p>	<p>Alcohol</p>	<p>Puro Al 2 % (o 4 %)</p>	<p>h. con T. o S.S. h.G. o P.A.</p>	<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: mixed;">D E J A R 2 4 H O R A S</p>	
95	<p>Benzantrona</p> 	<p>Ind. tintorial (síntesis de var. colorantes importantes).</p>		<p>Puro</p>	<p>h. con T. o S.S.</p>		
96	<p>Betanaftol</p> 	<p>Ind. tintorial (síntesis de numerosos colorantes). Químicos.</p>	<p>Ac. oliv. Alcohol</p>	<p>Al 10 % Al 5 %</p>	<p>h.G. o P.A.</p>		
97	<p>Crisoidina</p> 	<p>Ind. tintorial.</p>	<p>Alcohol</p>	<p>Al 5 % Puro</p>	<p>h.G. o P.A.</p>		<p>2,4-diamino azobenceno.</p>
98	<p>Dimetilamina (clorhidrato)</p>	<p>Ind. tintorial. Salazón de pescado.</p>	<p>Agua</p>	<p>Al 10 %</p>	<p>h.G o P.A.</p>		<p>La base hierve a 100 de 8°C.</p>

99	<p>Dinitrocloro - Benceno (1-cloro-2,4-dinitrobenzol)</p> 	Ind. tintorial. Perfumería.	Alcohol	al 4 ‰	h.G o P.A.	S R A H O R 4 2 R A J D E	Puede sensibilizar (posee alto índice sensibilizante). Bibl.: 11; 18; 100.
100	<p>Fenilalfanatilamina</p> 	Ind. tintorial (síntesis del "Azul Victoria", ver N° 78).	Alcohol/éter por partes iguales	Al 5 % Puro	h.G. o P.A. h. con T. o S.S.		
101	<p>Fenilglicina</p> 	Ind. tintorial (síntesis del índigo).	Agua	Puro Al 5 %	h. con T. o S.S.		N-fenilglicina (ácido anilínacético).
102	<p>Metatoluilendiamina (2,4-diaminotolueno)</p> 	Ind. tintorial. Ind. textil (formación de colores azoicos sobre la fibra textil).	Agua	Puro Al 5 %	h. con T. o S.S. h.G. o P.A.		
103	<p>Monobencil para-Aminofenol</p> 	Ind. tintorial (síntesis de colorantes fenazínicos).	Alcohol	Puro Al 5 %	h. con T. o S.S.	C ¹³ H ¹³ N O (p. bencilaminofenol).	
04	<p>Paranitroso-Dietilanilina</p> 	Ind. tintorial (síntesis de los colorantes fenazínicos).	Alcohol	Al 1 %	h.G. o P.A.	N.N.-dietilparanitroso-anilina.	

105	Paranitrosodimetilanilina 	Ind. tintorial (como 104). Acelerador de vulcanización.	Acetona Al 1 % Alcohol Al 1 %	h.G. o P.A. h.G. o P.A.	DEJAR 24 HORAS	N,N-dimetilparanitrosoanilina.
106	Resorcinol 	Ind. tintorial (síntesis de fluorescenas, etc.). Ind. químicas. Síntesis del ácido estifnico (ver 70).	Agua Al 2 %	h.G o P.A.		1,3-bencenodiol; resorcina.
107	Caucho Ahumado	Ind. del caucho. Fabricación de productos de caucho, etcétera.	Puro	h. con T. o S.S.	DEJAR 24 HORAS	El pH. puede influir.
108	Caucho Crepe	Ind. del caucho. Fabricación de productos de caucho, etcétera.	Puro	h. con T. o S.S.		
109	Caucho de Pará	Ind. del caucho Mf. de tela adhesiva. Fabricación de productos de caucho, etcétera.	Puro	h. con T. o S.S.		Bibl.: 221.
110	Gomas de Hemicelulosa (provenientes de los géneros: <i>Astragalus</i> ; <i>Anogeissus</i> ; <i>Acacia</i> ; <i>Prosopis</i> ; <i>Sterculia</i> ; etcétera.	Mf. de adhesivos; fijadores para cabello (1) y para otros fines; polvos dentales adhesivos; mucilagos y sustancias para moldes; pinturas, barnices, lustres de metales; lustres de zapatos. Tintas de imprenta, pastas dentífricas. Dibujantes; lustradores; impresores; peñadores, peluqueros.	Puro (pulverizado)	h. con T. o S.S.		Pueden causar urticaria y asma. Bibl.: 23; 74; 59; 221. Otros adhesivos: 281.
111	Latex		Puro			
112	Productos de Caucho	Usados en diversas ocupaciones y profesiones.	Puro	h. con T. o S.S.	Antes y después de lavar con Na HO al 3 %	

113	<p>Alfanaftilamina</p> 	<p>Ind. del caucho (antioxidante).</p> <p>Ind. tintorial (síntesis de diversos colorantes).</p>	<p>Alcohol</p>	<p>Puro</p> <p>Al 5 %</p>	<p>h. con T. o S.S.</p> <p>h.G. o P.A.</p>	D E J A R 2 4 A 4 8 H O R A S	
114	<p>Diortotoluilguanidina</p> 	<p>Ind. del caucho (acelerador de vulcanización).</p>		<p>Puro</p>	<p>h. con T. o S.S.</p>		
115	<p>Disulfuro de bis-Dimetilticarbamilo</p> $\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{NCS} \right)_2 \text{S}_2$	<p>Ind. del caucho (acelerador de vulcanización).</p> <p>Electricistas (presente en algunos guantes aisladores).</p>	<p>Cloroformo, 1 parte</p> <p>Ac. oliv, 3 partes</p>	<p>Puro</p> <p>Al 2 %</p>	<p>h. con T. o S.S.</p> <p>h.G. o P.A.</p>		<p>Disulfuro de tetrametiltiurán.</p>
116	<p>Fenil-beta-Naftilamina</p> 	<p>Ind. del caucho (antioxidante).</p> <p>Ind. tintorial (síntesis de diversos colorantes).</p>		<p>Puro</p>	<p>h. con T. o S.S.</p>		<p>Bibl.: 220.</p>
117	<p>Hexametileno-Tetramina</p> $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$	<p>Ind. del caucho (acelerador de vulcanización; hoy menos usado que antes).</p>		<p>Puro</p>	<p>h. con T. o S.S.</p>	<p>Bibl.: 29.</p>	
118	<p>Melanilina</p> 	<p>Ind. del caucho (acelerador de vulcanización).</p>	<p>Alcohol</p>	<p>Puro</p> <p>Al 2 % (hasta 5%, aprox. es la sol. sat.)</p>	<p>h. con T. o S.S.</p> <p>h.G. o P.A.</p>	<p>Es la difenil-guanidina.</p>	

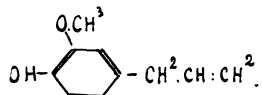
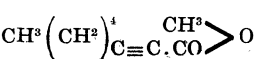
119	2-Mercapto-benzotiazol' 	Ind. del caucho (acelerador de vulcanización).		Puro	h. con T. o S.S.	DEJAR 24 A 48 HORAS	"Captax". Bibl.: 220.
120	Monosulfuro de bis-Dimetiltiocarbamilo $(\text{CH} > \text{NCS})_2\text{S}$	Ind. del caucho (acelerador de vulcanización).	Clorof., 1 p.; ac. oliv., 3 p.	Puro Al 2 %	h. con T. o S.S. h.G. o P.A.		Monosulfuro de tetrametiltiurán.
121	Tiourea (y deriv.) $\text{CS}(\text{NH}_2)_2$	Ind. del caucho (acelerador de vulcanización).	Agua	Al 2 %	h.G. o P.A.		
122	Aceite de lino (procede de semillas de: <i>Linum usitatissimum</i>)	Mf. de pinturas, barnices; — de papel caza-moscas y de barreras contra hormigas, etc. Pintores; artistas.		Puro	h.G. o P.A.		Los obreros ocupados en la trilla del lino pueden afectarse por la manzanilla (ver 229) mezclada al lino ⁴² . Bibl.: 148 bis.
123	Albayalde Pb CO_3 $\text{Pb}(\text{OH})_2$	Mf. de pinturas. Pintores.		Puro	h. con T. o S.S.		"Blanco de plomo"; es el más importante de los carbonatos básicos de Pb.
124	Azul de Prusia $\text{Fe}^4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$	Mf. de pinturas. Pintores.		Puro	h. con T. o S.S.		Ferrocianuro férrico.
125	Azul de Turnbull $\text{Fe}^3[\text{Fe}(\text{CN})_6]_2$	Mf. de pinturas. Pintores.		Puro	h. con T. o S.S.	Ferricianuro ferroso.	
126	"Barnices"	Mf. de barnices. Pintores, etc.		Puro	Aplicar sobre cuadrado de P. A. o G. Dejar secar; luego, h con T o S. S. y poner sobre la piel.	Aceites secantes (de lino, de nuez, etc.) adicionados de metales (plomo, cobalto, manganeso) que favorecen su oxidación; o: resinas (naturales o sintéticas) disueltas en disolventes volátiles (V-ingredientes en 128). Bibl.: 224.	

127	Goma Laca (producto del insecto: Carteria lacca, que vive sobre diversas plantas)	Mf. de "barnices" y "lacas"; — de lacre; — de líquidos o emulsiones para lustrar y pulir muebles; preparados para el cabello (fijadores de bucles, etc.). Productos pirotécnicos.		Puro	Proceder como en 126.	DEJAR 24 A 48 HORAS	Muy rara vez sensibiliza. En cambio, suelen ser intensos sensibilizantes los productos con que se le sustituye, o que se emplean en su lugar.
128	"Lacas"	Mf. de lacas. Pintores, etc.		Puro	Proceder como en 126.		Posibles ingredient.: "Sandaraca", resina de Callitris quadrivalvis (Conifera); "Almáciga" (Mástic): resina de Pistacia lenticus (Anacardiácea); "Trementina" (v. 65); "Acetona" (v. 56); "Toluol" (v. 64); "Tetracloruro de carbono" (v. 63).
129	Minio Pb ² O ⁴	Pinturas. Plomeros, Herreros. Mf. de "Flint glass". Ind. del vidrio. Cerámica.		Puro	h. con T. o S.S.		
130	"Pinturas"	Mf. de pinturas. Pintores.		Puro	Proceder como en 126	DEJAR 2 A 3 DIAS	Si: positivo, averiguar componentes.
131	Acetato de Celulosa	Ind. de plásticos. Mf. de seda artificial; — de placas y películas, etc.		Puro	Recubrir y dejar 2 a 3 días.		No sensibiliza casi nunca.
132	Celuloide	Mf. de productos de celuloide.		Puro	Recubrir y dejar 2 a 3 días.	No sensibiliza casi nunca.	
133	Cera de abejas	Mf. de flores artificiales; — de lápices labiales y cosméticos; — de emplastos y pomadas; — de cremas para el calzado; — de lustres para pisos.		Puro		DEJAR 2 A 3 DIAS	Contiene "miricina (éster melisilpalmítico (C ²⁵ H ⁴⁸ CO.O.C ²⁵ H ⁴⁸) y ácido cerótico libre (C ²⁶ H ⁵² CO.OH). Bibl.: 264.
134	Ceresina	Mf. de lustres para el calzado; — de papel satinado brillante; — de hules; — de bujías; — de barnices.		Puro	Aplicar una pequeña porción y recubrir con celuloide y laca.	DEJAR 2 A 3 DIAS	Es la "osoquerita" (cera mineral natural) purificada y descolorada.

35	Clorodifenilos	Mf. de barnices aisladores para condensadores y conductores eléctricos. Barnices y pinturas impermeables. Obreros de la ind. electr.		Puro		DEJAR 24 Hs.	
36	Cloronaftalenos	Mf. de barnices aisladores para condensadores y conductores eléctricos. Barnices y pinturas impermeables. Obreros de la ind. electr. Cables submarinos.		Puro		DEJAR 24 Hs.	Actuaría como irritante primario.
37	Colofonia (procede de: <i>Pinus</i> spp.). Componente principal: anhídrido abiético (C ¹⁰ H ¹⁶ CO) ² O	Mf. de tira emplástica; — de jabón; — de paño impermeable; — de barnices y “ceras”. Barnices para barriles de cerveza. Adhesivos para correas de transmisión. Resina para arcos de violín. Soldadura y estañado del cobre. Mf. de papel cazamoscas y barreras contra hormigas. Pintores, soldadores, violinistas, etc.		Puro en polvo	h. con T. o S.S.	DEJAR 48 HORAS	Residuo de la destilación de la resina de pino en la corriente de vapor (que separa la esencia de trementina). Bibl.: 221.
38	Copal proviene de plantas pert. a div. géneros.	Mf. de barnices, lacas; linóleo. Cerámica. Tornería (con los copales más duros).		Puro, raspado o pulverizado.	h. con T. o S.S.	DEJAR	
39	Damar procede de: <i>Shorea</i> <i>Wiesneri</i> y de otros árboles. *	Fabr. de tira emplástica y otros adhesivos; de barnices y lacas.		Puro	h. con T. o S.S.	DEJAR	
40	Glicéridos de Resina (gomésteres) ^{225 bis}			Puro	h. con T. o S.S.	DEJAR 24 Hs.	Se obtiene a partir de colofonias (137), copal (138), Damar (139), etc.
41	Gliptal (anh. ftálico y glicerina).			Puro	h. con T. o S.S.	DEJAR 24 Hs.	
42	Resinas Fenolformaldehídicas	Mf. de manijas, botones, boquillas, tapones, mangos, lápices, lapiceras, adornos, vasos, etc.		Puro	h. con T. o S.S.	DEJAR 24 Hs.	“Bakelite”; “Fiberlon”; “Catalin”; “Durita”; “Resinox”; “Indur”; etc. Si: positivo, probar Noa. 30; 31 y 117.

43	Resinas Formaldehido- ureicas	Mf. de manijas, botones, bo- quillas, mangos, lápices, lapiceras, adornos, vasos, etc. Barnices y recubrimientos protectores (algunos fle- xibles y transparentes).		Puro	h. con T. o S.S.	DEJAR 24 HORAS	"Plaskon"; "Unyte"; "Bee- tle".
44	Resinas Furfurálicas			Puro	h. con T. o S.S.		Combinación de furfural, fenol y formol.
45	Resinas Vinílicas			Puro	h. con T. o S.S.		"Vinylite".
46	Aceites Sulfonados			Puro	h.G. o P.A.	DEJAR 24 A 48 HORAS	"Lowila", etc. También alcoholes de alto peso molecular, sulfonados y luego neutralizados ("Hymolal salts", etc. usados como shampoo). Bibl.: 34; 144; 209.
47	Jabones Medicinales		Agua	Al 1 %	h.G. o P.A.		Investigar ingredientes.
48	Jabones Perfumados		Agua	Al 1 %	h.G. o P.A.		Investigar ingredientes.
49	Jabones Simples	Mf. de jabones simples. Lavanderas; servicio doméstico.	Agua	Al 3 %	h.G. o P.A. dejar secar; h. con T. o S.S.	DEJAR 24 A 48 HORAS	Actúan lo más a menudo como irritantes. Bibl.: 137; 138; 262e.

D E J A R 2 4 A 4 8 H O R A S

150	"Colorettes"	Salones de belleza, etc.		Puro (como tal)	h. con T. o S.S.
151	"Depilatorios"	Salones de belleza, etc.	Agua	Puro o dil. en agua según los casos.	
152	Esencia de Bergamota	Perfumería.	Vaselina	Al 10 %	Aplicar; recub. con celofán y t. emplást.
153	Esencia de Lavanda	Perfumería.	Alcohol	Al 1 %	h.G. o P.A.
154	"Esmalte para Uñas"	Salones de belleza, etc.		Puro (como tal)	Aplicar; recubrir como en 152
155	Eugenol 	Perfumería.	Alcohol	Al 1 %	h.G. o P.A.
156	"Lápices labiales"	Salones de belleza.		Como tal	Aplicar; recubrir como en 152.
157	Metilheptina (carbonato de) 	Salones de Belleza, etc. Perfumería (esencia de violetas artificial). Ingrediente de algunos lápices labiales.	Alcohol	Al 1‰ (o menor concentración aún).	h.G. o P.A.

Investigar posible acción irritante primaria" realizando controles en personas normales.

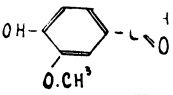
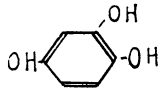
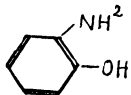
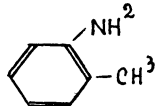

Bibl.: 146; 200.

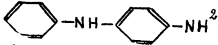
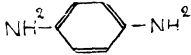
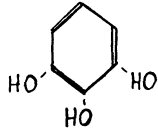
Realizar controles en personas normales.
Bibl.: 49; 131; 132; 176; 237.

Principio activo de la esencia del clavo de especia. Acido eugenico). (4 alil guayacol).

Bibl.: 10; 102.

Ester metílico del ácido 2-octinoico.
Bibl.: 108.

58	Quinina $C^{20}H^{24} N^2O^2$	Lociones y tónicos capilares. Peinadores y peluqueros. Empleados de droguerías, etc.	Agua	Al 5‰ (clo- hidrato, for- miato básico, etc.).	h.G. o P.A.	DEJAR 24 A 48 HORAS	Bibl.: 22; 23.
59	"Quita cutícula"	Salones de belleza. Manicuras.		Como tal.	h.G. o P.A.		Realizar controles en per- sonas normales.
60	Raíz de lirio (rizoma pulverizado de: Iris spp.)	Perfumería.		Puro en polvo	h. con T. o S.S.		Principio activo: irona ($C^{14}H^{20}O$).
61	Vanillina 	Perfumería.	Vaselina	Al 5 %	Aplicar; recubrir como en 152		4-hidroxi, 3-metoxi, benzal- dehído (muy soluble en alcohol y éter). Bibl.: 85.
			Alcohol	Al 1 %	h.G. o P.A.		
62	Hidroxiquinol 	Mf. de tónicos y tinturas capilares. Ind. de pieles. Peleterías. Peina- dores y peluqueros.	Agua	Al 1 %	h.G. o P.A.	DEJAR 24 HORAS	Hidroxi-hidroquinona. Es el: 1, 2, 4 bencenotriol.
63	Ortoamidofenol 	Mf. de tónicos y tinturas capilares. Ind. de pieles. Peleterías. Peina- dores y peluqueros. Talleres fotográficos.	Vaselina	Al 5 %	Aplicar; recub. con celofán y t. emplást.		Ortohidroxianilina.
			Alcohol	Al 1 %	h.G. o P.A.		
64	Ortotoluidina 	Mf. de tónicos y tinturas capilares. Ind. de pieles. Peleterías. Peina- dores y peluqueros.	Alcohol	Al 1 %	h.G. o P.A.		Ortometil-anilina. Líquido incolore miscible con al- cohol y éter.
65	Paramidofenol 	Mf. de tónicos y tinturas capilares. Ind. de pieles. Peleterías. Peina- dores y peluqueros. Talleres fotográficos.	Vaselina	Al 5 %	Aplicar; recubrir con celof. y t. emplást.	DEJAR 24 HORAS	Parahidroxianilina. "Rodi- nal".
			Alcohol	Al 1 %	h.G. o P.A.		

166	Paraminodifenilamina 	Mf. de tónicos y tinturas capilares. Ind. de pieles. Peleterías. Peinadores y peluqueros.	Agua	Al 1 % (hasta 3 %)	h.G. o P.A.	H O R A S 2 4 D E J A R	N-fenil-fenileno-diamina.
167	Parafenilenodiamina 	Mf. de tónicos y tinturas capilares. Ind. de pieles. Peleterías. Peinadores y peluqueros. Ind. tintorial. Acelerador de vulcanización.	Vaselina	Al 1 %	Aplicar; recub. con celofán y t. emplástica		"Ursol". Sus productos de oxidación incompleta son los mas agresivos. Pueden sufrir asma los obreros expuestos. Bibl.: 38, 48; 157; 235.
168	"Pielés teñidas"	Peleterías.		Como tal	Cortar trocitos de piel sospechosa: h con T uno de ellos; otro, h con S S alcalinizado Jigeramente; otro h con S S acidificada. Aplicar los 3 por su lado pilos; fijar o recubrir con t. emplástica		Bibl.: 9; 38; 103; 117; 234.
169	PIROGALOL 	Mf. de tónicos y tinturas capilares. Ind. de pieles. Peleterías. Peinadores y peluqueros.	Agua	Al 1 % (hasta 3 %)	h.G. o P.A.		1, 2, 3-bencenotriol.
170	Aceite de semilla de algodón (<i>Gossypium</i> spp.)	Cultivo y recolección del algodón. Fertilizadores. Alimentos del ganado.		Puro	h.G. o P.A.	D. 24 A 48 Hs.	
171	Cuero artificial	Mf. de cuero artificial; de productos elaborados con cuero artificial.		Como tal	Ápilar; fijar o recubrir con tira emplástica		Bibl.: 73; 226c; 285.
172	Cuero natural	Curtiembres. Talabarterías. Zapateros, etc.		Como tal	Aplicar; fijar o recubrir con t. emplástica, después de h con T. o S. S.	4 D I A S D E J A R	El cuero de zapatos puede actuar por los colorantes u otras sustancias. (1) Bibl.: 7; 12; 89; 150; 154; 166; 226c
173	Lanolina	Preparación de cosméticos, de productos farmacéuticos, etc.		Puro	Aplicar; recubrir con celofán y t. emplástica		Bibl.: 229; 231; 253.
174	"Tejidos" ("telas") De: lana, algodón, lino, seda natural, seda artificial ("viscosas", "rayon"), etc.			Como tal	h. con T. o S.S.	Puede intervenir el colorante, el "acabado", etc. Bibl.: 24 bis; 36; 118; 124; 153; 165; 209; 238; 263; 268b.	

175	Abedul (<i>Betula</i> spp.)	Leñadores; empleados de harracas y aserraderos. Carpinteros, muebleros, talladores. Otros oficios manuales (preparación de mangos de herramientas, etc.).	Se usa el Cocobolo en: Joyería, torneado de adornos, dijes, pulseras, picos de instrumentos musicales, mangos, etc. Bibl.: 1; 149.	Como tal: aserrín humedecido con agua (o con transpiración; o con solución simil-sudor, ligeramente acidificada o alcalinizada), recubrir con papel celofán y tira emplástica. Puede ser conveniente utilizar el polvillo del lijado de la madera, o un pequeño trocito de ésta (según los casos, y la historia clínica); o un extracto alcohólico o una tintura, etc. En caso de usar una tintura u otro material líquido, humedecer con él un cuadradito de gasa o de papel absorbente; aplicar sobre la piel, y recubrir luego con papel celofán y tira emplástica. Si el disolvente es volátil, puede esperarse la desecación, marcar la zona sometida a prueba y dejar sin recubrimiento. Dejar 24 h. a 48 h., según los casos.
176	Abeto (<i>Abies</i> spp.)			
177	Acacia (<i>Acacia</i> spp.)			
178	Caoba (<i>Swetenia mahogani</i>)			
179	Castaño (<i>Castanea sativa</i>)			
180	Cedro (<i>Cedrus</i> spp.)			
181	Cocobolo (<i>Dalbergia</i> spp.)			
182	(<i>Eucaliptus</i> spp.) 155			
183	Haya (<i>Fagus</i> spp.)			
184	Jacarandá (<i>Jacaranda</i> spp.)			
185	Clavel (<i>Dianthus caryophyllus</i>)	Cultivadores de flores. Floristas, etc.	Bibl.: 77.	Según los casos: aplicar la flor fresca, o desecada (pulverizada o en trozos). O: una tintura o disolución de principios activos, en alcohol, éter, acetona, etc. Dejar 24 ó 48 horas. Realizar pruebas de contralor en personas normales. Para Prímula: ver N° 241.
186	Crisantemo (<i>Crysantemum</i> spp.)			
187	Margarita (<i>Chrysanthemum frutescens</i>)			
188	Narciso (<i>Narcisus poeticus</i>)			
189	Lirio (<i>Iris</i> spp.)			
190	Verbena (<i>Verbena</i> spp.)			

191	Ají (<i>Capsicum annuum</i>)
192	Ajo (<i>Allium sativum</i>)
193	Alcaucil (<i>Cynara scolimus</i>)
194	Apio (<i>Apium graveolens</i>)
195	Banana (<i>Musa paradisiaca</i>)
196	Berro (<i>Nasturtium fontanum</i>)
197	Cebada (<i>Hordeum vulgare</i>)
198	Cebolla (<i>Allium cepa</i>)
199	Centeno (<i>Secale cereale</i>)
200	Durazno (<i>Prunus persica</i>)
201	Espárrago (<i>Asparagus officinale</i>)
202	Espinaca (<i>Spinacia oleracea</i>)
203	Girasol (<i>Helianthus annuus</i>)

Horticultores, fruticultores, agricultores, etc. Empleados de mercados, puestos de verdura y fruterías. Envasadores de conservas alimenticias. Servicio doméstico. Empleados de cocina en hoteles, restaurantes, etc.

Condimentos y embutidos.
Puede causar asma. Bibl.: 106.
Bibl.: 105; 148.
Acarreo y depósito de bananas. Desecación, etc.
Malterías. Fábricas de cerveza. Molinos de cebada. Alimentos a base de cebada.
Condimentos y embutidos.
Molinos, panaderías.
Elaboración de orejones y dulces.
Envasado. Bibl.: 268a.
Envasado. Fábrica de pastas alimenticias.
Industria de aceite comestible. Industria porcina. Avicultu-

Según los casos y la historia clínica. Como tal: trocito del material fresco o desecado. O: jugo, producto triturado, etc.

En forma líquida: tinturas alcohólicas, alcohol-etéreas, etc. (originales o más o menos concentradas). O: extractos alcohólicos, acetónicos, etc. (blandos, de consistencia firme, secos).

Los materiales sólidos serán aplicados a una pequeña zona de piel y luego recubiertos con papel celofán y tira emplástica; si se usa un producto líquido, se humedecerá con él un cuadrado de papel absorbente o de gasa, que luego será recubierto con celofán y tira emplástica.

Se dejará el apósito durante 24 a 48 horas.

204	(<i>Ficus carica</i>)
205	Lechuga (<i>Lactuca sativa</i>)
206	Limón (<i>Citrus limonum</i>)
207	Maíz (<i>Zea mays</i>)
208	Mandarina (<i>Citrus nobilis</i>)
209	Maní (<i>Arachys hypogaea</i>)
210	Naranja (<i>Citrus aurantium</i>)
211	Papa (<i>Solanum tuberosum</i>)
212	Pomelo (<i>Citrus maxima</i>)
213	Porotos (<i>Phaseolus spp.</i>)
214	Rábanos (<i>Raphanus sativus</i>)
215	Soja (Soya) (<i>Soja hispida</i>)
216	Tomate (<i>Solanum lycopersicum</i>)
217	Trigo (<i>Triticum sativum</i>)
218	Uvas (<i>Vitis vinifera</i>)
219	Zanahoria (<i>Daucus carota</i>)

Horticultores, agricultores, etc.

Empleados, etc.

Bibl.: 199.
Elaboración de ácido cítrico; de refrescos. Bibl.: 58.
Fábr. de alcohol; de caramelos; elaboración de productos alimen. (chuño), etc.
Industria licorera.
Ind. de aceites comestibles.
Elaboración de licores, refrescos, naranjadas, etc.
Elaboración de chuño; papas fritas, etc.
Ind. de aceites comestibles. Molinos. Panaderías.
Envasado. Elaboración de salsas y condimentos.
Depósitos. Molinos. Panaderías.
Bodegas. Ind. vitivinícola.
Envasado. Ind. de "pickles", etc.

Posible sensibilización a los colorantes usados sobre las frutas.
Bibl.: 13; 213; 262.

Puede producir asma en los obreros expuestos. Bibl.: 288.

Bibl.: 65; 139.

Bibl.: 294; 295.

El material crudo puede actuar como irritante. Bibl.: 185; 276.

M A L I E Z A D

220	Abrojo (<i>Xanthium Cavanillesii</i>)
221	Ajenjo del campo (<i>Artemisia verlotorum</i>)
222	Altamisa (<i>Ambrosia tenuifolia</i>)
223	Cepacaballo (<i>Xanthium spinosum</i>)
224	Chilca (<i>Eupatorium buniifolium</i>)
225	Euforbia (<i>Euphorbia spp.</i>)
226	Floripón (<i>Datura arborea</i>)
227	Hiedra (<i>Hedera helix</i>)
228	Llantén (<i>Plantago spp.</i>)
229	Manzanilla (<i>Anthemis spp.</i>)
230	Matamoscas (<i>Drosera rotundifolia</i>)
231	Vara de oro (<i>Solidago chilensis</i>)

Herboristas, agricultores, chacareros, granjeros trabajados rurales.
 Cuadrillas de caminos y vías férreas.
 Agrónomos, agrimensores.

Bibl.: 26; 129.

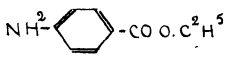
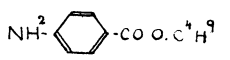
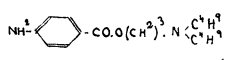
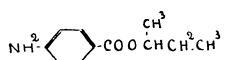
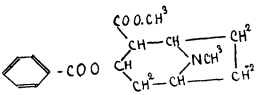
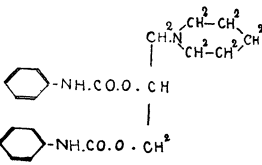
Bibl.: 43.

Puede procederse de diversas maneras:

a) Como tal. Aplicar sobre la piel y partes de la planta fresca; o, mejor aún, de la planta desecada a la sombra (recogida en estado de pleno desarrollo o madurez) y triturada. Recubrir con celofán y tira emplástica.

b) En forma líquida: disolución de los principios activos en un líquido adecuado. Comúnmente se extracta con alcohol, éter o acetona. Se usa, sea el extracto original (recubrir la planta desecada y pulverizada con el disolvente, dejar 24 a 48 horas, filtrar), sea el extracto concentrado por evaporación hasta consistencia espesa, sea una disolución de este último en 5, en 10, o en más volúmenes de alcohol, acetona o mezclas de estos disolventes entre sí y con el agua.
 Dejar 1 a 3 días.

	(<i>Schinus molle</i>)	Leñadores, empleados de barracas, carpinteros, muebleros, talladores, carroceros.		
233	Aruera (<i>Lithraea molleoides</i>)	Obreros rurales y agricultores. Agrónomos y agrimensores. Personal de campamentos de vacaciones. Panaderos, cocineros, etc.		
234	Aruera serrana (<i>Lithraea brasiliensis</i>)			
235	Laca (<i>Rhus vernicifera</i>)	Alfarería y cerámica. Lustradores, barnizadores. "Mah jongg". Bibl.: 126.		b) Hojas secas pulverizadas. c) Aserrín, o polvo de lijado, de la correspondiente madera. d) Extractos de hojas, corteza, etc., obtenidas con éter., acetona, alcohol, y apropiadamente disueltas en uno de dichos disolventes. e) parches cubiertos con solución de la oleorresina en aceite (de malas, etc.) al 1%; o más diluido, hasta 1 en 10.000 si se sospecha sensibilización de alto grado; o más concentrada, hasta 10 %, si el parche al 1% dió resultado negativo; dejar 24 horas y observar hasta el 4º a 6º día.
236	Litre (<i>Lithraea caustica</i>)	Como 232 y siguientes.		Como el 232 y siguientes.
237	Paáj (<i>Schinopsis Lorentzii</i>)	Como 232 y siguientes.		Como el 232 y siguientes.
238	Poison Ivy <i>Toxicodendron radicans</i>	Múltiples tareas desempeñadas en las zonas en las cuales abundan las plantas correspondientes.		Solución al 1 %, en acetona, del extracto, o diluciones más débiles aún. Hasta dilución al 10 %.
239	Poison Oak <i>Toxicodendron quercifolium</i>			Como 238.
240	Poison Sumac (<i>Toxicodendron vernix</i>)			Como 238.
241	Prímula (<i>Primula</i> spp.)	Floristas.		a) hoja, como tal; b) extracto etéreo, diluido en acetona, alcohol o éter.

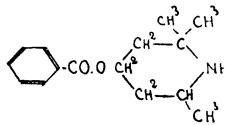
242	Anestesia 
243	Butesina 
244	Butina 
245	Cicloformo 
246	Cocaína 
247	Diotano 

Médicos (oculistas, otorrinolaringólogos); odontólogos; farmacéuticos.
Nurses; enfermeros, etc.
Tanto la sensibilización, como los accidentes locales o generales observados en sujetos sensibles, pueden resultar de las indicaciones establecidas por el médico; evitar el uso excesivo, incorrecto, o inmotivado de estas sustancias.

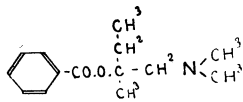
Vaselina	Al 2 % (hasta el 4 %)	Aplicar; recubrir con celof. y emplást.
Ac. olivas	Al 2 %	
Alcohol	Al 5 ‰	h.G. o P.A.
Vaselina	Al 1 %	Como 242.
Picrato de butesina "Abbott"	(al 1 %)	Como 242. Puede haber sensibil. al ác. picrico (n.º 67)
Agua	Al 5 ‰ (el sulfato)	h.G. o P.A.
Alcohol	Al 1 %	h.G. o P.A.
Vaselina	Al 2 %	Como 242.
Ac. olivas	Al 2 %	h.G. o P.A.
Agua	Al 5 ‰	h.G. o P.A.
Agua	Al 5 ‰ o al 1 %	h.G. o P.A.

S	p-aminobenzoato de etilo. C ⁹ H ¹¹ NO ² . Sólido, incoloro. muy soluble en alcohol y éter.
A	p-aminobenzoato de butilo. C ¹¹ H ¹⁵ NO ² . Polvo blanco, cristalino, soluble en alcohol y en éter. El picrato es amarillo, soluble en alcohol y éter también. Bibl.: 119; 190.
H	p-aminobenzoato de dibutilaminopropilo. C ¹⁸ H ²⁹ N ² O ² . Butelina. Bibl.: 93; 181.
4	p-aminobenzoato de isobutilo. C ¹¹ H ¹⁵ NO ² . Polvo blanco, soluble en alcohol, en éter y en los aceites.
2	benzoilmetilecgonina. Muy soluble en alcohol y en éter. Se usa el clorhidrato que es muy soluble en agua y en el alcohol.
4	
A	
R	
J	Piperidinopropanediol-bis - feniluretano. C ²¹ H ²⁷ N ² O ² . Se usa el clorhidrato.
D	

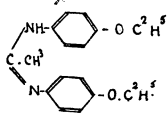
248 Eucaina (beta-Eucaina)



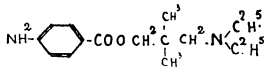
249 Estovafina



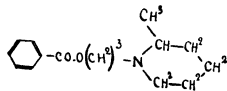
250 Holocafina



251 Larocafina



252 Meticafina



Médicos (oculistas, otorrinolaringólogos); odontólogos; farmacéuticos.
Nurses; enfermeros, etc.

Tanto la sensibilización, como los accidentes locales o generales observados en sujetos sensibles, pueden resultar de las indicaciones establecidas por el médico; evitar el uso excesivo, incorrecto o inmotivado de estas sustancias.

Agua	Al 1 % (clorhidrato o lactato)	h.G. o P.A.
Alcohol	Al 1 % (mismas sales)	h.G. o P.A.
Agua	Al 1 % (del clorhidrato)	h.G. o P.A.
Agua	Al 2 ‰ (del clorhidrato)	h.G. o P.A.
Agua	Al 5 ‰ (del clorhidrato)	h.G. o P.A.
Agua	Al 1 % (del clorhidrato) (Al 5 %)	h.G. o P.A. como 242

Ungüento de "Meticaine" Lilly

D E J A R 2 4 A 4 8 H O R A S

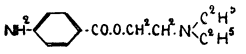
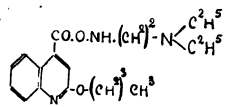
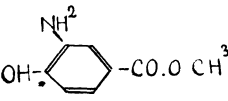
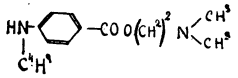
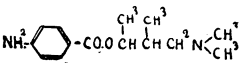
2,2,6-trimetil, 4-benzoilpiperidina. $C^{15}H^{21}NO^2$. Ben-zamina. Betacafina. Se usan: clorhidrato y lactato.

Benzoato de 1-dimetilamino, 2-etil-isopropilo (éster 1-dimetilamino, 2-etil-isopropilbenzoico) $C^{14}H^{21}NO^2$.

Etenil-p-dietoxidifenilamida. $C^{18}H^{22}NO^2$. (Se usa el clorhidrato). Sinon.: fenacafina. Uso ocular exclusivo.

éster p-aminobenzoico del 3-dietilamino — 2,2-dimetilpropanol $C^{16}H^{22}NO^2$.
Bibl.: 259.

Ester 2-metilpiperidino-propil benzoico. $C^{16}H^{21}NO^2$. Gama (2-metilpiperidino)-propilbenzoato. Se usa el clorhidrato.

253	<p>Novocaína</p> 
254	<p>Nupercaina</p> 
255	<p>Ortoformo</p> 
256	<p>Pantocaína</p> 
257	<p>Tutocaína</p> 

Médicos (oculistas, otorrinolaringólogos); odontólogos; farmacéuticos.
 Nurses; enfermeros, etc.
 Tanto la sensibilización, como los accidentes locales o generales observados en sujetos sensibles, pueden resultar de las indicaciones establecidas por el médico; evitar el uso excesivo, incorrecto o inmotivado de estas sustancias.

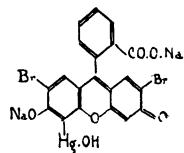
Agua	Al 1 %	h.G. o P.A.
Lanolina	Al 5 %	Como 242
Agua	Al 1 ‰ (del clorhidrato)	h.G. o P.A.
Vaselina	Al 1 % (percaína base)	Como 242.
"Percainal"	Al 1 % (Ciba)	Como 242.
Vaselina	Al 1 %	Como 242.
Agua	Al 5 ‰ (del clorhidrato)	h.G. o P.A.
Agua	Al 1 % (del clorhidrato)	h.G. o P.A.

D E J A R 2 4 A 4 8 H O R A S

<p>Beta-dietilaminoetil-p-amino-benzoato. $C^{15}H^{19}N^2O^2$. Ester dietilaminoetil-p-aminobenzoico. Procaína. Etocaína. Se usa el clorhidrato. Bibl.: 79; 97; 125; 134; 173.</p>
<p>Dietil-etilenodiamida del ácido alfa-butiloxicinónico. $C^{20}H^{20}N^2O^2$. Percaína. Se usa el clorhidrato, que es muy soluble en agua. Anestésico potente, muy tóxico. Bibl.: 56; 71.</p>
<p>Ester metílico del ácido meta-amino-para-hidroxibenzoico. $C^8H^9NO^3$. Meta-amino-para-oxibenzoato de metilo.</p>
<p>Para-butilamino-benzoil dimetil-aminoetanol. $C^{15}H^{24}N^2O^2$. Tetracaína. Bibl.: 112; 189; 260.</p>
<p>Alfa - dimetil - amino - beta-metil-gama-paraaminobenzoilbutano. $C^{14}H^{23} N^2O^2$.</p>

8

Mercurocromo



Agua

Al 1 %

h.G. o P.A.

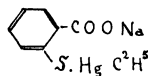
alcoh. 50 p.;
agua 40 p.;
acetona 10 p.

Al 2 %

sin r. (si-
milar a la
llamada
"solución
quirúrgica")

9

Mertiolato



Agua

1 en 5.000

h.G. o P.A.

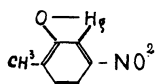
alcoh. 50 p.;
agua 40 p.;
acetona 10 p.

1 en 1.000

sin r. (si-
milar a
tintura de
mertiolato
"Lilly").

10

Metafeno



Agua

Al 1 en 5.000
(partiendo de
la solución de
Metaphen Ab-
bott al 1 en
2.500).

h.G. o P.A.

D E J A R 2 4 A 8 H O R A S

"Merbromin".
Sal disódica de la: 2-7-di-
bromo-4-hidroxi-mercurifluo-
resceína. Tiene 25 % de
Hg.
Bibl.: 182.Etilmercuritiosalicilato só-
dico.

Bibl.: 42; 115.

Anhídrido del 4-nitro-3-hi-
droxi-mercuri-ortocresol.
Contiene 56 % aprox. de
Hg.

51

Penicilina

Agua

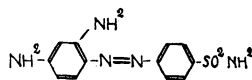
Sol. de poten-
cia adecuada

h.G. o P.A.

Bibl.: 191.

52

Prontosil

Acetona y
alcohol por
part. igualesSol. saturada
aprox. al 9
por 100; o:
sol. semisatu-
rada.

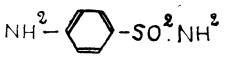
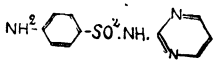
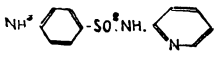
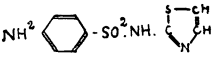
h.G. o P.A.

2,4-diamino-azobenceno-
4'-sulfonamida. C¹²H¹⁰N⁴O²S.
Bibl.: 228.

Médicos, Enfermeros, Nurses, Químicos

Médicos, Enfermeros, Nurses, Químicos

D E J A R 2 4 A 4 8 H O R A S

63	<p>Sulfanilamida</p> 		<p>Acetona Lanolina</p>	<p>Al 10 % Al 40 % (en pasta).</p>	<p>h.G. o P.A. Escarificar; aplicar; recubrir con celofán y tira emplástica.</p>	<p>para-aminobencenosulfonamida. C⁶H⁵N²O²S. Prontosil albo. La tercera parte (o más) de los pacientes sensibles a una sulfonamida, lo son a todas las restantes y también al ácido sulfanilico. Bibl.: 130; 178; 179; 256.</p>
164	<p>Sulfadiazina</p> 		<p>Lanolina</p>	<p>Al 40 % (en pasta). Puro.</p>	<p>Escarificar; aplicar; recubrir con celofán y tira emplástica. h. con T. o S.S.</p>	<p>2-sulfanilamidopirimidina. C¹⁰H¹⁰N⁴O²S.</p>
265	<p>Sulfapiridina</p> 		<p>Lanolina</p>	<p>Al 40 % (en pasta). Puro.</p>	<p>Escarificar; aplicar; recubrir con celofán y tira emplástica. h. con T. o S.S.</p>	<p>2-sulfanilamido-piridina. C¹¹H¹¹N³O²S. Bibl.: 55; 130; 178; 179.</p>
266	<p>Sulfatiazol</p> 		<p>Lanolina</p>	<p>Al 40 % (en pasta). Puro</p>	<p>Escarificar; aplicar; recubrir con celofán y tira emplástica. h. con T. o S.S.</p>	<p>2-sulfanilamidotiazol. C⁹H⁸N²O²S². Bibl.: 45; 130; 178; 179; 256.</p>

DEVIATURAS: *Anh.*: anhídrido; *Bibl.*: bibliografía; *C. T.*: celofán y tela adhesiva; *Clorof.*: cloroformo; *D.*: dejar aplicado; *dir.*: diverso, diversos; *G.*: gasa; *h. con T. o S.S.*: humedecer con un poco de transpiración del sujeto o con solución artificial similar al sudor 226a (ligeramente ácida o alcalina según los casos); *h.G. o P.A.*: humedecer un cuadrado de gasa o de papel absorbente no coloreado y recubrir con celofán y tela adhesiva; *Ind.*: industria, industrias; *Mf.*: manufactura, elaboración; *of.*: oficial; *p.*: para; *P.A.*: papel absorbente; *pert.*: perteneciente; *r.*: recubrir; *sat.*: saturada; *sin.*: sinonimia; *sol.*: soluble, solución; *s.f.*: solución; *ven.*: veneno.

**INDICE DE SUSTANCIAS Y PRODUCTOS
mencionados en el cuadro sinóptico precedente**

(Se da el número de orden que corresponde a la ubicación en el cuadro)

A			
Abedul	175	<i>Anthemis</i>	229
Abeto	176	Antraeceno	92
<i>Abies</i>	176	Antraquinona	93
Abrojo	220	Apio	194
Acacia	110; 177	<i>Apium</i>	194
Aceite de lino	122	<i>Arachys</i>	209
" " pino	55	Arseniato de calcio	33
" " sem. de algodón ..	170	" " plomo	34
Aceites sulfonados	146	Arsénico	1
Acetato de celulosa	131	<i>Artemisia</i>	221
Acetona	56	Aruera	233
Acido acético	6	" serrana	234
" anilínacético	101	Asfalto	57
" clorhídrico	7	<i>Asparagus</i>	201
" estífnico	70	<i>Astragalus</i>	110
" fórmico	8	Azul de Prusia	124
" 2-4, naftol-7-sulfónico ..	76	" " Turnbull	125
" oxálico	9	" Victoria	78
" p-nitrobenzoico	99		
" pícrico	67	B	
" sulfúrico	10	Banana	195
Acridina	18	Barnices	126
Aguarrás	65	1-3, bencenodiol	106
Ajenjo del campo	221	1-4, "	53
Ají	191	1-2-3, bencenotriol	169
Ajo	192	1-2-4, "	162
Albayaalde	123	Bencidina	94
Alcaucil	193	Benzantrona	95
Alcohol butílico normal	22	Benzol	58
" " secundario	23	Berro	196
Alfanaftilamina	113	Betanaftol	96
Alizarina	75	<i>Betula</i>	175
Altamisa	222	Bicromato (de Na; de K)	20
Alumbre	26	Bifluoruro de amonio	21
<i>Allium</i>	192; 198	Bisulfito de sodio	50
Amarillo de naftol	76	Blanco de plomo	123
<i>Ambrosia</i>	222	Brea de hulla	59
P-amidofenol	165	1-butanol	22
Amidol	52	2-butanol	23
Aminoazotoluol	91	Butesina	243
Amoníaco	11	Butina	244
Anacahuita	232		
Anaranjado II	77	C	
Anestesina	242	<i>Caesalpinia</i>	86
Anhidrido abiético	137	Caldo bordelés	49
" " ftálico	19	Caoba	178
<i>Anogeissus</i>	110	Captax	119

<i>Capitcum</i>	191
Carbonato de calcio	12
" " potasio	13
" " sodio	14
<i>Castanea</i>	179
Castaño	179
Caucho	112
" ahumado	107
" crepe	108
" de Pará	109
Cebada	197
Cebolla	198
Cedro	180
<i>Cedrus</i>	180
Celuloide	132
Centeno	199
Cepacaballo	223
Cera de abejas	133
Ceresina	134
Ceruleína	84
Cianuro de cobre	35
Cicloformo	245
Citronela	36
Citronina A	76
<i>Citrus</i>	206; 208; 210; 212
Clavel	185
Cloro	2
Clorodifenilos	135
Cloronaftalenos	136
Cloruro de aluminio	24
Cloruro etilmercurico	37
Cocaína	246
Cocobolo	181
Colofonia	137
Coloretos	150
Copal	138
Cresol	29
Crisantemo	186
Crisoidina	97
Cristal violeta	79
Cuero artificial	171
" natural	172
Cúrcuma	80
<i>Cymbopogon</i>	36
<i>Cynara</i>	193

Ch

Chilca	224
<i>Chrysanthemum</i>	48; 186; 187

D

<i>Dalbergia</i>	181
Damar	139
<i>Datura</i>	226
<i>Daucus</i>	219

Depilatorios	151
<i>Derris</i>	38
2-4, diamidofenol	52
2-4, diaminoazotolueno	97
2-4, diaminotolueno	102
Diamol	52
<i>Dianthus</i>	185
Dietilparanitrosoanilina	104
Difenilguanidina	118
Dimetilamina	98
Dimetilparanitrosoanilina	105
Dinitroclorobenceno	99
2-4, dinitrofenol	68
2-4, dinitrotolulol	69
Diortotoluilguanidina	114
Diotano	247
Disulfuro de bis-dimetiltiocar- bamilo	115
Disulfuro de tetrametiltiurán	115
<i>Drosera</i>	230
Durazno	200

E

Eosina	81
Eritrosina	82
Esencia de bergamota	152
Esencia de lavanda	153
Esmalte para uñas	154
Espárrago	201
Espinaca	202
Estifnato de plomo	70
Estovaina	249
Etilmetilcarbinol	23
Etocaína	253
Eucaína	248
Eucaliptus	182
Euforbia	225
Eugenol	155
<i>Eupatorium</i>	224
<i>Euphorbia</i>	225

F

<i>Fagus</i>	183
Fenilalfanatilamina	100
Fenilbetanatilamina	116
Fenilglicina	101
Fenol	30
Ferricianuro ferroso	125
Ferrocianuro férrico	124
<i>Ficus</i>	204
"Flit"	39
Floripón	226
Formol	31
Fosfato etilmercurico	40
Fucsina	83
Fulminato de mercurio	71

G	
Girasol	203
Glicéridos de resina	140
Gliptal	141
Goma laca	127
Gomas de hemicelulosa (arábiga, karaya, tragacanto, etc.)	110
Gomésteres	140
<i>Gossypium</i>	170

H	
<i>Haematoxylon</i>	87
Haya	183
<i>Hedera</i>	227
<i>Helianthus</i>	203
Hexametenotetramina	117
Hexametilparrosanilina	79
Hidroquinona	53
Hidróxido de calcio	15
" " potasio	16
" " sodio	17
Hidroximercuriclorofenol	41
Hidroximercuriresol	42
Hidroximercurinitrofenol	43
Hidroxiquinol	162
Hiedra	227
Higo	204
<i>Hordeum</i>	197
Holocafina	250

I	
Indigo	84
<i>Iris</i>	160; 189

J	
Jabones	147; 148; 149
Jacarandá	184

K	
"Kerosene"	60

L	
Laca	235
<i>Lactuca</i>	204
Lacas	128
Lanolina	173
Lápices labiales	156
Larocafina	251
Látex	111
Lechuga	204
Leño azul	87
" rojo	86
Limón	206
Lino	122

Lirio	189
<i>Lithraea</i>	233; 234; 236
Litre	236
<i>Lonchocarpus</i>	38

LI	
Llanten	228

M	
Maíz	207
Mandarina	208
Maní	209
Manzanilla	229
Margarita	187
Matamoscas	230
Melanilina	118
Merbromin	258
2-mercaptobenzotiazol	119
Mercurio	3
Mercurocromo	258
Mertiolato	259
Metafeno	260
Metatolulienodiamina	102
Meticafina	252
Metilheptina	157
Metilvioleta	85
Metol	54
Minio	129
Monobencilparaminofenol	103
Monosulfuro de bis-dimetiltiocar- bamilo	120
Monosulfuro de bis-dietiltiocar- bamilo	32
Monosulfuro de tetrametiltiurán	120
<i>Musa</i>	195

N	
Nafta	61
Naftaleno	44
α -naftilamina	113
Naranja	210
Narciso	188
<i>Nasturtium</i>	196
<i>Nicotiana</i>	51
Níquel	4
Novocaína	253
Nupercaína	254

O	
"Orange II"	77
Ortoamidofenol	163
Ortodiclorobenzol	45
Ortoformo	255
"Ortol"	54
Ortotoluidina	164
Ozoquerita	134

P			
Paja	237	Soja	215
Palo Brasil	86	<i>Solanum</i>	211; 216
" Campeche	87	<i>Solidago</i>	231
Pantocaína	256	<i>Spinacia</i>	202
Papa	211	<i>Sterculia</i>	110
Paradichlorobenceno	46	Sulfadiazina	264
Parafenilenodiamina	167	Sulfanilamida	263
Paramidofenol	165	Sulfapiridina	265
Paraminodifenilamina	166	Sulfatiazol	266
Paranitrosdietilanilina	104	Sulfato de aluminio	25
Paranitrosodimetilanilina	105	" " y potasio	26
Penicilina	261	" " calcio	27
Percaina	254	" " cobre	49
Persulfato de amonio	47	Sulfito de sodio	50
Pez (de hulla; de lignito; etc.)	57	<i>Svetenia</i>	178
" de hulla	62		
Phaseolus	213	T	
Pieles teñidas	168	Tabaco	51
Pineno	65	Tartracina	89
Pinturas	130	Tejidos	174
<i>Pinus</i>	55; 65	Tetmosol	32
Piretro	48	Tetrabromofluoresceína	81
Pirogalol	169	Tetracloruro de carbono	63
<i>Plantago</i>	228	Tetrayodofluoresceína	82
Poison ivy	238	Tetrilo	73
" oak	239	T. N. T.	74
" sumac	240	Tiourea	121
Pólvora	72	Toluol	64
Pomelo	212	Tomate	216
Porotos	213	<i>Toxicodendron</i>	238; 239; 240
Primula	241	Trementina	65
Procaína	253	Trigo	217
Prontosil	262	Trinitrofenilmetilnitramina	73
Propilcarbinol	22	2-4-6, trinitrorresorcina	70
<i>Prosopis</i>	110	2-4-6, trinitrotolueno	74
<i>Prunus</i>	200	Tutocaína	257
Q			
Quinina	158	U	
Quinizarina	88	Urea	28
Quifa cutícula	159	Ursol	167
		"Uspulún"	41
		Uvas	218
R			
Rábanos	214	V	
Raíz de lirio	160	Vanillina	161
<i>Raphanus</i>	214	Vara de oro	231
Resinas sintéticas 142; 143; 144;	145	Verbena	190
<i>Rhus</i>	235	<i>Vitis</i>	218
Rodinal	165		
Rosanilina	83	X	
Rotenona	38	<i>Xanthium</i>	220; 223
		Xilol	66
S			
<i>Schinopsis</i>	237	Y	
<i>Schinus</i>	232	Yodo	5
<i>Secale</i>	199		
<i>Shorea</i>	139	Z	
		Zanahoria	219
		<i>Zea</i>	207

I N D I C E

de ocupación, profesión, productos industriales, etc.

(Se da el número de orden correspondiente a la ubicación en el cuadro)

A	D
Adhesivos 109; 110; 137 a 139	Depósitos 39; 44; 46; 65
Agricultores 41; 49; 51; 170	Dibujantes 110
Agrimensores 220 a 234	Disectores 31
Agrónomos 31-33 a 35-37 a 43-49 220 a 234	E
Albañiles 12; 15; 59; 62	Electricistas 57; 62; 115; 135 a 136
Alfarería 235	Enfermeros 3; 5; 30; 31; 242 a 266
Arboricultores 31; 33 a 35; 37 a 43; 49; 51	Escultores 26; 110
Aserraderos 175 a 184	Espejos 31
Azúcar (refinerías) ... 10; 15; 50	Explosivos 10; 11; 20; 29; 31; 44; 67 a 74; 106
B	Extinguidores 63
Barnices 6; 22; 26; 27; 44; 45; 55; 57; 63; 122; 134 a 139	F
Barracas 175 a 184; 232 a 234	Farmacéuticos 133; 173; 242 a 266
Baterías eléctricas 3; 55	Fertilizadores 11; 15
C	Fieltro 3
Café, cafeterías 2; 20	Flores artificiales 1; 133
Caleras 12	Floristas 185 a 190; 241
Campamentos 232 a 234	Fósforos 20; 26
Carpinteros .. 175 a 184; 232 a 234	Fotógrafos ... 29; 47; 52 a 54; 165
Caucho 10; 53; 56; 64; 66; 105; 107 a 121	Fruterías, fruticultores . 191 a 219
Cerámica 13; 14; 17; 21; 25; 31; 129; 138 235	Fungicidas 31; 33 a 35; 37 a 41; 49
Cocineros 191 a 219	Fumigadores 29; 41; 46
Colorantes 5; 23; 29; 30	G
Conserjes 2; 20	Galvanoplastia 4; 10; 16; 21; 35
Conservación (alimentos) 50; 191 a 219	Gas (usinas de) 29; 30; 45; 57 a 59
Conservación (maderas) 8; 24; 29; 49; 68	Germicidas 33 a 35; 37 a 40; 46
Cosméticos 22; 81; 133; 173	Grabadores ... 21; 26; 50; 57; 58
Cromado 20	Granjeros 220 a 231
Cuadrillas viales 57; 62; 220 a 231	H
Cueros 1; 6; 56; 58; 64	Herboristas 220 a 231
Cultivadores de flores.. 185 a 190	Herreros 129
Curtiembres 9; 10; 15; 20; 26; 172	Hojalateros 7
Ch	Horticultores 33; 191 a 219
Chacareros 220 a 231	Hoteles (empleados de) 2; 20
I	I
Impermeabilización 25; 26; 31; 57; 59; 137	

Imprenta	20;	110
Industrias químicas 5 a 7; 10;	13 a 25; 28; 30; 44; 45; 56;	
58; 59; 63 a 69; 92; 94; 106;	242 a	266
Industria textil 8; 16; 17; 31;	49; 55; 58; 75; 77 a 85; 87 a	
89; 102; 131;		174
Industria tintorial 24; 35; 44;	58; 59; 63; 69 a 106; 113; ..	116
Insecticidas 1; 33 a 35; 42; 43;	46; 48;	49

J

Jabón 13; 14; 16; 29; 30; 32; 55;		149
Jardineros	33 a 35; 37 a	40
Joyería		4

L

Laboratoristas 1; 3; 5 a 7; 11;	16 a 19; 30;	153
Larvicidas	33 a 43;	49
Lavanderas	2; 14;	20
Leñadores ..	175 a 184; 232 a	234
Licorería		80
Limpiadoras	2; 14;	20
Linóleo	20; 25;	55
Litografía 5; 16; 17; 50; 55;		58
Lubricantes	17;	55
Lustradores .	9; 19; 133; 134;	235

M

Maderas 8; 24; 25; 29; 30; 45;	49; 175 a 184; 232 a	234
Mantequerías		80
Mecánicos	2; 20; 60;	61
Médicos	3; 30; 31; 242 a	266
Mercados	191 a	219
Metales	63; 110;	137
Microscopia 64; 66; 67; 79; 81;		83
Molineros		47
Muebleros 127; 175 a 184; 232 a		234
Museos	44; 46;	65
Músicos		137

N

Nurses ...	3; 5; 30; 31; 242 a	266
------------	---------------------	-----

O

Odontólogos ..	3; 30; 31; 242 a	266
----------------	------------------	-----

P

Panaderos	47; 232 a	234
Papel 1; 2; 14; 16; 17; 20; 25;	31; 50;	134
Pavimentación	57;	62
Peinadores 52; 110; 127; 158;	162 a 167;	169
Peleterías 20; 44; 52; 80; 86;	87; 162 a	169
Películas	6; 22; 56;	131
Peluqueros 52; 110; 127; 158;	162 a 167;	169
Perfumerías 19; 22; 23; 29; 56;	63; 64; 66; 99; 150 a	161
Pergaminos		10
Petróleo (refinerías) 25; 57 a		61
Pintores 15; 22; 26; 27; 57; 62;	65; 122 a 126; 128 a 130; ...	137
Pirotécnicos 1; 20; 67; 70; 92;		127
Plásticos 6; 10; 22; 28; 30; 56;	131; 140 a	145
Plateado (espejos)		31
Plomeros	7; 129	137

Q

Queserías		80
Químicos 1; 3 a 7; 11; 53; 94;		96

R

Refinerías 10; 15; 25; 50; 51;	60;	61
--------------------------------	-----------	----

S

Salas de espectáculos	39;	46
Salones de belleza	150 a	161
Seda	6; 31; 50;	56
Servicio doméstico 39; 46; 60;	65; 191 a	219

T

Talabarteros	171;	172
Talladores	175 a	184
Tejidos (v. ind. textil)		47
Tintas	20;	26
Tintorerías	49;	58
Tornería		138
Trabajadores rurales 170; 220 a		234

V

Verdulerías	191 a	219
Vidrio	14; 21;	129

Z

Zapateros	20; 63; 171;	172
-----------------	--------------	-----

Sumario

Es importante considerar la posible etiología alérgica de algunas afecciones ocupacionales; la colaboración del especialista ayudará tal vez a aclarar algunos de los más oscuros casos que se presentan a la medicina del trabajo.

Se define lo que debe entenderse por **afección alérgica de origen ocupacional** y se exponen algunas de las normas esenciales sobre las cuales ha de basarse la atribución de un origen ocupacional al cuadro alérgico observado.

Debe propenderse — por medio de programas educativos dirigidos a los trabajadores, a los empleadores y al público — a que se difundan las nociones básicas de prevención y profilaxis.

El tratamiento presenta algunos aspectos particulares que se analizan brevemente.

Se ofrecen dos cuadros sinópticos que contienen un conjunto de datos importantes y que permitirán obtener una rápida orientación sobre la información bibliográfica relacionada con el caso que se estudie; el segundo cuadro (sobre dermatitis) sintetiza además la manera de proceder al realizar la prueba epicutánea.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) ABRAMOWITZ (E. W.); SWARTS (W. B.). — Dermatitis due to cocobolo wood. Arch. of Dermat. and Syph. **37**, 441-443, 1938.
- 2) ADAMS (J. M.); IRBY (F. L.). — Contact dermatitis due to crude petroleum. Arch. of Dermat. and Syph. **32**, 573-575, 1935.
- 3) ANCONA (G.). — Asma bronchiale anafilattico. Nota II (preventiva): Asma epidemico da pediculoides ventricosus. Lo Sperimentale. **76**, 270-276, 1922.
- 4) ANCONA (G.). — Asma epidémico de "Pediculoides ventricosus". Il poli-clinico, **30**, 45-70, 1923.
- 5) ANDERSON (N. P.). — Contact dermatitis with special reference to industrial dermatitis; preliminary report. Indust. Med. **12**, 584-588, 1943.
- 6) ANDERSON (C. R.). — Dermatitis of the feet and hands due to rubber. California and West. Med. **61**, 65-66, 1944.
- 7) ANDERSON (N. P.); AYRES (S.). — Dermatitis venenata due to shoe leather. J.A.M.A. **99**, 25-26, 1932.
- 8) BAAGOE (K. H.). — Mehlidiosynkrasie als Ursache vasomotorischer Rhinitis und Asthma. Acta Med. Scandin. **80**, 310-322, 1933.
- 9) BABALIAN (...). — Dermites cervicales et sensibilization par les fourrures teintes et les parfumes. Bull. de la Soc. Fran. de Dermat. et Syphil. **37**, 496-504, 1930.
- 10) BAER (H. L.). — Lipstick dermatitis. Arch. of Dermat. and Syph. **32**, 726-734, 1935.
- 11) BAER (R. L.). — Sensitization, New York. St. J. of Med. **42**, 1531-1537, 1942.
- 12) BEERMAN (H.). — Factors involved in leather dermatitis. Arch. of Dermat. and Syph. **29**, 671-686, 1934.
- 13) BEERMAN (H.); FONDE (G. H.); CALLAWAY (J. L.). — Citrus fruit dermatoses. Arch. of Dermat. and Syph. **38**, 225-234, 1938.
- 14) BEINHAUER (L. G.). — Resin dermatitis. J.A.M.A. **81**, 13-15, 1923
- 15) BENSON (R. L.); SEMENOV (H.). — Allergy in its relation to bee sting. The J. of All. **1**, 105-106, 1930.
- 16) BERGMANN (A.). — Ueber einige Fälle von gewerblichem Asthma mit Allergie gegen einfache chemische Substanzen. Schweiz. Med. Woch. **64**, 987-989, 1934.
- 17) BERKOFF (H. S.). — Contact dermatitis from horn-rimmed spectacles. Report of a case. Arch. of Dermat. and Syphil. **38**, 746-751, 1938.
- 18) BERNSTEIN (M. J.). — A. dermatitis caused by "di-nitrochlor benzole". The Lancet. **1**, 1534-1534, 1912.
- 19) BERNSTEIN (J. C.). — Dermatitis due to a sulfur-meat complex. Arch. of Dermat. and Syphilol. **40**, 414-414, 1939.
- 20) BERNTON (H. S.). — On occupational sensitization to the castor bean. The Am. J. of the Med. Sc. **165**, 196-202, 1923.
- 21) BERNTON (H. S.). — En la discusión de GOODMAN y SULZBERGER⁽²¹⁾.
- 22) BOERNER (F.) (jr.). — A skin reaction to quinin. J.A.M.A. **68**, 907-908, 1917.
- 23) BOHNER (C. B.); SHELDON (J. M.); TRENIS (J. W.). — Sensitivity to gum acacia, with a report of ten cases of asthma in printers: The J. of All. **12**, 290-294, 1941.
- 24) BONNEVIE (P.). — Etiologico pathogenetical experiences of professional skin diseases with a view to their prophylaxis. Acta dermatovenereologica. **20**, 632-649, 1939.
- 24bis) BONNEVIE (P.); GENNER VIGGO. — Eczema due to died clothing. Arch. of Derm. and Syph. **34**, 220-227, 1936.
- 25) BOSTROM (G.). — Hypersensitivity tests in professional eczema, their applicability and sources of error. Acta Dermatovenereologica. **20**, 650-661, 1939.
- 25bis) BOWEN (R.). — Karaya Gum as cause of urticaria. Arch. of Dermat. and Syph. **39**, 506-509, 1939.
- 26) BRIER (A. J.). — Contact dermatitis from thurowort (Eupatorium altissimum). The J. of All. **11**, 402-406, 1940.
- 27) BURCKHARDT (W.). — Das Maurekzem. Eine experimentelle und klinische Studie zur Ekkemfrage. Arch. f. Dermat. u Syph. **178**, 1-44, 1938.
- 28) BURGESS (J. F.); USHER (B.). — On hypersensitiveness to quinine. Canad. M.A.J. **23**, 45-48, 1930.
- 29) BURRAGE (W. S.). — Dermatitis in rubber industry due to hypersensitiveness to hexamethylenetetramine. J.A.M.A. **92**, 799-800, 1929.

- 30) BUSCHKE (A.), OLLENDORF (Helene). — Zur Kenntnis der Jodidiosynkrasie der Haut. Deutsch. Med. Wochen. **51**, 2109-2110, 1925.
- 31) CADHAM (F. T.). — Asthma due to grain rusts. J.A.M.A. **83**, 27-27, 1924.
- 33) CARD (W. I.). — A case of asthma sensitivity to chromates. Lancet. **2**, 1348-1349, 1935.
- 34) CARPENTER (C. C.). — Dermatitis produced by Hymolal Salts. Arch. of Dermat. and Syphil. **30**, 517-517, 1934.
- 35) CASTRO GUIMARAES (C.); ABREU COSTA VALENTE (M. de). — Tinturas para cabelo. Rev. do Inst. Adolfo. Lutz, **3**, 295-312, 1943.
- 36) CLARKE (A.); MEYER (G. P.). — A case of hypersensitivity to silk. J.A.M.A. **80**, 11-12, 1923.
- 37) CLEVELAND (D. E. H.). — Dermatitis venenata in the rubber tire industry. Canad. Med. Assoc. J. **17**, 695-696, 1927.
- 38) COLE (H. N.). — Investigation of injuries from hair dyes, dyed furs and cosmetics. J.A.M.A., **88**, 397-399, 1927.
- 39) COSTA (O. G.). — Dermatitis profissional disidrosiforme por contato. Brasil Médico, **57**, 474-475, 1943.
- 40) CRONIN (H. J.). — Hexamethylenamine poisoning in the rubber industry. J.A.M.A. **83**, 250-251, 1924.
- 41) CURSCHMANN (H.). — Klinisches und Experimentelles über das anaphylaktische Bronchialasthma der Fellfärber. Münch. Med. Wochen. **68**, 195-197, 1921.
- 42) CHERRY (C. B.). — Dermatitis caused by tincture of merthiolate. Arch. of Dermat. and Syph. **44**, 1105-1106, 1941.
- 43) D'AGOSTINO (M.). — Sobre una dermatitis eritemato ampollosa, observada en obreros ocupados en la trilla del lino. Sem. Med. **34** (II); 642-645, 1927.
- 44) DANBOLT (N.), BURCKHARDT (W.). — Studies on hypersensitivity to oil of turpentine (by means of flap test). Arch. of Dermat. and Syph. **17**, 252-259, 1935.
- 45) DARKE (R. A.). — Sensitivity to topical application of sulfathiazole ointment. J.A.M.A., **124**, 403-404, 1944.
- 46) DERBES (V. J.). — Occupational seasonal hay fever and asthma due to Narcissus bulbs. South. Med. J. **35**, 912-913, 1942.
- 47) DERBES (V. J.); WINSOR (T.). — Occupational allergy of the respiratory tract. Ann of Int. Med. **20**, 255-264, 1944.
- 48) DEWEY (K. M.). — Action of paraphenyldiamine. Arch. of Int. Med., **36**, 724-734, 1925.
- 49) DOBES (W. L.); NIPPERT (Ph. H.). — Contact eczema due to nail polish. Arch. of Dermat. and Syphil. **49**, 183-187, 1944.
- 50) DORNE (M.). FRIEDMAN (T. B.). — Derris Root dermatitis. J.A.M.A., **115**, 1268-1270, 1940.
- 51) DOWNING (J. G.). — Industrial dermatoses: treatment and legal aspects. Review of recent literature. J. of Ind. Hyg. and Toxicol, **17**, 138-163, 1935.
- 52) DOWNING (J. G.). — Cutaneous eruptions among industrial workers. A review of two thousand claims for compensation. Arch. of dermat. and Syph. **30**, 12-32, 1939.
- 53) DOWNING (J. G.). — Dermatitis from orthodichlorobenzene. J.A.M.A. **112**, 1457, 1939.
- 54) ELLER (J. J.); SCHWARTZ (L.). — Industrial dermatoses: causes, prevention and treatment. New York. State J. of Med. **35**, 951-964, 1935.
- 55) EPSTEIN (S.). — Photoallergy and primary Photosensitivity to sulfanilamide. J. Invest. Dermat. **2**, 43, 1939.
- 56) FANBURG (S. J.). — Dermatitis due to Nupercaine. J.A.M.A. **101**, 30-31, 1933.
- 57) FANBURG (S. J.). — Exfoliative dermatitis due to naphthalene: report of eruption resembling mycosis fungoides. Arch Dermat. and Siphy. **42**, 53-58, 1940.
- 58) FANBURG (S. V.); KAUFMAN (J. G.). — Eczema due to lemon peel. J.A.M.A. **97**, 390-390, 1931.
- 59) FEINBERG (S. M.). — Karaya Gum Asthma. J.A.M.A. **105**, 505-505, 1935.
- 60) FEINBERG (S. M.). — Allergy in practice. The Year Book Publ. Chicago, 1944; a) p. 304; b) p. 689.
- 61) FIGLEY (K. D.); ELROD (R. H.). — Endemic asthma due to castor bean dust. J.A.M.A. **90**, 79-82, 1928.
- 62) FLANDIN (Ch.), RABEAU (H.). — Dermite généralisée vesiculo-oedemateuse par le bichromate de potasse. Bull. de la Soc. Franc. de Dermat. et Syph., **49**, 897-899, 1933.
- 63) FLANDIN (Ch.); RABEAU (H.) UKRAINCZYK. — L'intolérance à la térébenthine et aux substances du groupe des terpènes. Bull. Soc. Fr. de Dermat. **44**, 315-324, 1937.

- 64) FLANDIN (Ch.); RABEAU (H.); UKRAINCZYK. — 1000 cas de dermatites (surtout eczéma). chez des travailleurs; triage, tests cutanés. Arch. d. Mal. peçzéma. **2**, 284-336, 1939.
- 65) FOA (G.). — Un eczema professionnelle. Policlinico. **34**, 675-678, 1927.
- 66) FOERSTER (H. R.). — Industrial dermatoses; general considerations. Arch. of Dermat. and Syph. **17**, 585-653, 1928.
- 67) FOERSTER (H. R.). — Observations on Industrial Dermatology. J.A.M.A. **107**, 247-252, 1936.
- 68) FOERSTER (H. R.); SCHWARTZ (L.). — Industrial dermatitis and melanosis due to photosensitization. Arch. of Dermat. and Syph., **39**, 55-68, 1939.
- 69) FORERO (A.); THOMAS (J.). — Estudio de las fábricas de tejidos en la ciudad de Santiago. Tecnopatías de la industria textil. Rev. Chil. de Hig. y Med. Prev. **5**, 359-386, 1943.
- 69 bis) FORSTER (K. A.). — Ueber eine interessante Beobachtung bei Bienengift-Arbeiterinnen. Arch. f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg. **8**, 117-119, 1937.
- 70) FOSTER (P. D.); BALL (F. I.). — Sources of nickel eczema. Arch. of Dermat. and Syph. **31**, 461-469, 1935.
- 71) FOWLKES (R. W.). — Dermatitis due to Nupercaine. J.A.M.A., **100**, 1171-1171, 1933.
- 72) FOX (H.). — Nickel dermatitis from spectacle frames and wrist watch. J.A.M.A., **101**, 1066-1067, 1932.
- 73) GALEWSKY (E.). — Hautentzündungen nach ersatzstoffen. Klin. Wochen. **3**, 1767-1769, 1924.
- 74) GELFAND (H. H.). — The allergenic properties of the vegetable gums. A case of asthma due to tragacanth. The J. of All. **14**, 203-219, 1943.
- 75) GERDON (C.). — Zentralbl. f. Gewerbehyg. **8**, 201, 1920.
- 76) GOLDMAN (L.). — Nickel eczema. Arch. of Dermat. and Syph. **28**, 688-696, 1933.
- 77) GOLDSTEIN (M. B.). — Dermatitis venenata due to Chrysanthemum leaves. J.A.M.A. **96**, 1680-1681, 1931.
- 78) GOODMAN (H.). — An insecticide (flit), as a cause of dermatitis; report of case of 18 months' duration in which husband was carrier. Arch. of Dermat. and Syph. **36**, 611-612, 1937.
- 79) GOODMAN (M. H.). — Cutaneous hypersensitivity to the procaine anesthetics; correlation of hypersensitivity with chemical structure. J. Investig. Dermat. **2**, 53-66, 1939.
- 80) GOODMAN (M. H.). — Dermatitis from cold wave permanent chemicals. The Urol. and Cut. Rev. **49**, 117-119, 1945.
- 81) GOODMAN (J.); SULZBERGER (M. B.). — Acquired specific hypersensitivity to simple chemicals. I. Eczematous sensitivity to clothing and to cosmetics with special reference to dyes. The J. of Allergy, **9**, 136-157, 1938 (con discusión).
- 82) GOUGEROT (H.); ARNAUDET. — Eczéma medicamenteux externe du a l'acide picrique. Sensibilisation; choc humoral a l'acid picrique. Bull. Soc. Fr. de Dermatol. et Syph. **36**, 1037-1038, 1929.
- 83) GOUGEROT (H.); BARTHELEMY; ARNAUDET. — Eczéma aigu professionnel par le sulfate de nickel. Absence de choc hemoclasique. Bull. de la Soc. Franc. de Dermat. et de Syph. **37**, 117-118, 1930.
- 84) GOUGEROT (H.); BARTHELEMY; ARNAUDET. — Eczéma aigu professionnel du a la laque. Absence de choc hemoclasique. Bull. de la Soc. Franc. de Dermat. et Syph. **37**: 116-116, 1930.
- 85) GOUGEROT (H.); BASSET. — Dermite eczémateuse professionnelle a la vanille. Immunisation par le travail chez les autres employes. — Bull. Soc. Franc. de Dermat. et Syph. **46**: 1329-1331, 1939.
- 86) GOUGEROT (H.); BLAMOUTIER. — Anaphylaxie mercurielle. Erythrodermie exfoliante generalisée par intoxication mercurielle d'origine digestive. Insuffisance protéopexique du foie. Preuve de l'électivité mercurielle dans la genése de ces accidents. Bull. et Mem. de la Soc. Med. des Hosp. de Paris. **46**, 868-873, 1922.
- 87) GOUGEROT (H.); BLAMOUTIER. — Anaphylaxie mercurielle. oedemes cutanés et muqueux par applications mercurielles-externes: diarrhée et hémorragie intestinales mercurielles; réactions locales intenses au point d'injection. Bull. et Mém. de la Soc. Med. des Hop. de Paris. **46**, 873-876, 1922.
- 88) GOUGEROT (H.); COHEN (R.); GANOT. — Eczéma professionnel du cimentier par sensibilisation; choc humoral au ciment appliqué extérieurement. Bull. Soc. Franc. de Dermat. et Syph., **38**, 1135-1136, 1931.
- 89) GOUGEROT (H.); DELAY. — Eczéma professionnel dû au cuir, l'arrêt du travail arrêtant la désensibilisation spontanée. Choc humoral; test. Bull. de la Soc. Fr. de Dermat. et Syphil. **40**, 103-105, 1933.

- 90) GOUGEROT (H.); DESMONTS (Th.). — Arrêt du travail déclenchant l'eczéma professionnel dû fibro-ciment, 15 à 60 jours après la reprise du travail. Bull. de la Soc. Fr. de Dermat. et Syph. **49**, 298-300, 1939.
- 91) GOUGEROT (H.); MEYER-HEINE (A.). — L'arrêt du travail déclenchant d'eczéma professionnel. Sensibilisation et immunisation spontanées. Disparition par l'arrêt des contacts, de l'immunité et persistance de la sensibilisation ou de l'aptitude à se sensibiliser. Bull. de la Soc. Fr. de Dermat. et de Syph. **41**, 1671-1674, 1934.
- 92) GOUGEROT (H.); POULAIN (...). — Eczema professionnel anaphylactique due a la fourrure teinte. Choc humoral. Bull. de la Soc. Franç. de Dermat. et de Syph. **38**, 762-763, 1931.
- 93) GREENWOOD (A. M.). — A case of Butyn dermatitis. J.A.M.A. **83**, 1077-1077, 1924.
- 94) GROSS (E. R.). — Dermatitis venenata (mercury and its salts). Arch. of Dermat. and Syph. **37**, 689-690, 1933.
- 95) GROVE (E. F.). — Studies in specific hypersensitiveness. On Asthma and dermatitis due to hypersensitiveness to Pediculoides Ventricosus. The J. of Imm. **12**, 263-271, 1926.
- 96) HAILEY (H.). — Lacquer dermatitis. South Med. J. **37**, 37, 1944.
- 97) HARLOWE (J. D.). — Procaine idiosyncrasy and cervical Phlegmon as complications following local anaesthesia for tonsillectomy Case report. Laryngoscope. **49**, 123-127, 1939.
- 98) HARRIS (L. H.). — Allergy to grain dusts and smuts. The J. of Allergy. **10**, 327-336, 1939.
- 99) HARRIS (L. H.). — The nature of the grain dust antigen. The J. of All. **10**, 433-439, 1939.
- 100) HAXTHAUSEN (H.). — Some problems concerning the pathogenesis of allergic eczemas, elucidated by experiments on sensitization with dinitrochlorobenzene. Act. Dermato-vener. **20**, 257-272, 1939.
- 101) HAZEN (H. H.). — Allergic Dermatoses. Arch. of Dermat. and Syph. **18**, 121-130, 1928.
- 102) HECHT (R. W.); SCHWARZSCHILD (L.); SULZBERGER (M. B.). — Sensitization to simple chemicals; comparison between reactions to commercial and to purified dyes. New York. St. J. of Med. **39**, 2170-2173, 1939.
- 103) HEIMANN (H.). — Health hazards in fur industry. N. York. State. Dep. Labor. Hyg. and Toxic. **24**, 322-331, 1942.
- 104) HELLIER (P. F.). — Lipstick dermatitis, with report of case due to eosin. Brit. J. of Dermat. **49**, 485-491, 1937.
- 105) HENRY (S. A.). — Further observations on dermatitis due to celery in vegetable canning. Brit. J. of Dermat. **50**, 342-351, 1938.
- 106) HENSON (G. E.). — Garlic: an occupational factor in the etiology of bronchial asthma. Case report. J. Florida M. A. **27**, 80-86, 1940.
- 107) HERCUS (C. E.); PURVES (H. D.). — Skin sensitivity to bichromate. The Lancet. **1**, 985-987, 1935.
- 108) HOFFMANN (M. J.); PETERS (J.). — Dermatitis due to facial cream, caused by metil-heptine carbonate. J.A.M.A. **104**, 1072-1072, 1935.
- 109) HOLTZMANN (...). — Asthma bronchiale als Berufskrankheit. Zentralbl. f. Gewerbehyg. **17**, 221-222, 1940.
- 110) HOLLANDER (L.). — The hazards of dry cleaning. J.A.M.A. **102**, 66-66, 1934. (Carta al Editor).
- 111) HOLLANDER (L.). — Dermatitis produced by petrolatum. Report of a case. Arch. of Dermat. and Syphil. **38**, 49-51, 1938.
- 112) HOLLANDER (L.). — Contact dermatitis due to pontocaine hydrochloride. Arch. of Dermat. and Syph. **40**, 92-93, 1939.
- 113) HOLLANDER (L.). — Dermatitis due to a face powder conveyor. J.A.M.A. **115**, 2271-2272, 1940.
- 114) HOLLANDER (L.). — Dermatitis due to stain on the wooden handle of a kitchen knife. Arch. of Dermat. and Syph. **43**, 381-382, 1941.
- 115) HOLLANDER (L.). — Contact dermatitis produced by tincture of merthiolate. Arch. of Dermat. and Syph. **50**, 123-123, 1944.
- 116) HORSFALL (F. L.). — Formaldehyde hypersensitiveness. An experimental study. The J. of Imm. **27**, 569-581, 1934.
- 117) INGRAM (J. T.). — Dermatitis from dyed hair, furs and fabrics. The Lancet. **2**, 239-245, 1935.
- 118) JACOBS (J. L.); COLMES (A.). — Cutaneous hypersensitivity to Iodine. J. Lab. and Clin. Med. **26**, 302-306, 1940.
- 119) JACKSON (N. R.). — Dermatitis from picric acid solution and butesin picrate ointment. Arch. of Dermat. and Syphil. **21**, 40-41, 1930.
- 120) JADASSOHN (W.); SCHAFF (F.). — über die Häufigkeit des Vorkommens Nিকেlekzemen. Arch. f. Dermat. u. Syph. **157**, 572-577, 1929.
- 121) J.A.M.A. Possibility of Bismarck brown as cause of dermatitis from Dyanshine J.A.M.A. (queries and minor notes). **96**, 212-212, 1931.

- 122) J.A.M.A. Dermatitis from wood preserving materials. J.A.M.A. **97**, 799-799, 1931. (Queries, and minor notes).
- 123) J.A.M.A. Shoe leather dermatitis. J.A.M.A. (Foreign letters). **98**, 1197-1197, 1932.
- 123bis) J.A.M.A. Dermatitis from shoe dressings. J.A.M.A. **98**, 1207-1207, 1932. (Queries and Minor notes).
- 124) J.A.M.A. Dermatitis in silk industry. J.A.M.A. **103**, 939-939, 1934. (Queries and minor notes).
- 125) JAMES (B. M.). — Procaine dermatitis. Report of case and attempt to determine chemical groups responsible for hypersensitiveness. J.A.M.A. **97**, 440-442, 1931.
- 126) JEANSELME (E.); BALTHAZARD (...). — Sur les éruptions dues a la laque japonaise. Bull. de l'Ac. de Med. de Paris. **99**, 598-601, 1928.
- 127) JIMENEZ DIAZ (C.). — Los alérgenos como causa de enfermedad profesional. Rev. Clín. Españ. **11**, 149-157, 1943.
- 128) JIMENEZ DIAZ (C.); ALES (J. M.); ARJONA (E.). — Estudios sobre la sustancia sensibilizante en el polvo de legumbres. Rev. Clín. Españ. **15**, 411-415, 1944.
- 129) JORDON (J. W.); CAMPBELL (P. C.); OSBORNE (E. D.). — Ragweed dermatitis among workers in the flour and grain industries. Arch. Dermat. and Syph. **46**, 721-724, 1942.
- 129bis) JOULES (H.). — Asthma from sensitisation to chromium. The Lancet **2**, 182-183, 1932.
- 130) KALZ (F.); STEEVES (L. C.). — Hypersensitivity to sulfonamides. The J. of All. **14**, 79-81, 1942.
- 131) KEIL (H.); RUSSO (J. J.); VAN DYCK (L. S.). — Dermatitis due to nail polish; report of 2 cases, with experimental studies. Arch. of Dermat. and Syph. **48**, 612-615, 1943.
- 132) KEIL (H.); VAN DYCK (L. S.). — Dermatitis due to nail polish. A study of twenty-six cases with the chief allergenic component: toluene-sulfonamide, formaldehyde resin and related substances. Arch. of Dermat. and Syph. **50**, 39-44, 1944.
- 133) KERN (R. A.). — Asthma and allergic rhinitis due to sensitization to phthalic anhydride. Report of a case. The J. of All. **10**, 164-165, 1939.
- 134) KESTEN (B.); LASZLO (E.). — Dermatitis due to sensitization to contact substances: dermatitis venenata, occupational dermatitis. Arch. of Dermat. and Syph. **23**, 221-237, 1931.
- 135) KLAUDER (J. V.). — Clinical aspects of allergy in dermatology. Arch. of Dermat. and Syph. **19**, 198-217, 1929.
- 136) KLAUDER (J. V.). — Actual causes of certain occupational dermatoses. A study of 527 cases with special reference to dermatoses due to mineral oils. Arch. of Dermat. and Syph. **48**, 579-600, 1943.
- 137) KLAUDER (J. V.); GROSS (E. R.); BROWN (H.). — Prevention of industrial dermatitis. With reference to protective hand creams, soaps and the harmful role of some cleansing agents. Arch. of Dermat. and Syph. **41**, 331-358, 1940.
- 138) KOOYMAN (D. J.); SNYDER (F. H.). — Tests for mildness of soap. Arch. of Derm. and Syph. **46**, 846-855, 1942.
- 139) LAIN (E. S.). — Dermatitis *Lycopersicum esculentum*. (Tomato plant). J.A.M.A. **71**, 1114-1117, 1918.
- 140) LAMBRIGHT (G. L.); ALBAUGH (R. P.). — Perennial hay fever from lycopodium. The J. of All **5**, 590-591, 1934.
- 141) LANDSTEINER (K.) and DISOMMA (A. A.). — Sensitization to picric acid: Subsidiary agents and mode of sensitization. The J. of Exp. Med. **72**, 361-366, 1940.
- 142) LANE (C. G.). — Dermatitis caused by oil of citronella. Arch. of Derm. and Syph. **5**, 589-590, 1922.
- 143) LANE (C. G.). — Occupational dermatoses An educational program. J.A.M.A. **111**, 1521-1523, 1938.
- 144) LANE (C. G.); BLANK (I. H.). — Sulfonated oil as a detergent. Its use in a dermatologic ward. Arch. of Dermat. and Syphil. **44**, 999-1008, 1941.
- 145) LANE (C. G.); DENNIE (C. C.); DOWDNING (J. G.); FOERSTER (H.); OLIVER (E. A.); SULZBERGER (M. B.). — Industrial dermatoses; report by Committee on Industrial Dermatoses of Section on Dermatology and Syphilology of American Med. Association. J.A.M.A. **118**, 613-615, 1942.
- 146) LANE (J. E.); STRAUSS (M. J.). — Toilet water dermatitis with special reference to "Berlock" dermatitis. J.A.M.A. **95**, 717-719, 1930.
- 147) LAPIN (J. H.). — Dermatitis due to "antiseptic oils". Am. J. of Dis. of Chil. **68**, 89-91, 1942.
- 148) LEGRAIN (P.); BARTHE (R.). — Dermite professionnelle des mains et des avant-bras chez un remasseur de céleris. Bull. de la Soc. Franç. de Dermat. et Syph. **33**, 662-664, 1926.

- 148bis) **LELOIR (H.)**. — Dermite professionnelle spéciale (eczéma des fileurs et varouleurs de lin). Ann. de Dermat. et Syph. **6**, 129-132, 1885.
- 149) **LEVIN (S. J.)**. — Cocobolo wood dermatitis. Report of a case due to woden handles on Kitchen knives. The J. of All. **12**, 498-501, 1941.
- 150) **LEWIS (T.)**. — Dermatitis venenata due to shoe leather: raport of two cases. Arch. of Dermat. and Syph. **24**, 597, 1931.
- 151) **LIVERANI (V.)**. — Sopra un caso di asma professionale da seta artificiale. Rassegna de Med. Indus. **10**, 735-741, 1939.
- 152) **LOCKEY (S. D.)**. — Contact dermatitis resulting from the manufacture of synthetic resins and methods of control. The J. of All. **15**, 188-195, 1944.
- 153) **LORD (L. W.)**. — Cutaneous sensitization to wool. Arch. of Dermat. and Syph. **26**, 707-709, 1932.
- 154) **LORD (L. W.)**. — Dermatitis due to shoe leather and to shoe polish. Arch. of Dermat. and Syph. **38**, 434-435, 1938.
- 155) **MAIDEN (J.)**. — Plants which induce eczema. The Lancet. **1**, 1208-1208, 1904.
- 156) **MARKUSON (K. E.)**; **MANCUSO (T. F.)**; **SOET (J. S.)**. — Dermatitis due to the formaldehyde resins. Indust. Med. **12**, 383-386, 1943.
- 157) **MAYER (R. L.)**. — Asthma und Ekzem bei Pelzarbeitern (Ursolasthma, Ursolekzem). Arch. f. Dermat. u. Syph. **158**, 734-758, 1929.
- 158) **MC CORD (C. P.)**. — Occupational dermatitis from wood turpentine. J.A.M.A. **86**, 1979, 1926.
- 159) **MC CORD (C. P.)**; **KILBER (C. H.)**; **MINSTER (D. K.)**. — Pyrethrum dermatitis. J.A.M.A. **77**, 448, 1921.
- 160) **MEISTER (H.)**. — Ueber eine neue Aetiologie für Gesichtsekzeme. Schweizer. Mediz. Wochen. **64**, 993-993, 1934.
- 161) **MENDELSON (H. V.)**. — Dermatitis from Lemongrass oil. (Cymbopogon citratus or Andropogon citratus). Arch. of Dermat. and Syph. **50**, 34-35, 1944.
- 162) **MILIAN (.)**; **GARNIER (G.)**. — Dermatose des tondeurs de moutons. Bull. Soc. Franç. de Dermat. **43**, 1473-1475, 1936.
- 163) **MILLER (H. E.)**; **TAUSSIG (L. R.)**. — Cosmetics. J.A.M.A. **84**, 1999-2002, 1925.
- 164) **MITCHELL (J. H.)**. — Anal dermatitis due to resorcin in anusol suppositories. J.A.M.A. **101**, 1067-1069, 1933.
- 165) **NEILSON (A. W.)**; **REICHES (A. J.)**. — Contact dermatitis due to underwear Observations in fourteen cases with summary of efforts to discover the cause. Arch. of Dermat. and Syph. **44**, 218-225, 1941.
- 166) **NILES (H. D.)**. — Dermatitis due to shoe leather. J.A.M.A. **110**, 363-365, 1938.
- 167) **NILES (H. D.)**. — Dermatitis of hands caused by liquid petrolatum in a proprietary hair tonic. Arch. of Dermat. and Syph. **43**, 689-691, 1941.
- 168) **NORTHCOTE (A. B.)**. — Dermatitis due to the use of metol. The Lancet. **2**, 831-832, 1909.
- 169) **OBERMAYER (M. E.)**. — Eczema due to hypersensitiveness to Rubber. A scientific study. Arch. of Dermat. and Syph. **27**, 25-35, 1933.
- 170) **O'DONOVAN (W. J.)**. — Occupational dermatitis. Brit. Med. J. **2**, 499-504, 1922.
- 171) **O'DONOVAN (W. J.)**. — Hop dermatitis. Lancet, **2**, 597-598, 1924.
- 172) **OPPENHEIM (M.)**. — Einige allergische Dermatosen vom Standpunkte des Praktikers. Wien. Klin. Woch. **47**, 921-923, 1934.
- 173) **ORLAND (F. J.)**; **FLESCH (P.)**; **ROTHMAN (S.)**. — Specificity of cutaneous allergy to Procaine in man. Proc. Soc. Exp. Biol. And. Med. **56**, 110-112, 1944.
- 174) **OSBORNE (E. D.)**; **HALLETT (J. J.)**. — Skin irritants. New York St. J. of Med. **42**, 1529-1531, 1942.
- 175) **OSBORNE (E. D.)**; **JORDON (J. W.)**. — The practical aspect of the prevention of industrial dermatoses. J.A.M.A. **111**, 1533-1536, 1938.
- 176) **OSBORNE (E. D.)**; **JORDON (J. W.)**; **CAMPBELL (P. C.)**. — Dermatitis venenata due to nail lacquer. Arch. of Dermat. and Syph. **44**, 604-615, 1941.
- 177) **OSBORNE (E.)**; **PUTMAN (E. D.)**. — Industrial dermatoses with special reference to allergy and mycotic dermatitis. J.A.M.A. **99**, 972-977, 1932.
- 178) **PARK (R. G.)**. — Sulphonamidé allergy. Brit. Med. J. **1**, 781-782, 1944.
- 179) **PARK (R. G.)**. — Sulphonamide allergy. The persistence of desensitization. Brit. Med. J. **2**, 816-817, 1944.
- 180) **PARKHURST (H. J.)**. — Dermatitis industrialis in a "Blue Print" Worker due to chromium compounds. Arch. of Dermat. and Syph. **12**, 253-256, 1925.
- 181) **PARKHURST (H. J.)**; **LUKENS (J. A.)**. — Dermatitis due to butyn. J.A.M.A. **112**, 837, 1939.
- 182) **PASCHER (F.)**; **SILVERBERG (Mabel G.)**. — Hypersensitivity to mercurio chrome shown by the patch test. Arch. Dermat. and Syph. **27**, 408-410, 1933.

- 183) L'ANTEUR VALLERY-RADOT. — Manifestations pathologiques chez les fourreurs dues à une sensibilisation à la paraphénylènediamine. Bull. de l'Acad. de Méd. de Paris. **115**, 773-775, 1936.
- 184) PECK (S. M.); BOTVINICK (I.); SCHWARTZ (L.). — Dermatophytosis in industry. Arch. of Dermat. and Syph. **50**, 170-178, 1944.
- 185) PECK (S. M.); SPOLYAR (L. W.); MASON (H. S.). — Dermatitis from carrots. Arch. of Dermat. and Syph. **49**, 266-269, 1944.
- 186) PERUTZ (A.). — Beiträge zur Klinik, Pathogenese und Therapie der Terpentin dermatites. Arch. f. Derm. u. Syph. **152**, 617-652, 1926.
- 187) PESHKIN (M. M.). — Ipecac sensitization and bronchial asthma. J.A.M.A. **75**, 1133, 1920.
- 188) PESHKIN (M. M.). — Bronchial asthma and other allergic manifestations in pharmacists. J.A.M.A. **82**, 1854-1855, 1924.
- 189) PFEIFFER (R. L.). — Hypersensitivity to pontocaine; report of case. Arch. of Ophth. **18**, 62-64, 1937.
- 190) PUSEY (W. A.); RATTNER (H.). — Dermatitis from butesin picrate. Arch. of Dermat. and Syph. **10**, 917, 1929.
- 191) PYLE (H. D.); RATTNER (H.). — Contact dermatitis from penicillin. J.A.M.A. **125**, 903-903, 1944.
- 192) RABEAU (H.); UKRAINCZYK (..). — Dermites des "Blanchisseuses". Role du chrome et du chlore (en France). Ann. de Dermat. et de Syph. **10**, 656-680, 1939.
- 193) RACKEMANN (F. M.). — Can hypersensitiveness be acquired? J.A.M.A. **84**, 489-491, 1925.
- 194) RACKEMANN (F. M.). — Clinical allergy, particularly asthma and hay fever. Mechanism and treatment. The Macmillan Comp. New York, 1931. a) p. 184.
- 195) RACKEMANN (F. M.); RANDOLPH (T. G.); GUBA (E. F.). — The specificity of Fungus allergy. The J. of Allergy. **9**, 477-453, 1928.
- 196) RACOUCHOT (J.). — Plantes à roténone. Dermatose professionnelle. Arch. des Mal. Profess. **2**, 149-151, 1939.
- 197) RANDOLPH (H.). — Allergic response to dust of insect origin. J.A.M.A. **103**, 560-562, 1934.
- 198) RAPPAPORT (B. Z.); HECHT (R.). — Wood smoke as a cause of asthma. J.A.M.A. **113**, 1024-1024, 1939.
- 199) RINKEL (H. J.); BALLYEAT (R. M.). — Occupational dermatitis due to lettuce. J.A.M.A. **98**, 137-138, 1932.
- 200) ROGIN (J. R.); SHEARD (Ch.). — Factors affecting color of the skin. Arch. of Dermat. and Syph. **32**, 265-283, 1935.
- 201) ROMANOFF (A.). — Sulfur dioxide poisoning as a cause of asthma. The J. of All. **10**, 166-169, 1938.
- 202) ROSENBAUM (E.). — Med. Klin. **19**, 462-463, 1923.
- 203) ROSENBLOOM (J.). — Report of case showing the relation between occupation and a certain case of bronchial asthma. Am. J. of Med. Sc. **100**, 414-417, 1920.
- 204) ROSTENBERG (A.); SULZBERGER (M. B.). — Some results of patch tests. A compilation and discussion of cutaneous reactions to about five hundred different substances, as elicited by over ten thousand tests in approximately one thousand patients. Arch. of Dermat. and Syph. **35**, 433-454, 1937.
- 205) SACHS (O.). — Ueber akute Dermatitis, hervorgerufen durch Dämpfe von Karbolsäure, Formaldehyd und Ammoniak bei der Darstellung von künstlichem Bernstein (Kunstharz) Wien. Kl. Wochen. **34**, 356-356, 1921.
- 206) SALEN (E. B.); JUHLIN-DANFELT (C.). — Ueber das Vorkommen von sogen. latenter Allergie. **28**, 505-569, 1935.
- 207) SCHMIDT (W.). — Erfahrungen mit der Epicutanprobe beim Ekzem. Arch. f. Dermat. u. Syph. **177**, 77-79, 1938.
- 208) SCHWARTZ (L.). — Dermatitis due to pyrethrum contained in an insecticide. Publ. Health. Bull. No 215, U. S. Government Printing Office, 1934.
- 209) SCHWARTZ (L.). — The actual causes of dermatitis attributed to socks. Pub. Health. Rep. **49**, 1176-1185, 1934.
- 210) SCHWARTZ (L.). — Dermatitis from wrist-watch straps. Publ. Health. Rep. **51**, 423-430, 1936.
- 211) SCHWARTZ (L.). — Sensitivity to external irritants in industry. N. Y. St. J. of Med. **36**, 1969-1976, 1936.
- 212) SCHWARTZ (L.). — The incidence of occupational dermatoses and their causes in the basic industries. J.A.M.A. **111**, 1523-1528, 1938.
- 213) SCHWARTZ (L.). — Cutaneous hazards in the citrus fruit industry. Brief history of citrus fruit in Florida, and in California. Arch. of Derm. and Syph. **37**, 631-649, 1938.
- 214) SCHWARTZ (L.). — Allergic occupational dermatoses. The J. of All. **11**, 318-322, 1940.

- 215) SCHWARTZ (L.). — Dermatitis from new synthetic resin fabric finishes. *J. Invest. Dermat.* **4**, 459-470, 1941.
- 216) SCHWARTZ (L.). — Protective ointments and industrial cleansers. *Med. Clin. of N. Amer.* **26**, 1195-1212, 1942.
- 217) SCHWARTZ (L.). — Protective methods for the prevention of Industrial dermatoses. *New York. St. J. of Med.* **42**, 1525-1528, 1942.
- 218) SCHWARTZ (L.). — Dermatitis from explosives. *J.A.M.A.* **125**, 186-190, 1944.
- 219) SCHWARTZ (L.). — Allergic occupational dermatitis in our war industries. *Ann. of All.* **2**, 387, 1944.
- 220) SCHWARTZ (L.). — Skin hazards in the manufacture and processing of synthetic rubber. *J.A.M.A.* **127**, 389-391, 1945.
- 221) SCHWARTZ (L.); PECK (S. M.). — Irritants in adhesive plaster. *Publ. Health Rep.* **50**, 811-819, 1935.
- 222) SCHWARTZ (L.); PECK (S. M.). — Te patch test in contact dermatitis. *Publ. Health. Rep.* **59**, 546-557, 1944.
- 223) SCHWARTZ (L.); PECK (S. M.); BLAIR (K. E.); MARKUSON (K. E.). — Allergic dermatitis due to metallic cobalt. *The J. of All.* **16**, 51-53, 1945.
- 224) SCHWARTZ (L.); POOL (Ch. L.). — An outbreak of dermatitis in cotton mills, due to varnish. *J. of Ind. Hyg.* **15**, 214, 1933.
- 225) SCHWARTZ (L.); RUSSELL (J. P.). — Occupational dermatitis from handling resin-lined, tin cans. *J.A.M.A.* **115**, 448-449, 1940.
- 225bis) SCHWARTZ (L.); SPOLYAR (L. W.); GASTINEAU (F. M.); DALTON (J. E.); LOVEMAN (A. B.); SULZBERGER (M. B.); COPE (E. P.); BAER (R. L.). — An outbreak of dermatitis from new resin fabric finishes. *J.A.M.A.* **115**, 906-912, 1940.
- 226) SCHWARTZ (L.); TULIPAN (L.). — Occupational diseases of the skin. *Lea and Febiger. Philadelphia*, 1939.
- 227) SEZARY (A.). — Les dermatoses professionnelles. *La Pr. Med.* **2**, 1326-1327, 1937.
- 228) SEZARY (A.); HOROWITZ (A.). — Intolerance professionnelle (eczema) causée par la sulfamido-chrysoïdine (rubiazol). *Etude biologique de la Soc. de Med. des Hop. de Paris.* 767-770, 1936
- 229) SEZARY (A.); HOROWITZ (A.). — Intolérance cutanée à la lanoline. *Bull. de la Soc. Franç. de Dermat. et Syph.* **43**, 1542-1544, 1936.
- 230) SEZARY (A.); HOROWITZ (A.). — La cheillite du rouge. *Press. Med.* **45**, 137-138, 1937.
- 231) SEZARY (A.); HOROWITZ (A.); GRENET (H.). Cheillite du rouge (intolérance à la éosine) chez une malade intolérante à la lanoline *Bull. de la Soc. Franç. de Dermat. et Syph.* **43**, 402-404, 1936.
- 232) SHELDON (J. M.). JOHNSTON (J. H.). — Hypersensitivity to beetles (Coleoptera). Report of a case. *The J. of All.* **12**, 493-494, 1941.
- 233) HELMIRE (B.). — Allergic reactions to plants. *The J. of Allergy.* **11**, 56-65, 1939.
- 234) SHILKRET (H. H.); SWARTZ (H. F.). — Studies on hypersensitivity due to substances employed in the fur industry. **14**, 538-543, 1943.
- 235) SILVERBERG (M.); HEIMANN (H.). — Studies with paraphenyldiamine in fur workers. Reactions to skin tests with dyes in asthmatics. *Journ. Invest. Derm.* **4**, 193-203, 1941.
- 236) SIMON (C.). — Dermite des doigts et onyxis provoquées par le contact professionnel des touches d'orgue en galalith. *Bull. Soc. Franç. de Dermat. and Syph.* **45**, 614-617, 1938.
- 237) SIMON (F. A.). — Nail polish eczema. *South Med. J.* **36**, 157-159, 1943.
- 238) SIMON (F. A.); RACKEMANN (F. M.) — Contact eczema due to clothing. *J.A.M.A.* **102**, 127-128, 1934.
- 239) SMITH (A. R.). — Chrome poisoning with manifestations of sensitization. *J.A.M.A.* **97**, 95-98, 1931.
- 240) SMITH (A. R.); BURKE (W. J.). — Non-offset solution in printing; allergy to gum arabic reported. *N. Y. St. Dept. Labor. Indus. Bull.* **19**, 1940.
- 241) SPIELMAN (A. D.); BALDWIN (H. S.). — Atopy to acacia (gum arabic). *J.A.M.A.* **101**, 444-445, 1933.
- 242) STERNBERG (L.); SORRELL (A. H.). — Occupational asthma and vasomotor rhinitis An outline of some common industries where these symptoms are initiated. *New York. St. J. of Med.* **41**, 1649-1652, 1941.
- 243) STERNER (J. H.). — A program for detecting possible toxic responses to a varied organic chemical exposure. *New York. St. J. of Med.* **41**, 594-599, 1941.
- 244) STEVENS (F. A.); JORDANI (L.). — Sensitization to jute. *The J. of All.* **9**, 610-612, 1938.
- 245) STOKES (J. H.). — Ver: URBACH; GOTTLIEB, 268c).
- 246) STRANDBERG (J.). — Professional dermatoses and their combating. *Acta dermo-venereologica*, **20**, 613-631, 1939.

- 247) STRYKER (G. V.). — Contact dermatitis caused by the jonquill (*Narcissus jonquilla*). *Indust. Hyg. and Toxicol.* **18**, 462-465, 1936.
- 248) SULZBERGER (M. B.). — Medico-legal aspects of occupational dermatoses. *Am. J. of Surg.* **30**, 531-540, 1935.
- 249) SULZBERGER (M. B.). — Dermatologic allergy. Ch. C. Thomas Springfield, Ill. 1940.
- 250) SULZBERGER (M. B.); FINNERUD (C. W.). — Industrial dermatitis. Definitions and criteria for diagnosis. *J.A.M.A.* **111**, 1523-1532, 1938.
- 251) SULZBERGER (M. B.); GOODMAN (J.); BYRNE (L. A.); MALLOZZI (E. D.). — Acquired specific hypersensitivity to simple chemicals. II. Cheilitis with special reference to sensitivity to lipstick. *Arch. of Dermat. and Shyp.* **37**, 597-615, 1938.
- 252) SULZBERGER (M. B.); HECHT (R.). — Acquired specific hypersensitivity to simple chemicals. VI. Further studies on the purification of dyes in relation to allergic reactions. *The J. of All.* **12**, 129-137, 1941.
- 253) SULZBERGER (M. B.); MORSE (J. L.). — Hypersensitivity to wool fat. *J.A.M.A.* **96**, 2099-2100, 1931.
- 254) SULZBERGER (M. B.); WEINBERG (C. B.). — Dermatitis due to insect powder. *J.A.M.A.* **95**, 111-112, 1930.
- 255) SUTTON (I. C.). — Acute dermatitis from wearing of "hornrim" spectacles. *J.A.M.A.* **89**, 1059, 1927.
- 256) TATE (B. C.); KLORFAJN (I.). — Sulfonamide dermatitis. Sensitization from local application. *Lancet.* **1**, 39-44, 1944.
- 257) TAYLOR (H. F.). — A case of hypersensitivity to carbon tetrachlorid. *J.A.M.A.* **84**, 280-280, 1925.
- 258) THE LANCET (Leading articles). — Sensitization to local sulphonamides. *The Lancet.* **1**, 55-56, 1944.
- 259) THEODORE (F. H.). — Hypersensitivity to larocaine. *Arch. of Ophth.* **20**, 474-476, 1938.
- 260) THOMAS (J. W.); FENTON (M. M.). — Fatalities and constitutional reactions following the use of pontocaine. *The J. of All.* **14**, 145-159, 1943.
- 261) TOBIAS (N.). — Emeraude perfume dermatitis. *J.A.M.A.* **104**, 1322-1323, 1935.
- 262) TRAUB (E. F.); GORDON (R. E.); VAN DYKE (L. S.). — Dermatitis from dyed and otherwise treated citrus fruits. *J.A.M.A.* **108**, 872-874, 1937.
- 263) TWISTON DAVIES (J. H.); NEISH BARKER (A.). — Textile dermatitis. *The Brit. J. of Dermat. and Syph.* **56**, 33-43, 1944.
- 264) UMANSKY (G. I.). — Ueber eine professionelle Dermatitis, verursacht durch Bienenharz Propolis. *Dermat. Wochenschr.* **98**, 177-180, 1934.
- 265) UNGER (L.). — Bronchial Asthma. Ch. Thomas Springfield, Ill, 1945.
a) p. 200; b) p. 140.
- 266) URBACH (E.). — Gewerbedermatosen bei Spenglern (Klempnein). Die Notwendigkeit einer hygienischen Berufskarte. *Dermat. Zeitschr.* **54**, 92-96, 1928.
- 268) URBACH (E.); GOTTLIEB (Ph. M.). — Allergy. Grune and Stratton. New York, 1943. a) p. 443; b) p. 447; c) p. 462; d) p. 463. e) p. 464; f) p. 461.
- 269) U. S. Publ. Health. Serv. (Dermat. Invest. Sect.). First meeting of the Consulting Staff of the Dermatoses Investigations Section of the United States Public Health Service. *Arch. of Dermat. Syph.* **45**: 1167-1169, 1942.
- 270) VAN DISHOCK (H. A. E.); ROUX (D. J.). — Sensitization to flour and flour illnesses amongst flour workers. *The J. of Hyg.*, **39**, 674-679, 1939.
- 271) VAN DISHOCK (H. A. E.); ROUX (D. J.). — Die Pathogenese der Mehl- und Persulfatüberempfindlichkeit bei Mehlarbeitern. *Arch. f. Dermat. u. Shyp.* **181**, 34-40, 1940.
- 272) VAN DISHOCK (H. A. E.); ROUX (D. J.). — Flour allergy and epithelial hypersensitivity to ammonium persulfate in bakers and millers. *The J. of All.* **12**: 481-484, 1941.
- 273) VAUGHAN (W. T.). — Practice of allergy. The C. V. Mosby Comp. St. Louis, 1939, a) p. 861.
- 274) VERA (J. E.). — Dos observaciones de dermitis profesional por lapacho (Tecoma ocrea). *Soc. Arg. de Pat. Reg. del Norte (VI reunión)*, 429-444, 1930.
- 275) VERO (F.); GENOVESE (S.). — Occupational dermatitis in cigar makers due to contact with tobacco leaves. *Arch. of Dermat. and Syph.* **43**: 257-263, 1941.
- 276) VICKERS (H. R.). — The carrot as a cause of dermatitis. *Brit. J. Dermat.* **53**: 52-57, 1941.
- 277) VIGNE (P.). — Dermite professionnelle arsénieuse. *Ann. de Dermat et Syph.* **7**: 1150-1183, 1930.

- 278) VINTINNER (F. J.). — Dermatitis venenata resulting from contact with an aqueous solution of ethyl mercury phosphate. Jour. Indus. Hyg. and Toxicol. **22**: 297-300, 1940.
- 279) WALDBOTT (G. L.); ASCHER (M.). — Rust and Smut, major causes of respiratory allergy. Ann. of Int. Med. **14**: 215-224, 1940.
- 280) WALKER (I. C.). — Frequent causes and the treatment of perennial hay fever. J.A.M.A. **75**: 782-789, 1920.
- 281) WALTERS (J. D.); STERN (E. C.). — Dermatitis due to dextrins used as an adhesive on tax stamps. J.A.M.A. **116**: 1518-1518, 1941.
- 282) WAY (K. D.). — Water flea sensitivity. Case report. The J. of All. **12**: 495-497, 1941.
- 283) WELCH (H.); ROSTENBERG (A.). — Hypersensitivity of the tuberculin type to crystalline penicilin-sodium. J.A.M.A., **126**: 10-12, 1944.
- 284) WESTEN (C. G.). — Derris root. A new allergen. The J. of All. **9**: 62, 1937.
- 285) WHITE (S. J.). — Dermatitis from imitation leather. Arch. of Derm. and Syph. **45**: 1164-1165, 1942.
- 286) WIDAL (F.); ABRAMI (P.); JOLTRAIN (E.). — Anaphilaxie a l'Ipeca. Un cas d'eczéma par contact avec l'emetine. Un cas d'asthme par inhalation de poudre d'Ipeca. Désensibilisation par voie sous-cutanée. Pr. Med. (22-IV-1922), **30**, 341-344, 1922.
- 287) WIDAL (F.); LERMOYER; ABRAMI (P.); BRISSAUD (E.); JOLTRAIN (E.). — Les phénomènes d'ordre anaphylactique dans l'asthme. La crise hémoclasique initiale. La Pr. Med. **22**: 525-527, 1914.
- 288) WIGHTMAN (H. B.). — Soybean sensitivity with a case report. The J. of Allergy. **9**: 601-603, 1938.
- 289) WITTICH (F. W.). — Further observations on allergy to smuts. Journ. Lancet. **59**, 382-388, 1939.
- 290) WITTICH (F. W.). — Allergic rhinitis and asthma due to sensitization to the Mexican bean weevil (*Zabrotes subfasciatus* Boh.). The J. of All. **12**: 42-45, 1940.
- 291) WITTICH (F. W.). — The nature of various mill dust allergens. The Lancet. **60**: 418-421, 1940.
- 292) WITTICH (F. W.) and STAKMAN (E. C.). — Respiratory allergy due to grain smuts. The J. of All. **8**: 189, 1937.
- 293) WOLCOTT (G. L.). — Dangers in the use of cosmetics. Arch. of Derm. and Syph. **41**: 64-77, 1940.
- 294) ZITZKE (E.). — Beitrag zur Frage der Allergischen Natur des Bäckerekezems. J.A.M.A., **99**: 1210, 1932.
- 295) ZÜNDEL (W.); JENTSCH (M.). — Die allergischen Vorgänge beim Bäckerekezem und ihre Deutung. Arch. f. Dermat. u. Syph. **178**: 469-500, 1938.
-

Dermatitis fitogénica

(“prímula”, “poison ivy”, “aruera”, “litre”, etc.)

P. P. Recarte y R. Vaz - Ferreira

Según sus modalidades de acción, las plantas capaces de producir en el hombre lesiones o alteraciones cutáneas más o menos limitadas a las regiones de contacto (1), pueden agruparse como sigue:

a) Plantas de acción fundamentalmente **mecánica**, portadoras de espinas, aguijones o frutos punzantes. Son importantes en nuestro país las “flechillas” (*Stipa hyalina*, *Stipa neesiana*, etcétera), cuyos frutos perforantes llegan a atravesar la piel humana y la de las ovejas. También son comunes las lesiones pro-

(1) En ciertas regiones el vulgo reconoce como dañosas algunas plantas que en realidad carecen de acción patógena: es el caso de ciertas especies vegetales regularmente habitadas por Insectos o Arácnidos capaces de causar molestias al hombre. Suele suceder que determinado Insecto, por ej., habite sólo un género o aun sólo una especie vegetal, lo que puede llevar a que se atribuyan a la planta acciones que no posee y que en realidad pertenecen al Insecto. En atención a esto, antes de admitirse la nocividad de una planta cuyo contacto produce efectos sobre la piel, debe descartarse la posible acción de las especies animales que aquélla pueda albergar.

Otras veces se pretende atribuir a Arácnidos o a Insectos, acciones que pertenecen en realidad a la planta (MABILDE atribuyó erróneamente la acción de *Lithraea brasiliensis* al contacto con los pelos de la oruga de una mariposa).

ALLEN² menciona varias especies centroamericanas de acacias, innocuas por sí mismas, que albergan en diversos órganos huecos multitud de hormigas; cuando una persona, al pasar, desplaza las ramas, estas hormigas salen rápidamente y en gran número de sus escondites, aplicando en breve tiempo numerosas mordeduras.

ducidás por los frutos especialmente adaptados al transporte por animales (zoocorismo), de diversas plantas: “abrojo” (*Xanthium cavanillesii*), etc.

b) Las plantas urticantes como las “ortigas” (*Urtica* spp.) y las plantas vesicantes como la “mostaza” (*Sinapis* spp.), que poseen acción sobre la piel de la generalidad de las personas.

c) Plantas que provocan dermatitis por sensibilización o por fotosensibilización; de este grupo (plantas productoras de dermatitis fitogénica alérgica) nos ocuparemos en este capítulo.

Merecen ser consideradas independientemente ciertas plantas de intensa acción irritante primaria sobre las zonas cutáneas expuestas; el cuadro clínico resultante de la acción de estas plantas, a semejanza de las alergodermatitis por Anacardiáceas (pág. 633), sucede al contacto de la piel aún con reducidísimas cantidades del material activo, inapreciables para el paciente, lo que ha dado origen lo mismo que para el caso de las Anacardiáceas, a las denominaciones de “sombra mala”, “árbol malo”, etc.

Entre estas plantas de extrema acción irritante es muy conocido el “manzanillo” (*Hippomane mancinella*, de la familia de las Euforbiáceas), árbol que se encuentra en América Central, Colombia, Venezuela, Ecuador, y muy abundante en la Rep. de Panamá, que fué ya mencionado por OVIEDO (38) en 1535. Contiene este árbol un jugo lechoso ácido cuyos principios irritantes son solubles en éter y en acetona. Las personas expuestas presentan un cuadro clínico que podría ser confundido con el de una dermatitis fitogénica alérgica, por ej. con la originada por el contacto con “poison ivy”, pero se distingue de ésta por algunos rasgos principales: 1) la rapidez de aparición: las molestias oculares son casi inmediatas y la dermatitis es apreciable hacia la primera hora después del contacto; 2) la presencia de trastornos oculares intensos (fuerte ardor y dolor ocular, blefaroespasmó, edema de la conjuntiva, kerato conjuntivitis que exige cuidadoso tratamiento) los cuales habitualmente dominan en el cuadro clínico; 3) la intensidad del síntoma dolor, que puede exigir la administración de morfina. 138, 139, 166.

PLANTAS CAUSANTES DE DERMATITIS FITOGÉNICA ALÉRGICA

I) Consideraciones generales

Si se pretendiera tratar este tema en forma exhaustiva desde el punto de vista de la bibliografía existente habría que referirse a millares de especies vegetales; unas y otras tienen muy diferente importancia médica y, en realidad, sólo algunas plantas tienen

significación verdaderamente destacada desde el punto de vista de su acción patógena y de su capacidad sensibilizante; estas últimas (*Primula*; Anacardiáceas, etc.) han sido objeto de numerosísimos estudios que han permitido establecer las líneas esenciales de los conocimientos actuales sobre las alergia-dermatitis fitogénicas en general.

Los pueblos de las muy distintas regiones donde estas plantas se encuentran, las han reconocido como plantas “malas”, o “venenosas” para determinadas personas.

La familia de las Anacardiáceas ocupa el lugar más destacado entre las plantas productoras de eczema de contacto (dermatitis venenata). Comprende numerosos géneros, distribuidos a lo largo de toda la zona tropical y sub-tropical.

También deben señalarse otros tipos de dermatitis fitogénica, de interés para el médico, que pueden reunirse en cierto número de grupos formados en atención a consideraciones prácticas: dermatitis polínica; dermatitis por “malezas”, por “flores”, por maderas, por “pastos”; dermatitis por manipulación de alimentos vegetales; dermatitis en las que interviene un mecanismo de fotosensibilización.

1) SENSIBILIZACIÓN

La sensibilidad es adquirida, es decir, requiere un contacto previo para instalarse. Es este un hecho que en muchos casos no ha escapado a la observación del propio enfermo, quién relata que la planta causante de su afección actual no le originaba anteriormente ningún trastorno cuando se exponía a ella.

En las personas que desde cierto tiempo viven en regiones donde abunda el “poison ivy” y que tienen por lo tanto frecuentes oportunidades de exposición, se observa que el porcentaje de sensibles es elevado (40 a 75 % de la población general de ciertas regiones de EE. UU.; 56 % entre indios norteamericanos) (20).

En cambio, la investigación de la sensibilidad en grupos humanos que no han tenido oportunidad de entrar en contacto con la planta (o con otra Anacardiácea) (1) muestra la ausencia de sujetos sensibles (esquimales) (21).

(1) Debe recordarse que existe un parentesco inmunológico neto entre distintas especies y aún entre distintos géneros de Anacardiáceas dermo-patógenas (pág. 657).

Es particularmente convincente lo que ocurre en los lactantes de pocos meses de edad: en estos niños, no expuestos aún al contacto, comprobó STRAUS¹⁷ que no se encuentran casos de sensibilidad a "poison ivy". No se trata de una presunta incapacidad reactiva de los niños de corta edad, pues varios de ellos se sensibilizaron a consecuencia de la prueba misma (que constituyó el primer contacto) lo que pudo evidenciarse por los resultados positivos obtenidos al repetir la prueba varias semanas después. La frecuencia de las reacciones positivas aumenta con la edad. (22)

En nuestro país hemos encontrado que el porcentaje de personas sensibles a *Lithraea*, en una región determinada, se relaciona estrechamente con la abundancia local del árbol y el número de oportunidades de contacto.

Como ejemplo de sensibilización desarrollado después de exposiciones repetidas, cabe mencionar el caso de BLOCH⁹; dicho autor, que al comenzar sus investigaciones sobre la acción de *Primula* no padecía ningún trastorno cuando se exponía al contacto con aquella planta, desarrolló posteriormente tan alto grado de sensibilidad, que el simple cruce por una pieza en la que otras personas hubiesen pulverizado previamente hojas de *Primula*, le originaba un intenso y molestísimo eczema de larga duración.

Uno de nosotros (R. V. - F.), después de trabajar repetidamente con hojas, corteza, madera, etc., de *Lithraea* ("aruera") y con extractos diversos de la planta, sin experimentar inconveniente alguno al principio de las investigaciones, se ha vuelto luego sensible a las especies de este género.

La sensibilización, tanto en el hombre como en los animales de laboratorio, se adquiere o se provoca con relativa facilidad mediante aplicaciones externas (1) del material activo (pincelamientos, parches) aunque existen grandes variaciones individuales en lo que respecta a la aptitud o facilidad para sensibilizarse (10; 57; 161); la utilización de extractos concentrados, la repetición del contacto y, sobre todo, el raspado superficial de la piel antes de aplicar el parche o el pincelamiento, favorecen la obtención de la sensibilización. (2)

Un solo parche, o aplicación, puede sensibilizar; se considera que cuando la reacción comienza después de transcurrida una semana (3) a partir del momento de aplicación, se trata de un

(1) Otras vías de introducción del antígeno (intracutánea, intravenosa, intracardíaca, intraperitoneal) fracasan regularmente¹⁰⁰ o son mucho menos apropiadas para obtener la sensibilización.

(2) Bloch⁹ encuentra que de esta manera puede anularse toda resistencia individual a la sensibilización con extracto primular, llegando a obtenerse el 100 % de sujetos sensibilizados.

(3) En la experimentación animal, la piel de los cobayos se vuelve sensible de una manera relativamente súbita hacia el 5º día después de la aplicación cutánea inicial de extracto de "poison ivy" (160, 88), el período de incubación (latencia) de la sensibilización de los cobayos tratados por pincelamiento de un extracto concentrado de "primula" es de 7 a 12 días (11).

caso de sensibilización del sujeto por el parche. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, en raros casos, un sujeto ya sensible puede desarrollar reacciones muy tardías (7 a 15 días o más) aún ante extractos concentrados (reactores lentos; se trata de sujetos moderada o escasamente sensibles). La rapidez de aparición y evolución de la reacción depende también, en gran parte, de la fuerza del extracto; los extractos muy débiles suelen provocar reacciones de incubación prolongada y de desarrollo lento en personas sensibles que reaccionan en los plazos habituales frente a los extractos fuertes (150).

Respecto de la posibilidad de que el terreno alérgico (historia alérgica personal y familiar) influya favoreciendo la sensibilización, no puede establecerse una conclusión general aplicable a todos los casos; para la sensibilidad a "poison ivy" se admite en general (aunque existen observaciones que indican lo contrario) (78) que no hay relación manifiesta con los antecedentes alérgicos del sujeto o de sus familiares (84; 197); para el caso de la sensibilidad a *Primula* se ha expresado que no raramente está asociada con otras idiosincrasias (9); en lo que se refiere a *Lithraea*, igualmente, según nuestra experiencia hasta el presente, la sensibilidad se presenta asociada con llamativa frecuencia a otras manifestaciones alérgicas.

Una vez adquirida la sensibilidad, perdura durante mucho tiempo (pág. 657) o indefinidamente; sin embargo, se han observado algunos casos de desensibilización espontánea, aún en sujetos que durante años se manifestaron altamente sensibles (6).

Tanto en el hombre como en los animales apropiados para los experimentos de sensibilización (cobayo; *Macacus rhesus*) (1), la sensibilización obtenida por parches o pincelamientos no se limita a la zona de aplicación, sino que se extiende a toda la piel.

El mecanismo de este proceso de extensión no está completamente aclarado, habiéndose admitido que la difusión se hace por la epidermis misma (178, 140). En oposición a esto, experimentos anteriores (100), sugerían que la difusión de la sensibilidad no estaba confinada a la epidermis. LANDSTEINER y CHASE⁸⁸, estudiaron detenidamente el problema en el cobayo y demostraron que podía obtenerse la sensibilización general de la piel aplicando el extracto

(1) El conejo, la rata y el ratón^{100; 174}, y el gato¹⁰⁰, se muestran refractarios a la sensibilización por "poison ivy"; WALTHARD sensibilizó algunas ratas a *Primula*, pero no es tampoco en este caso la rata un animal apropiado.

de "poison ivy" a un islote cutáneo circular aislado del resto de la piel por sección de los tejidos superficiales (respetando el panículo carnoso o músculo cutáneo, pero interrumpiendo seguramente la continuidad de la epidermis en toda la circunferencia del islote); en cambio, si la sección es más profunda (interesando también el panículo carnoso) no se desarrolla la sensibilización. El corte del músculo comporta la interrupción de las numerosas vías linfáticas que pasan a ese nivel, procedentes del islote cutáneo; el mantenimiento de la libre circulación linfática parece ser por lo tanto, condición necesaria, en el cobayo, para que difunda el proceso de sensibilización.

Se admite que la sensibilidad se limita a la piel, no manifestándose en otros tejidos; se ha insistido ⁽¹⁸¹⁾ sobre la no participación de las mucosas en la forma eczematosa de sensibilidad alérgica de la piel; por el contrario, SHELMIRE y otros ⁽⁴⁹⁾ observaron reacciones positivas a "poison ivy" en el paladar de numerosos sujetos cuya piel era sensible al extracto (1).

Por otra parte, la dermatitis fitogénica es un caso particular de sensibilización alérgica de la piel a sustancias químicas de constitución molecular relativamente simple y los resultados experimentales obtenidos con el empleo de sustancias de constitución bien conocida no favorecen la idea de que la dermatitis fitogénica (y, en general, la dermatitis alérgica del tipo de contacto) sea una forma de sensibilidad exclusivamente limitada a la piel y totalmente independiente de la sensibilización de las mucosas y de los tejidos profundos. ⁽⁹⁰⁾.

Especificidad. — La especificidad de la sensibilización se atribuye a la presencia de anticuerpos; estos no han podido ser evidenciados mediante el uso de las técnicas habituales de transmisión pasiva (técnicas de Prausnitz-Küstner; Königstein-Urbach y Lehner-Rajka) (2). ^(10; 24).

Esta especificidad suele no ser muy estricta en lo que se refiere a la planta de que proceden los principios activos considerados; en el caso de las Anacardiáceas, se trata de una especificidad de límites aún más amplios que el género (pág. 657).

(1) SILVERS ¹⁶⁰ observó intensa estomatitis (asociada a otros trastornos) en una persona que masticó hojas de "poison ivy"; casos de estomatitis alérgica del tipo de contacto, causado por otras sustancias han sido observados por diversos autores ^(98; 120; 150).

(2) Existen, sin embargo, algunas observaciones de resultado positivo de la transmisión pasiva.

2) CUADRO CLÍNICO

La acción de las sustancias ofensivas se realiza exclusiva o predominantemente sobre la piel de las zonas expuestas; en raros casos se produce extensión, al resto de la piel, edema o eczema generalizado, o hay repercusión general o en otros tejidos (fiebre, oliguria, tumefacciones ganglionares).

El cuadro clínico presenta aspectos diferentes según la planta causal y las circunstancias de la exposición; en unos casos (Anacardiáceas; *Primula*) es agudo o subagudo; en otros, (diversas "malezas") (1), es habitualmente crónico y tiene carácter estacional definido, dependiendo del período de vegetación de la planta.

En las dermatitis por *Primula* o por Anacardiáceas (*Rhus*, *Lithraea*, etc.) las formas clínicas del cuadro dermatológico pueden ser variadas; en general consiste en una erupción polimorfa, aguda o subaguda, que se inicia en las zonas expuestas, en las cuales se distribuyen alteraciones cutáneas de tipo y tamaño variable. Según el momento y los accidentes de la evolución, se observan combinaciones de algunos de los siguientes elementos: enrojecimiento y aumento de temperatura local, acompañado de sensaciones de ardor, de quemadura y de prurito, que, por lo general, han existido desde algunas horas antes de la aparición de las primeras modificaciones objetivas; edema, duro, que engrosa el dermis superficial haciéndole perder su elasticidad y plegabilidad normales (piel semejante al "cuero de cerdo", según la expresión de REYES ¹³⁵); cuando este edema toma el rostro y los genitales, lo que es frecuente, puede producir notables alteraciones: oclusión de la hendidura palpebral; deformación facial; edema monstruoso de pene y escroto (fig. 9). Hay generalmente vesículas, de tamaño variable, desde el de una cabeza de alfiler hasta un diámetro de varios centímetros; rezumamiento, costras, constituidas éstas por desecación del líquido de las vesículas o ampollas abiertas por el rascado, mezclado a cierta cantidad de pus o de sangre (costras melicéricas, más o menos sanguinolentas); escamas, cierto grado de engrosamiento cutáneo y aun de liquenificación, pigmentación residual, etc. Pueden sobre-

(1) Se usa este término para designar a diversas especies de Compuestas, Quenopodiáceas, Amarantáceas, Poligonáceas, Plantagináceas, etc. (ver pág. 349).

agregarse la infección o el intenso rascado, alterando el aspecto de las lesiones.

El prurito, importante síntoma inicial, se prolonga durante toda la evolución; es habitualmente intermitente, y muy molesto. En las formas más intensas llega a ser continuo y desesperante.

Cuando no se renueva el contacto con el alérgeno, las lesiones regresan en una a tres semanas; como única secuela visible, persiste, muchas veces, una pigmentación más o menos pronunciada.

La dermatitis por "malezas", en sus fases iniciales presenta un cuadro similar al que se acaba de describir, siendo por lo común menos agudo en su instalación y más lento en su retroceso, aun cuando no se renueve el contacto con el alérgeno. Es al comienzo definidamente estacional y de evolución prolongada (meses), repitiéndose en años sucesivos en casi idénticas fechas, en lo que respecta al comienzo y — sobre todo — a la terminación de la crisis. Después de varios años la afección tiende a hacerse permanente con remisiones incompletas durante los meses en que antes el enfermo se encontraba libre de síntomas. Además, en vez de limitarse a las zonas expuestas, tiende a generalizarse a toda la piel, a la vez que su forma dermatológica evoluciona hacia el predominio cada vez mayor de la liquenificación de amplias zonas, que son asiento de intenso prurito.

El cuadro clínico provocado por las plantas que actúan por un mecanismo de fotosensibilización, es diferente (pág. 660).

3) DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa fundamentalmente en el análisis del cuadro clínico y en los datos de anamnesis que permiten reconocer las circunstancias en que ha aparecido la dermatitis. Una vez que ha declinado el proceso agudo es posible recurrir a las pruebas epidérmicas (parche, pincelamiento) con los extractos de las plantas sospechadas, para determinar si el sujeto es o no sensible a éstas.

El rasgo esencial de la dermatitis es su limitación a zonas expuestas de la piel (por lo general: cara, cuello, antebrazo, dorso de manos y cuello del pie). Son afectadas con frecuencia, además, ciertas zonas de la piel (área genital masculina, párp-

dos, etc.) por el mecanismo del transporte del material activo por las manos del sujeto. Ello es debido a que las manos, especialmente las uñas y el pulpejo de los dedos, se cargan de material activo, sobre todo en el acto del rascado de los lugares previamente afectados.

Una vez sospechado así el carácter fitogénico de una dermatitis, la anamnesis adecuadamente orientada permitirá establecer la posibilidad de que la piel del sujeto afectado haya estado en contacto, directo o indirecto, con las plantas capaces de provocar la dermatitis o con productos activos derivados de las mismas (lacas, barnices, tintas vegetales indelebles, curtientes; etc.). Esto requiere un conocimiento preciso de las especies activas presentes en cada región, así como de las diversas formas de utilización de los productos de estas plantas.

Cuando no aparecen en la historia datos que sugieran el contacto directo, hay que tener presente la posibilidad de vehiculización del material activo por intermediarios diversos (herramientas de trabajo, volante de dirección del automóvil, animales domésticos, etc.). SHELMIRE¹⁹⁰ ha llamado la atención sobre el hecho de que algunos casos de "eczema de ordeñadores" no se deben a la acción del pelo de vaca, sino que son dermatitis fitogénicas debidas a oleorresinas de malezas, vehiculizadas por la ubre de las vacas.

Pruebas epidérmicas. — No es conveniente realizar estas pruebas durante el período de mayor intensidad de la dermatitis fitogénica, porque puede provocarse una intensa exacerbación de la misma.

Para realizar la prueba epidérmica se utiliza habitualmente un extracto acetónico de partes activas de la planta (se usan sobre todo hojas desecadas y trituradas) (1); o soluciones acetónicas de extractos etéreos blandos o secos obtenidos de manera similar. También son muy usadas las soluciones oleosas (2) (en aceite de maíz o de sésamo) del extracto oleorresinoso obtenido mediante acetona, éter u otros disolventes (3). Más raramente se

(1) Una parte, en peso, de hojas, por cinco, veinte o cien partes de acetona, p. ej.

(2) al 1/10, 1/100, etc.

(3) Las sustancias activas de algunas malezas son hidrosolubles pudiendo practicarse "parches" con extractos acuosos (la o las sustancias activas de *Iva angustifolia* son muy solubles en agua; son moderadamente solubles las de *Parthenium hysterophorus* y las de otras "malezas").

usan partes de la planta (hojas frescas o desecadas) (75), como tales o trituradas, (según los casos); trocitos de corteza (85).

En general no conviene usar hojas frescas, ya que éstas contienen diversas sustancias irritantes (que nada tienen que ver con los verdaderos agentes de la dermatitis) y cuyos efectos podrían inducir a error en la interpretación del resultado. En caso de recurrir a la aplicación de hojas frescas, el tiempo de contacto con la piel debe ser breve (media hora a una hora por ejemplo).

En todos los casos el material utilizado debe poseer una actividad suficiente para descubrir los grados moderados de sensibilidad, y — por otra parte — debe carecer tanto de acción irritante sobre la piel de un sujeto no sensible como de acción sensibilizante apreciable en la forma en que es utilizado (Ver preparación de extractos en Cap. XVIII).

Si hay motivos para sospechar la existencia de una sensibilidad de alto grado, se usarán soluciones débiles en el diagnóstico.

Cuando se utilizan soluciones acetónicas o etéreas, se coloca sobre la piel una o dos gotas de la solución de modo que se extiendan sobre una superficie de alrededor de 1 cm.²; el solvente se evapora y el lugar testado no necesita ser recubierto. Habitualmente el extracto contiene clorofila, que tinte de verde el área testada permitiendo su identificación posterior. La observación del resultado se realiza a las 24 ó 48 horas, y diariamente durante los 3 a 5 días siguientes. Habitualmente las reacciones positivas aparecen de 1 a 3 días a partir de la aplicación.

Cuando se utilizan en cambio soluciones oleosas o partes de la planta, se recubre con la técnica habitual usada en las pruebas de parche (Cap. XV). El parche se deja en sitio 24 a 48 horas; se observa la piel al retirarlo y diariamente durante los 3 a 5 días siguientes. En raros casos hay "respuesta tardía" (pág. 686); otras veces la reacción es precoz, produciéndose antes de transcurridas 18 horas desde la aplicación, lo que puede ser favorecido por: a) el alto grado de sensibilidad del sujeto; b) la utilización de extractos de elevada concentración (1); c) diversas características cutáneas que facilitan la penetración de los materiales activos hasta las células epidérmicas de la

(1) La fuerza de los extractos no solamente puede influir sobre el momento de aparición de la reacción, sino que también influye sobre las probabilidades de que resulte una reacción positiva; algunas personas sólo reaccionan frente a los extractos más concentrados, siendo negativa la reacción si se usan extractos más débiles.

SPAIN, NEWELL y MEEKER¹⁷⁰ investigando la sensibilidad en un grupo numeroso de individuos, con extractos de "poison ivy" de fuerza variable, encontraron que el porcentaje de sujetos que reaccionan positivamente varía de acuerdo al logaritmo de la concentración de los extractos usados.

capa de Malpighi (poca eficiencia de la protección ofrecida por la barrera queratínica, abundancia de folículos pilosos, piel grasosa, etc.).

El resultado positivo de la prueba epicutánea consiste en una reacción local que reproduce en pequeño las características objetivas y subjetivas propias de la enfermedad. Este resultado corresponde, en forma satisfactoria a los hallazgos de la historia clínica, cuando ésta es bien obtenida; sin embargo existen algunos casos de reacciones positivas en personas que no presentan ningún antecedente clínico al respecto a pesar de haber tenido numerosas oportunidades de contacto con las plantas correspondientes. Estos casos son considerados como ejemplos de "sensibilidad subclínica"; se admite, como explicación, que el grado de alergia es en ellos moderado y que el parche diagnóstico constituye una exposición más intensa que aquélla a la que han estado sometidos en las condiciones naturales.

Regiones de piel apropiadas para el testado. — Exceptuando las zonas más sensibles y delicadas (cara, cuello, pliegue de codo, etc., en las que una reacción positiva podría producir efectos inconvenientes) y los lugares de piel excesivamente queratinizada (regiones palmar y plantar, que no reaccionan aún en las personas muy sensibles), casi todo el resto de la piel puede ser utilizado, eligiéndose una región u otra según las circunstancias. Se recurre habitualmente a la piel del brazo o del antebrazo, y, sobre todo, a la piel de la espalda; estas regiones presentan características reactivas similares.

Supersensibilización. — Los lugares de la piel que fueron anteriormente asiento de la dermatitis, suelen presentar durante un tiempo prolongado (un año o más) una reactividad más acentuada que la de las demás partes de la piel, pudiendo obtenerse en aquellos lugares afectados de antemano, reacciones positivas como respuesta a la aplicación de débiles concentraciones del material activo que no provocan ninguna reacción en otros sitios (concentraciones subliminares); si se emplean concentraciones mayores, capaces de suscitar respuesta en cualquier región apropiada de la piel, se observa que el resultado obtenido en las zonas que han sido previamente afectadas es más intenso.

Cuando por una u otra razón se produce absorción del material activo, suelen observarse exacerbaciones a distancia que tienden a localizarse precisamente en los sitios previamente afectados y ya sanados (reencendido local o "flare up").

4) PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

En la práctica pueden enfocarse distintas circunstancias en las cuales puede corresponder la intervención del médico:

a) evitar la sensibilidad. En ciertos casos el porcentaje de sujetos sensibles a determinada planta en una región dada es muy bajo, y no constituye problema importante desde el punto de vista social. Es precisamente lo que ocurre en nuestro país con la sensibilización a *Lithraea brasiliensis* y a *Lithraea molleoides* (1); en cambio, *Lithraea caustica* constituye en Chile un serio problema por la frecuencia de la sensibilización a esta planta, la cual se encuentra en abundancia en las proximidades de zonas densamente habitadas. Un grave problema lo constituye la frecuentísima sensibilización (40 a 70 % de la población) en muchas regiones de EE. UU. al "poison ivy" (*Toxicodendron radicans*).

Se ha planteado la posibilidad de disminuir el riesgo de sensibilización y a ese fin se ha propuesto: 1) suprimir las plantas responsables de la sensibilización (70), sobre todo cuando no prestan utilidad alguna (caso de diversas "malezas") (2); 2) evitar la concurrencia, en particular de grupos de personas (excursiones, campamentos de vacaciones), a las zonas en que abundan las plantas más peligrosas (*Lithraea*, *Rhus*); con frecuencia sucede que en estos lugares se establecen campamentos de turismo; 3) en el caso de personas que residen en la vecindad de las plantas peligrosas es conveniente hacerles conocer el peligro de sensibilización que entraña el contacto intenso y repetido con éstas, para evitarlo en la medida de lo posible; 4) en el caso de personas obligadas por su profesión a entrar en contacto frecuente con aquellas plantas, se han aconsejado diversas medidas: uso de guantes, películas o cremas protectoras (5; 80; 100; 146), meticulosa limpieza de las partes expuestas (principalmente manos), cambio total de las ropas al terminar el trabajo, evitar cuidadosamente el contacto con zonas excoriadas, etc. (pp. 549 y 552).

b) En el sujeto ya sensibilizado, un contacto aun moderado o leve comporta el riesgo de provocar a breve plazo la producción del cuadro mórbido, eventualmente intenso; las medidas precau-

(1) En nuestras ciudades el porcentaje de sensibles a *Lithraea* es seguramente muy inferior al observado en las zonas de la campaña. A su vez la frecuencia de la sensibilización es mucho mayor en las zonas en que abunda *Lithraea*, donde las oportunidades de contacto con la planta son mucho más numerosas.

(2) Ver pág. 349.

cionales mencionadas deben ser, por lo tanto, observadas con el máximo rigor.

Además se ha intentado disminuir o suprimir la sensibilización recurriendo a medidas diversas, en general de carácter específico.

El tratamiento profiláctico específico se practica en las personas que se han demostrado sensibles (antecedentes clínicos; pruebas epicutáneas) a las plantas correspondientes, y que no presentan la dermatitis; con el fin de impedir el desarrollo de la dermatitis en ocasión de ulteriores exposiciones, se administran extractos que contienen los principios activos de la planta.

Dentro de los métodos específicos de desensibilización se ha investigado el resultado de la aplicación de productos activos (especialmente oleorresinas) en intensidades progresivamente crecientes y por distintas vías: oral, epicutánea, por escarificación, intradérmica, intramuscular. La eficacia de estas medidas ha sido motivo de discusión, tal como ocurre para el problema más general de las posibilidades de desensibilización en la forma "eczematosa de sensibilidad" a las más diversas sustancias de constitución relativamente simple.

Las posibilidades de esta forma de tratamiento han sido especialmente investigadas en el caso de la dermatitis por "poison ivy", a la cual se refieren la mayor parte de los trabajos publicados. Las divergencias en los resultados obtenidos por los distintos autores pueden deberse a numerosas causas: empleo de diferentes extractos, administrados por diversas vías, y, sobre todo grandes diferencias en la dosificación. Por otra parte, el criterio seguido para apreciar los resultados, varía también mucho: algunos se limitan a observar si después del tratamiento se desarrolla o no la dermatitis en las circunstancias ordinarias o naturales de exposición; otros someten el enfermo a formas artificiales de exposición, de intensidad más uniforme y relativamente controlable (frotamiento con hojas trituradas; "finger test"); otros consideran además, o principalmente, la disminución de la sensibilidad exhibida en la prueba epicutánea realizada en forma "cuantitativa". Esto último parece lo más lógico, pues la prueba epicutánea, que presenta la gran ventaja de ser susceptible de apreciación cuantitativa satisfactoria, constituye una forma de exposición que

no difiere en ningún aspecto esencial de la exposición a que puede estar sometido el paciente en las condiciones naturales.

La mayor parte de los autores (8; 21; 34; 47; 48; 110; 111; 152; 154; 155) comunican resultados favorables, principalmente aquellos que recurrieron a la administración oral de dosis progresivamente crecientes hasta llegar a cantidades elevadas. Otros observadores (25; 56; 198; 199) no obtuvieron beneficio con el tratamiento específico profiláctico de la dermatitis por "poison ivy"; en algunos de estos casos, la posología fué probablemente insuficiente.

Como tipo de tratamiento por *via oral* puede mencionarse la manera de proceder seguida por SHELMIRE¹⁵⁵: el paciente comienza por ingerir diariamente, durante la primera semana, una gota de una dilución 1:25 de la oleorresina (1) en aceite de maíz; aumenta luego a dos gotas diarias durante la segunda semana, y a tres gotas diarias durante la tercera. Debe procederse con prudencia durante las primeras semanas, pues es entonces que se presentan con la mayor frecuencia las reacciones de intolerancia a la medicación: reencendimiento de los lugares en que se habían aplicado antes los parches, erupciones localizadas en las manos y en los pies, prurito generalizado, erupciones difusas del tipo de la dermatitis medicamentosa y otras manifestaciones que obligan a suspender momentáneamente el tratamiento, el que se reanuda (partiendo de una dosis algo menor que la última administrada) una vez que hayan desaparecido aquellos síntomas.

El prurito anal, habitualmente de grado moderado aunque puede llegar a ser muy molesto, es un síntoma frecuente pero de menor significación que los anteriores y, salvo excepción, no obliga a suspender el tratamiento. Es lo corriente que comience a desaparecer a los pocos días, mientras el tratamiento sigue su curso, indicando así un aumento de tolerancia a la oleorresina por parte de la piel.

Después de la tercer semana, se procura aumentar las dosis con mayor rapidez, según lo permita la tolerancia del enfermo.

La dosis total, administrada a lo largo de varios meses de tratamiento, llega a dos o más gramos de oleorresina pura.

Se obtiene finalmente una inmunidad clínica de grado satisfactorio; practicando el parche cuantitativo, se observa también una disminución, en algunos casos muy marcada, de la sensibilidad cutánea.

CLARKE y HANNA consideran más ventajosa la vía subcutánea: practican una inyección semanal, comenzando por 0,05 c.c. de una concentración baja (1:100) del extracto alcohólico original, cantidad que se diluye

1) La oleorresina debe tener una actividad tal que sea capaz de producir reacciones positivas cuando se aplica un parche con una dilución 1:2.500 de la misma en aceite de maíz, sobre la piel de la espalda de los pacientes clínicamente sensibles.

Las gotas se colocan en cápsulas de gelatina que se ingieren al final de la comida.

10 o más veces con solución acuosa isotónica. Se aumentan rápidamente las dosis en las siguientes inyecciones hasta llegar al equivalente de 0,05 c.c. de extracto concentrado. No observaron reacciones molestas de importancia y consideran que los resultados son muy satisfactorios.

El tratamiento profiláctico específico de la dermatitis alérgica de contacto ocasionada por otras plantas, da en general mejores resultados que los obtenidos en la dermatitis por "poison ivy". Puede procederse también de varias maneras: inyecciones intramusculares de soluciones o suspensiones aceitosas, inyecciones subcutáneas de soluciones acuosas de un extracto alcohólico, ingestión de dosis progresivamente crecientes. Para orientarse respecto de la dosificación inicial en el tratamiento por inyecciones subcutáneas o intramusculares, con el fin de protegerse contra reacciones molestas o de intolerancia, puede procederse de la siguiente manera: se practican pruebas epicutáneas con diluciones seriadas del extracto alcohólico (o de la oleorresina, en aceite de maíz); se elige la concentración 10 veces menor que aquella que produce una reacción positiva de grado límite, se la diluye 10 a 15 veces con solución acuosa isotónica, y se inyectan 0,05 c.c. a 0,10 c.c. de la mezcla. En caso de inyectar por vía intramuscular soluciones aceitosas de la fracción grasa activa o de la oleorresina, se comienza por 0,20 a 0,50 c.c. de una dilución 10 veces mayor que aquélla que produce la prueba epicutánea positiva de grado límite.

c) Frente a un contacto reciente en un sujeto sensible, se han aconsejado diversas medidas para evitar la probable aparición de la enfermedad. En esencia, ellas tienden a la destrucción *in situ* del material activo o a la eliminación del mismo; una condición esencial para su eficacia, es la precocidad de su aplicación, para el caso de las plantas más agresivas (*Rhus*, *Lithraea*) basta que hayan transcurrido algunos minutos desde el contacto, para que tales medidas carezcan de eficacia. (71; 153)

d) Una vez iniciada la dermatitis, debe cuidarse en primer término que la lesión no se extienda a nuevas zonas de piel, por la trasmisión de material activo desde el lugar ya afectado, vehiculizado por las manos del enfermo (pág. 621). Se cumple con este principio aislando las zonas afectadas; concurren al

mismo fin las diversas medidas sintomáticas, en particular las que se oponen al prurito, y por lo tanto al rascado. Debe aconsejarse al enfermo: evitar en lo posible el rascado; realizar el recorte de las uñas y repetida limpieza (con agua, jabón y cepillo) de las mismas y de las manos; finalmente, que no lleve las manos a las regiones de piel fácilmente afectable por la oleorresina (párpados y genitales externos).

Tratamiento de la dermatitis

a) *Tratamiento local.*

Consiste en aplicaciones directas, sobre la piel afectada, que tienden a calmar la inflamación y el prurito, evitar la infección, etc. Se recurre habitualmente a los apósitos húmedos o a las lociones. Para las aplicaciones húmedas se utilizan soluciones diversas, entre otras las siguientes:

1. Suero fisiológico.
2. Sol. acuosa de ácido bórico al 2 % o al 3 %.
3. Sol. acuosa de permanganato de potasio al 1/5.000 o 1/10.000.
4. Sol. acuosa de acetato básico de aluminio al 3 por mil o al 5 por mil (o sea: diluir 20 veces el "liquor alumini subacetatis", N. F.).
5. Solución de sulfatos (en agua alcanforada al 2 por mil), similar al agua de Alibour; prescribir p ej.

Sulfato de cobre	1 gramo
Sulfato de zinc	3 gramos
Agua alcanforada al 2 por mil	150 cc.

Usar esta solución diluyéndola 20 veces con agua.

Las aplicaciones húmedas son de excelente resultado y fáciles de practicar cuando la dermatitis no es muy extendida; están especialmente indicadas en las formas muy agudas e intensas.

Las lociones - suspensiones (lociones de agitar), son recomendables en la mayor parte de los casos (se exceptúan las dermatitis muy intensas, en las que son más recomendables las aplicaciones húmedas); contienen en suspensión óxido de zinc y talco,

generalmente en una mezcla de glicerina, alcohol y agua, con moderada cantidad de alcohol para que no seque demasiado pronto, p. ej.

Oxido de zinc	}	aa	20 gramos
Talco (purificado)			
Glicerina	}	aa	15 gramos
Alcohol			
Agua			70 gramos

Para intensificar la acción antiprurítica conviene agregar en la fórmula precedente, mentol y fenol al 2 por mil (o algo más, hasta 5 por mil) de c/u.; puede agregarse también timol (al 2 por mil) o alcanfor al 5 por mil.

Manera y frecuencia de la aplicación: las curaciones húmedas se efectúan aplicando sobre la zona afectada un paño no coloreado ni almidonado, doblado en varios espesores y embebido con la solución (uniformemente mojado, pero sin exceso); sirve para este fin cualquier trozo limpio y suave de ropa blanca. “El apósito húmedo debe mantenerse húmedo”, puesto que, si se le deja secar se vuelve irritante (¹⁸¹); para ello debe cambiarsele por otro a intervalos apropiados.

La loción-suspensión debe ser aplicada a menudo (alrededor de 6 veces por día) usando un pincel suave o en su defecto una pequeña almohadilla de algodón envuelta en un paño suave (no gasa), evitando todo raspado e irritación. No hay que preocuparse demasiado por retirar completamente los restos de la aplicación anterior; basta en general con retirarlos cuidadosamente una vez al día empleando aceite de oliva (u otro aceite vegetal apropiado; o también suero fisiológico, solución de ácido bórico o simplemente agua), siempre con la suavidad de maniobras ya indicada.

b) *El tratamiento sintomático*, ya muy contemplado con las medidas locales mencionadas, se completa con medidas de orden general: en este sentido se recurrirá por ej., al cloral o principalmente a los barbitúricos que tienden a combatir el insomnio, la nerviosidad y el prurito intolerable, que suelen presentarse asociados en las formas muy intensas de dermatitis fitogénica. La medicación bromurada puede servir a la misma finalidad.

En ciertos casos es conveniente recurrir transitoriamente a la colocación de férulas u otros dispositivos mecánicos que se oponen al rascado involuntario (principalmente nocturno).

c) Se utilizan además habitualmente ciertos procedimientos terapéuticos dirigidos a disminuir la capacidad reactiva del paciente: sales de calcio por vía oral, intramuscular o intravenosa; hiposulfito de sodio intramuscular o intravenoso; o hiposulfito de magnesio intramuscular; autohemoterapia, etc.

Como medidas dietéticas conducentes al mismo fin se ha preconizado el régimen lácteo exclusivo, consistente en el suministro de un litro de leche y un litro de agua como único alimento en el día, durante los primeros días; aún la dieta hídrica el primer día.

d) *Tratamiento específico de la dermatitis.* — En modo análogo a lo que sucede con el tratamiento profiláctico, hay mucha controversia respecto del valor del tratamiento específico de la dermatitis ya desarrollada; también en este caso, la mayor parte de los trabajos se refieren a la dermatitis por “poison ivy”. CAULFEILD obtuvo buenos resultados con el tratamiento específico: comenzaba con inyecciones intramusculares de dosis pequeñas (0,05 c.c. a 0,50 c.c. de diluciones al 1 en 10.000 del extracto concentrado; se repetían las inyecciones cada 2 a 4 días, aumentando progresivamente las dosis).

En las dermatitis producidas por otras plantas, el tratamiento específico puede a veces abreviar la evolución.

Debe tenerse gran cuidado en no administrar dosis excesivas, por cualquier vía, mientras el sujeto está afectado por la dermatitis, pues podrían producirse exacerbaciones intensas.

II) El género *Primula*

El género *Primula*, perteneciente a la familia de las Primuláceas, comprende algo más de 150 especies que habitan de preferencia las regiones montañosas (en particular Himalaya, Alpes, Pirineos, Cáucaso, Andes, etc.), de los países templados y fríos.

El interés médico de este género responde a la acción irritante y sensibilizante sobre la piel que posee la secreción de los

pelos glandulares de algunas de sus especies (1), principalmente *Primula obconica*. (Ver sobre Dermatitis primular ³⁶; ⁴⁰; ⁰⁴; ¹²⁴; ¹⁶⁸; ¹⁹⁸).

Esta especie, importada a Europa desde el nordeste de Asia (su lugar de origen) (¹⁹⁴), a fines del siglo pasado y luego a Norte América, causa dermatitis con cierta frecuencia en Europa Central y en algunas regiones de EE. UU., más raramente en España (⁷⁶). En los países del Plata estas plantas se cultivan muy poco. Entre las personas que trabajan en los invernaderos de la Facultad de Agronomía de Montevideo, donde se encuentran algunos ejemplares de esta especie, se han producido dos casos de dermatitis primular.

Primula obconica ha sido objeto de estudios fundamentales por parte de BLOCH y colaboradores, que permitieron aclarar numerosos puntos relacionados con el problema de las alergodermatitis fitogénicas en general; de un gran número de ejemplares de esta especie KARRER (⁷⁷) aisló una pequeña cantidad (2 gramos a partir de 10.000 plantas) de una sustancia de constitución relativamente simple (2) exenta de nitrógeno, que posee la actividad de la planta y debe ser considerada el, o uno de los, principios activos.

El "eczema primular" se manifiesta sólo en un pequeño número de individuos, aun en las regiones donde más difundida está la planta; se admitía que este hecho traducía la existencia de una idiosincrasia de tales personas frente a *Primula*.

Este concepto merece ser precisado; lo mismo que para el caso de las demás dermatitis alérgicas por contacto no se trata aquí de un carácter innato: los sujetos afectados se han sensibilizado en cierto momento, consecutivamente a uno o más contactos previos con la planta.

Tampoco se trata de que sólo ciertas personas dotadas de

(1) Para la determinación práctica de las especies de *Primula*, consultar BAILEY ⁴.

(2) La primina, aislada por KARRER en 1927 (⁷⁷), posee las siguientes propiedades: Es insoluble en agua, pero fácilmente soluble en éter, cloroformo y alcohol; difícilmente soluble en éter de petróleo frío (algo mejor en caliente). Cristaliza del éter o del éter de petróleo en agujitas amarillas. Punto de fusión: 62° a 63°. Fórmula probable, de acuerdo con los datos del análisis y determinaciones del peso molecular: C¹⁴H¹⁰O³, o, tal vez: C¹⁴H²⁰O³. Un átomo de oxígeno corresponde a un hidroxilo, y los otros dos forman parte, probablemente, de un grupo lactona.

La sustancia es fuertemente no saturada; decolora el permanganato de potasio y reduce la solución de nitrato de plata amoniacal.

una particular constitución o modalidad reactiva sean capaces de sensibilizarse; la diferencia de comportamiento que distingue a los individuos “idiosincrásicos”, de los normales, no es cualitativa sino cuantitativa: no existen personas refractarias a la sensibilización cuando se las somete a contactos de grado muy intenso en condiciones experimentales óptimas (9; 10). Se llega así a sensibilizar a todas las personas aunque existen muy marcadas diferencias entre unos individuos y otros en lo que respecta a la facilidad para sensibilizarse.

El concepto clínico de **idiosincrasia** puede mantenerse refiriéndolo a tales marcadas diferencias individuales (10).

Los materiales más activos, procedentes de *Primula obconica*, se han mostrado capaces de provocar lesiones irritativas importantes, al primer contacto con la piel humana.

El aspecto clínico habitual de la dermatitis provocada por *Primula* corresponde al ya descrito antes para las plantas de actividad destacada como agentes de dermatitis fitogénica.

La experimentación en animales, empleando extractos, destilados, o la primina, ha permitido obtener la sensibilización de la casi totalidad de los cobayos; la lesión cutánea originada es muy similar a la observada en la piel humana.

La evolución histológica de las lesiones obtenidas en la piel del cobayo fué minuciosamente observada por BLOCH y STEINER - WOURLISCH ¹¹. (1)

El tratamiento de la dermatitis primular, se efectúa según las líneas generales expuestas en pág. 628, cuidando previamente de evitar la reiteración del contacto.

(1) Se observan alteraciones histológicas de las epidermis y de la dermis superficial. Las alteraciones histológicas (vasodilatación y edema, modificaciones del límite dermopapilar) comienzan hacia las dos horas de la aplicación cuando el grado de alergia es intenso, siendo predominantes en la vecindad de los folículos. Desde las 20 horas a partir de la aplicación, empiezan a observarse las alteraciones epidérmicas, consistentes en edema intercelular o infiltración leucocitaria, que predomina en los folículos.

En su conjunto la piel aumenta de espesor (por el edema y también por la infiltración leucocitaria, etc.); aparecen pequeñas vesículas a contenido claro (líquido de edema, fibrina, células epidérmicas desprendidas) dentro de la capa de células epidérmicas, a veces verdaderos “microabscesos” por la intensidad de la infiltración leucocitaria que es precisamente muy notable en la piel de cobayo.

La remisión de estas alteraciones es rápida y más o menos completa en pocos días, si no se repite la acción del agente causal.

En las formas prolongadas o crónicas hay aumento del número de capas de células epidérmicas y otras alteraciones.

III) Anacardiáceas

La familia de las Anacardiáceas comprende varios centenares de especies, que habitan las zonas tropicales y templadas.

Una de las características esenciales de la familia (1) es poseer canales resiníferos, conteniendo diversas sustancias (especialmente resinas), a las cuáles aparecen ligadas las acciones irritantes en unos casos, alergizantes en otros, de que están dotadas diversas especies.

En América las Anacardiáceas están representadas por varios géneros, entre los que son particularmente renombrados por su acción patógena, *Rhus* (del cual se ha segregado *Toxicodendron*) en América del Norte, y *Lithraea* en Sudamérica austral; es a este último género a que nos referimos especialmente. Son también de alguna importancia en ciertas regiones de Sudamérica *Comocladia*, *Schinus* y *Schinopsis*.

1) USOS DE LAS ANACARDIÁCEAS

Muchas especies son conocidas por obtenerse de ellas productos útiles al hombre. Sus diversos empleos pueden explicar cómo, en algunos casos, materiales provenientes de plantas de esta familia pueden llegar a contacto de personas en que la acción de aquellas no se sospecharía a primera vista ⁹²; ¹⁹⁶.

En algunas especies los frutos o los pedúnculos fructíferos (muy dilatados y carnosos), son comestibles.

Las drupas de *Mangifera indica* y *Mangifera laurina* (los "mangos") son comestibles (aunque pueden, muy raramente, causar trastornos) (¹³; ¹²³); tam-

(1) La familia de las Anacardiáceas (perteneciente al orden de las Terebinthales) comprende más de 60 géneros con alrededor de 700 especies. Sus caracteres son los siguientes: plantas leñosas, árboles o arbustos, que poseen siempre canales resiníferos formados por separación y disolución de tejidos (esquizolisígenos).

Las hojas son alternas, simples o compuestas, terminando en este último caso en un solo folíolo (imparipinadas); carecen de estípulas. Las flores tienen simetría radiada (actinomorfas), son hermafroditas, o unisexuadas por aborto del androceo o del gineceo.

Cáliz y corola pentámeros. Estambres en número de 5 a 10, igual o doble al de los pétalos.

El ovario comprende 1 a 5 carpelos, cada uno con su compartimiento, llevando un sólo óvulo. Los óvulos son ascendentes o péndulos. Fruto indehiscente (drupa) o dehiscente (nuez). Semillas sin tejido nutritivo.

bién lo son los pedúnculos carnosos (“marañones” o “cajus”) de *Anacardium occidentale*; se cultivan asimismo para obtención de frutos *Pistacia* spp. (“pistachos”), *Spondias dulcis*, y *Spondias purpurea*. MERRIL¹⁰⁶ menciona varios otros géneros también cultivados para obtención de frutos.

Pistacia lentiscus da la almáciga (1). *Pistacia terebinthus*, la trementina de Chio.

Varias especies se emplean para obtener curtientes (*Rhus* spp., etc.). En la República Argentina, se usan para la extracción de taninos especialmente *Schinopsis balansae* y *S. lorentzii*; el extracto de tanino extraído de estas especies, principalmente de la primera, se exporta a numerosos países.

Algunas especies se utilizan para fabricación de lacas y barnices: *Rhus vernicifera* y *Rhus succedanea*, dan la “laca japonesa” (2) y la “laca de Indochina”⁹⁹ de *Toxicodendron vernix*, especie indígena de Norte América, se obtiene un producto análogo. *Melanorrhæa usitatissima* y *Melanorrhæa glabra* dan un barniz negro (“barniz de Siam”).

La oleoresina (“bhilawanol oil”) de *Semecarpus anacardium* mezclado con agua de cal o alumbre, o la tintura alcoholoetérea, es usada para marcar ropa⁹⁰. Para el mismo fin suele utilizarse el jugo de la cáscara del fruto de *Anacardium occidentale*.

La medicina vulgar de diversos países emplea desde tiempos remotos, preparados de Anacardiáceas para combatir las más variadas enfermedades (⁵¹; ⁹⁰; ⁹⁸); las especies que provocan dermatitis han sido objeto, precisamente de un uso específico para la prevención y tratamiento de las correspondientes afecciones cutáneas.

Rhus ha sido muy empleado en homeopatía. Entre la profesión médica, éste género ha disfrutado cierta aceptación en épocas pasadas. (⁶¹)

Muchas Anacardiáceas son utilizadas por sus maderas, muy duras y de hermosa fibra; entre ellas deben mencionarse numerosas especies de los géneros *Rhus*, *Pistacia*, *Schinopsis*, *Astronium*, *Lithraea*, *Gluta*, etc. Algunas de ellas son especialmente empleadas para el tallado en madera.

Como especie de adorno es muy cultivada en toda América del Sur y también en la costa Mediterránea, donde ha sido introducida, *Schinus molle* (“anacahuita”).

2) ACCIÓN PATÓGENA DE LAS ANACARDIÁCEAS. NATURALEZA DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS

Las distintas Anacardiáceas pueden actuar sobre la piel de acuerdo a dos modalidades: en unos casos afectan a la generali-

(1) La almáciga se emplea en cementos dentarios; dentífricos; para impregnar vendajes; en la fabricación de emplastos, de barnices, de cementos para porcelana, etc.

(2) Productos de diversas especies de *Rhus* (cera del Japón, etc.), se emplean también para fabricar bujías, barnices, pulimentos para muebles, cremas para el calzado, para la coloración de textiles.

dad de las personas (acción irritante, pág. 551), en otros actúan sobre las personas que se han sensibilizado previamente.

Entre las plantas que actúan de acuerdo a la primera modalidad, se encuentran especies de los géneros *Gluta* (1), *Metopium* (2), *Comocladia*; actúan fundamentalmente de acuerdo a la segunda modalidad *Rhus* y *Lithraea*, aunque la savia pura de *Rhus* puede exhibir acción irritante primaria intensa.

La alergodermatitis por Anacardiáceas no difiere esencialmente en sus caracteres de las dermatitis producidas por plantas pertenecientes a otras familias. Existen, sin embargo, algunos factores y circunstancias que justifican se la considere separadamente: 1) la gran frecuencia de aquella; 2) su existencia en las diferentes partes del globo, donde es ocasionada por una u otra de las numerosas especies patógenas de Anacardiáceas, que el vulgo de los distintos países ha reconocido desde siglos; 3) la parecida estructura química de los principios activos en diversas especies, aún pertenecientes a géneros diferentes; 4) la existencia frecuente de reacciones biológicas cruzadas entre unas y otras especies o géneros.

En atención a estos hechos creemos conveniente considerar la dermatitis por Anacardiáceas como una forma particular de las dermatitis fitogénicas y proponemos para ella la denominación “**anacardiosis**”.

Sustancias activas. — KHITTEL, en 1857, atribuyó la acción de *Rhus* spp. a un alcaloide volátil. (Ver FORD ⁴¹).

Desde MAISCH, quien — en 1865 — consideró erróneamente (3) que la acción de las plantas del género *Rhus* se debía la acción de un ácido orgánico (al que llamó ácido tóxicodéndrico), se ha investigado intensamente la naturaleza de las sustancias responsables, mereciendo especial mención los trabajos de PFAFF ¹²⁵, MAJIMA (desde 1907 a 1924), TOYAMA ¹⁸⁴, HILL et al. ⁶⁶, MASON et al. ¹⁰⁴, y MASON ¹⁶³.

(1) MARCHAND menciona el empleo de la savia de *Gluta renghas*, como vesicante, por los malayos.

(2) La poderosa acción irritante de *Metopium*, ha sido reconocida desde antiguo. (³⁸)

(3) PFAFF repitió los experimentos de MAISCH y demostró que el llamado ácido tóxicodéndrico era ácido acético.

De las investigaciones realizadas se desprende que, con toda probabilidad las sustancias activas pertenecen a una verdadera familia química de derivados catecólicos (derivados de la pirocatequina u ortodihidroxibenzol) provistos de una cadena lateral en posición "3". La actividad dermopatógica se relaciona esencialmente con la presencia de los hidroxilos fenólicos, condicionado ello a la presencia, en posición "3", de una cadena lateral, no saturada o saturada, de longitud variable. (1)

3) EL GÉNERO *RHUS* (INCLUYENDO *TOXICODENDRON*) ("POISON IVY", "POISON OAK"), etc.

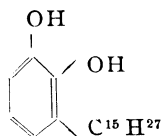
Este género está integrado por muy numerosas especies, muchas de ellas conocidas por sus llamativas propiedades dermopatógenas.

En la actualidad se acostumbra incluir a la mayor parte de éstas en el género *Toxicodendron*. En los EE. UU. existen 6 especies indígenas (185) de reconocida acción patógena, entre ellas:

(1) BERTRAND, en 1894, estudió el látex de *Rhus succedanea* ("árbol de laca de Tonkín") y atribuyó al principio característico, al que llamó "lacol", la constitución de un polifenol. (?)

PFÄFF¹²⁶, en 1897, estudió los principios activos de plantas del género *Rhus* y aisló un aceite esencial ("toxicodendrol") a cuya sal plúmbica asignó la composición: $Pb C^{21} H^{30} O^4$.

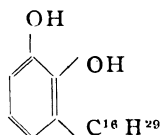
MAJIMA, en sucesivos trabajos (desde 1907 a 1922) estableció que el principio característico del "urushi" (látex de *Rhus vernicifera*) era también un polifenol, el "urushiol", para el cual propuso la siguiente composición química:



(Fórmula global: $C^{15} H^{27} O^2$)

La cadena lateral es no saturada; tiene dos enlaces etilénicos cuya posición no quedó definida. El hidrourushiol es el correspondiente derivado saturado: $C^{21} H^{38} O^2$.

BERTRAND y BROOKS⁷ propusieron para el lacol la siguiente constitución:



(F. global: $C^{22} H^{34} O^2$).

Otros compuestos de constitución química parecida, como el 3-geranilcatecol por ej., tienen una acción similar a la de los principios de las Anacardiáceas dermopatógenas. (81)

De los estudios químicos mencionados surgen conclusiones fundamen-

Toxicodendron radicans (= *Rhus radicans*) (1) ("poison ivy", "climbing ivy", "three leaved ivy"). (108)

Toxicodendron vernix (= *Rhus vernix* = *Rhus venenata*) ("poison sumac", "swamp sumac", "poison wood", "poison elder").

Toxicodendron diversilobum (= *Rhus diversiloba*) ("western poison oak", "pacific poison oak").

Toxicodendron quercifolium (= *Rhus toxicodendron* L.) ("poison oak").

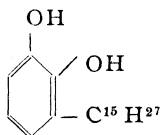
En el Asia Oriental, las principales especies son, desde nuestro punto de vista: *Rhus vernicifera* ("árbol de la laca de china"), *Rhus succedanea* ("laca de Yunan", "laca de Indochina").

La dermatitis producida por estas especies, descrita al iniciarse el siglo XVII, es muy conocida en América del Norte, donde se han investigado de manera muy completa sus caracteres.

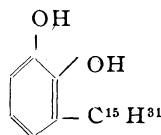
Todas las especies del género tienen efectos semejantes, existiendo también estrecho parentesco inmunológico entre las varias especies que se han estudiado desde este punto de vista.

tales respecto de las relaciones existentes entre la actividad sobre la piel y la estructura química, lo que resumimos a continuación:

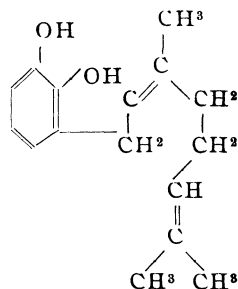
Son activos:



urushiol, toxicodendrol

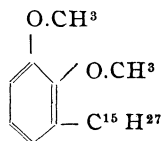


hidrourushiol

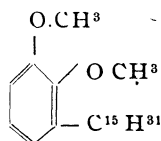


3-geranilcatecol

Son inactivos:



éter dimetílico
del urushiol



éter dimetílico
del hidrourushiol

(1) Llamado en algunos artículos médicos "*Rhus toxicodendron*".

4) EL GÉNERO *LITHRAEA* (“ARUERAS”, “LITRE”)

A) CARACTERES Y ESPECIES

El género *Lithraea* (1) es oriundo de Sur América austral y contiene tres especies, arbóreas o arbustivas, del mayor interés para el alergista.

De estas tres especies una (*L. caustica* - “litre”), vive exclusivamente sobre la región central y Sur de Chile; las otras dos (*L. brasiliensis* y *L. molleoides* - “arueras”), viven en Uruguay, Sur del Brasil, Argentina, Paraguay y Bolivia.

Estas tres especies pueden ser distinguidas del siguiente modo:

- 1) Pecíolo cilíndrico, corto: *L. caustica* (Fig. 1).
- 2) Pecíolo alado, generalmente largo:
 - A) Hojas simples: *L. brasiliensis* (Fig. 2 [1]).
 - B) Hojas compuestas: *L. molleoides* (Fig. 2 [2]).



Fig. 1. — *Lithraea caustica* (“litre”)

(1) CABRERA¹⁸ da la siguiente descripción del género *Lithraea*: “Flores polígamas o dioicas. Caliz gamófilo, pentapartido, con segmentos cortos. Pétalos 5, erectos. Estambres 10: en las flores femeninas, cortos, estériles: en las flores masculinas y hermafroditas, fértiles; filamentos subulados, erectos; anteras oblongo-ovoideas. Disco anular con 10 lóbulos. Ovario sésil, tricarpelar: en las flores masculinas, abortivo; en las femeninas y hermafroditas ovoide, unilocular; óvulo solitario con funículo inserto en la base del ovario. Estilos libres en número de tres, con estigma extrorsor truncado en el ápice. Drupas globosas con epicarpio delgado, resinoso y endocarpio coriáceo. Semilla erecta, con testa membranácea. Embrión exalbuminado, con cotiledones plano-convexos y radícula súpera”.

“Arboles y arbustos austroamericanos, con hojas simples o imparipinnadas, coriáceas y brillantes en el haz. Flores pequeñas apanojadas”.

L. caustica (1) habita el centro y sur de Chile desde algo al Norte del Río Limarí, como límite norte, hasta el Toltén por el Sur ¹³⁵. (Desde los 30° a los 39° de latitud Sur), viviendo hasta una altura aproximada de 2000 metros.

Se han descrito para *L. caustica* dos variedades: *glabra* (con hojas des-



Fig. 2. — 1. *Lithraea brasiliensis* ("aruera"). — 2. *Lithraea molleoides* ("aruera"). A. Rama. B. Flor masculina C' Flor hermafrodita.

nudas en ambas caras) y *pilosa* con las ramas jóvenes y el envés de las hojas densamente pilosos.

L. molleoides (2) vive en el Norte y centro de la República Argentina, en el Sur del Brasil, Bolivia ⁽¹⁰²⁾, Paraguay y Uruguay.

L. brasiliensis (2) vive en el Nordeste de la República Argentina, Brasil Meridional y Uruguay.

(1) Esta especie ha sido estudiada desde los puntos de vista botánico o médico en varios trabajos (⁴³; ⁶⁸; ⁶⁵; ¹¹³; ¹³¹; ¹³²; ¹³³; ¹³⁴; ¹³⁵).

(2) Se refieren a estas especies varios trabajos (⁶; ³²; ⁶⁶; ¹¹²; ¹⁸³).

La distribución de ambas especies en nuestro territorio es según CHEBATAROFF²⁸ algo diferente: mientras *L. brasiliensis* ocupa los cuadrantes NO., NE. y SE. de la República, *L. molleoides* está circunscrita a los cuadrantes NO. y NE.

El habitat de las dos especies es también algo diferente: mientras

L. brasiliensis es una especie que se encuentra con más frecuencia en sierras, *L. molleoides* vive con preferencia en las proximidades de los ríos.

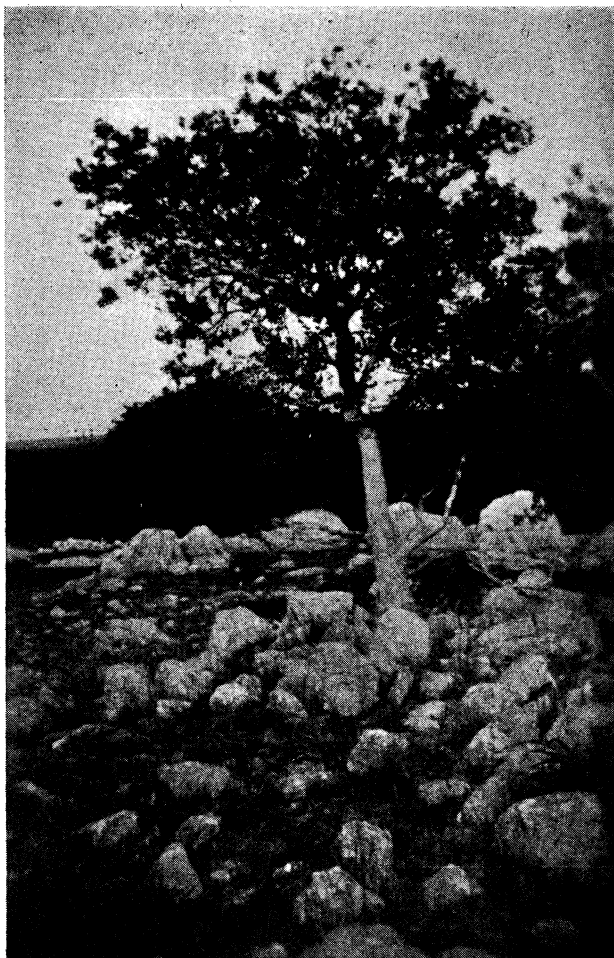


Fig. 3. — *Lithraea molleoides* ("aruera").
(Foto Dr. V. Solís)

B) NOMENCLATURA VULGAR; EL GÉNERO LITHRAEA EN LAS CREENCIAS POPULARES

La nomenclatura vulgar de las especies del género es copiosa: a *L. caustica* se le llama en su país natal "litre", "liti", "lite" y algunas otras variantes de la misma raíz; todas estas voces provienen del nombre con que se designa al árbol en el dialecto mapuche. El nombre "litre" también se aplica a la enfermedad producida por esta planta.

Lithraea molleoides es desig-

nada al Noroeste de la Argentina "molle de beber", "molle blanco", "molle dulce"; en el Nordeste "chichita"; en el Uruguay "aruera"; en el Brasil "aroeira", "aroeira branca", "aroreira vermelha", "aroeira preta" (estas dos últimas denominaciones se aplican también a la especie siguiente).

Lithraea brasiliensis se llama en el Uruguay "aruera", "árbol malo"; en

el Brasil (Río Grande del Sur), "aroeira do matto", "aroeirinha preta", "coraçao de bugre", "pau de bugre".

La acción dermatopatógena de las especies del género *Lithraea* ha sido registrada por la leyenda y la superstición de los países austroamericanos, donde las plantas de este género son conocidas como "árboles malos".

A este respecto debe recordarse una superstición muy difundida entre los campesinos uruguayos y de países vecinos: la "aruera" ha sido personificada, se considera que para que no haga daño debe saludársela, pero al revés: si es de mañana se le dirá "buenas tardes, Señora Aruera" y si es de tarde "buenos días, Señora Aruera" (1).

Otra creencia, menos difundida, es la de que para pasar debajo de las "arueras" deben ponerse los zapatos cambiados de pie; aseguran nuestros "gauchos" que de este modo, la planta no les hace daño.

Es particularmente interesante advertir que estas creencias supersticiosas han de tener su base en la muy diferente acción de estas plantas sobre unas personas y otras, inconstancia de acción que se explica fácilmente si se tiene en cuenta la naturaleza alérgica de la dermatitis por *Lithraea*.

En campaña algunos "curanderos" aconsejan a los sifilíticos pasar una noche bajo la aruera, para "curar" su enfermedad.

Las especies de *Lithraea* han tenido también figuración en la poesía nativista de los países en que habitan (2).

C) ACCIÓN DE LOS EXTRACTOS DE LITHRAEA SOBRE LA PIEL DEL COBAYO

Los extractos acetónicos concentrados de cualquiera de las tres especies de *Lithraea*, aplicados repetidamente sobre la piel previamente depilada y raspada con papel de lija, del cobayo, provocan, por acción irritativa primaria, una lesión caracterizada por eritema, edema y pigmentación, durante los tres días siguien-

(1) SILVA VALDES²⁶⁸ dice refiriéndose a esta pintoresca costumbre: "Mire que es peregrino el episodio original de ver a un paisano de nuestro campo: rústico, fuerte, bárbaro, varón, detenerse ante un árbol que no se singulariza por su corpulencia ni por su belleza, quitarse el sombrero con todo respeto, tal cual ante una invisible deidad agreste, y sin timidez alguna, sin importársele un comino el asombro o la sonrisa irónica de algún incrédulo testigo pueblera, hacer el clásico saludo al revés, como si se tratase de un juego de niños. ¡Que cosa más infantil y que cosa más hombruna también!".

(2) NERUDA²¹⁴ se refiere en su "Botánica" del "Canto General de Chile" a la malignidad del "litre":

"El sanguinario litre y el benéfico boldo
diseminan su estilo
en irritantes besos de animal esmeralda
o en antologías de agua oscura entre las piedras...", etc.

ZORRILLA DE SAN MARTÍN²⁰⁰ se refirió al "ahué" (con toda probabilidad la "aruera" según diversas informaciones que hemos podido reunir):

"El corazón del indio está muy negro!
Triste como la sombra del ahué!...", etc.

tes a la primera aplicación, que se sigue de descamación y formación de costras en los días subsiguientes.

La repetición cotidiana (seis veces en nuestra experiencia) de la aplicación de extracto de una especie definida del género, es seguida después de cierto número de días por la **sensibilización** de toda la piel del cobayo para reactivar frente a extractos de la misma o de otras especies del género.

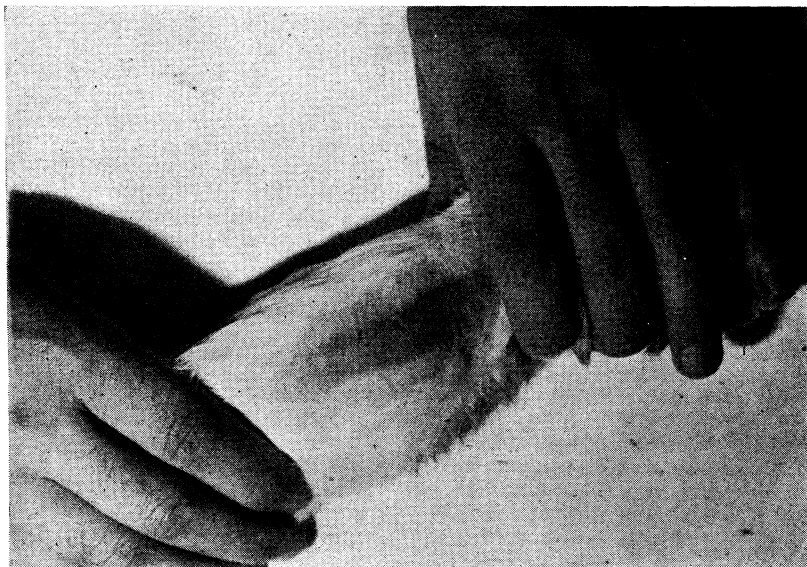


Fig. 4. — Lesión eritematosa y edematosa producida por la aplicación en dos días consecutivos de un extracto acetónico de *Lithraea caustica* (tomada a las 48 horas de la primera aplicación).

a) **Preparación de los extractos, aplicación sobre el cobayo.**

Los extractos de hojas verdes o secas, no determinaron diferencias apreciables en los resultados; pero es preferible, en atención a diversas consideraciones, utilizar material seco (1).

Para la aplicación sobre la piel del cobayo seguimos el procedimiento siguiente: se quitó el pelo a mano o con máquina de afeitar, se dejaron pasar

(1) Para realizar estas experiencias utilizamos extractos preparados del siguiente modo: 25 gramos de hojas secas fueron trituradas y colocadas en 100 centímetros cúbicos de acetona, dejándose un mínimo de 30 días en heladera.

Cuando se deseó hacer extractos de concentraciones mejor definidas se dejó evaporar completamente la acetona, hasta obtenerse un depósito semi-sólido, oleoso, con el cuál pudieron hacerse pomadas en vaselina o diluciones en acetona de concentración precisa (1/10, 1/100, 1/1000, etc.).

24 horas, se raspó entonces la piel ligeramente con papel de lija y se aplicaron los extractos con pincel o con algodón, en bandas de tres centímetros de largo por un centímetro de ancho. En cada sesión se humedeció 9 veces consecutivas la mencionada superficie, esperando cada vez la evaporación de la acetona.

Se trató en un principio de hacer aplicación de parches, pero no se obtuvo resultado porque los cobayos se los arrancaron (1).

b) **Acclón primaria** (Figs. 4 y 5).

La aplicación de extractos acetónicos, repetida durante 4 días según la técnica antedicha, en el mismo lugar, determinó los siguientes fenómenos:

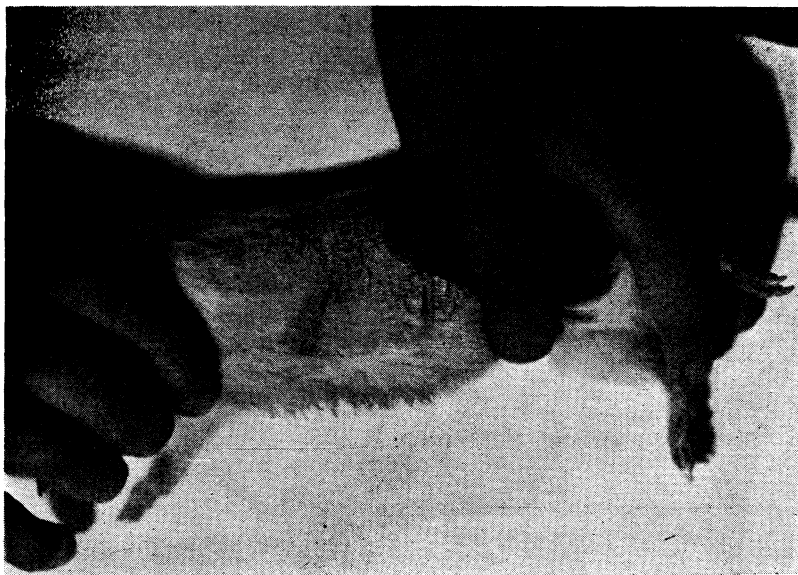


Fig. 5. — Lesión costrosa producida por la aplicación en cuatro días consecutivos de extracto de *Lithraea caustica* (tomada a los 6 días de la primera aplicación).

1) al segundo y tercer día de la primera aplicación, eritema y edema con límites bien precisos, correspondientes a los de la zona testada; 2) desde el cuarto y quinto día aparece pigmentación vinosa, pérdida de flexibilidad de la piel y descamación; 3) al sexto día (algunas veces antes), se forman amplias costras, que comienzan a caer generalmente entre el octavo y noveno día, cicatrizando definitivamente antes del décimoquinto día.

La aplicación del extracto una sola vez, es seguida de fenómenos análogos, pero no tan marcados como en el caso de las aplicaciones repetidas.

(1) LANDSTEINER y CHASE⁸⁸ han propuesto técnicas adecuadas para la aplicación de parches en cobayos.

Esta acción irritante, que es idéntica para los extractos de las tres especies de *Lithraea*, es muy semejante a la que ha sido descrita para los extractos de *Rhus*^{150; 162} y de *Primula*¹¹.

c) Sensibilización.

En un grupo de cobayos, después de tratamiento cotidiano durante 6 días (4 en un flanco y 2 en el otro) no se realizaron ulteriores aplicaciones por un período variable (^{130; 160}), después de lo cual se les testó, sea con extractos concentrados o con extractos diluídos.

Los animales pretratados en la forma mencionada, exhibieron, dentro de las 24 horas, reacciones que se distinguían de las que presentaban los animales testigos cuando les era aplicado (en estos por primera vez) el material activo de variada concentración que servía para el testado: Cuando se testaba con extractos concentrados (sol. acetónica concentrada; extracto acetónico incorporado a vaselina después de evaporada la acetona, en la concentración de 1:10) se observaron reacciones de intensidad netamente mayor en los animales pretratados que en los testigos. Con bajas concentraciones del material activo (1:1000 o menores), se observó siempre reacción en los animales pretratados y, sólo por excepción, reacciones de menor intensidad, en los testigos¹³⁰.

Los hechos precedentes justifican que se acepte la existencia de una **sensibilización** en los animales pretratados bajo las condiciones experimentales antedichas.

Esta sensibilización se produjo en toda la piel del animal, independientemente de la zona tratada.

En conclusión: 1) Los cobayos sufren **lesiones cutáneas por primer contacto** cuando son sometidos, en determinadas condiciones a la acción de extractos concentrados de cualquiera de las tres especies de *Lithraea*. 2) El tratamiento de la piel de los cobayos mediante aplicaciones repetidas de extractos de *Lithraea*, determina una **sensibilización**.

D) ACCIÓN SOBRE EL HOMBRE

La acción se produce por contacto; existiría la posibilidad de acuerdo a la creencia popular de diversos países de que actuara a distancia, pero esta suposición no ha sido verificada experimentalmente de modo incuestionable (1).

(1) Se han dado las siguientes explicaciones para esta problemática acción a distancia: 1) se produciría por contacto del pólen desprendido de las flores. Esta tesis, que sólo explicaría aquellas dermatitis a distancia que se produjeran durante el período de floración, es poco sostenible, ya que la anemofilia es rara entre las Anacardiáceas. Por otra parte, esto obligaría a

Prácticamente debe considerarse que todas las partes de la planta están dotadas de actividad.

LA DERMATITIS POR LITHRAEA

Esta dermatitis tiene una copiosa sinonimia vulgar: En la Argentina (Córdoba) se le llama “flechadura de molle”; en el Brasil, “aroeira” (1); en Chile “litre” (1); en el Uruguay “arueru” (1), “picadura de aruera” (2), “mal de aruera”; los indígenas del Sur del Brasil la denominan “cornaeiba”.

El cuadro clínico corresponde, en sus líneas generales, a la descripción de la página 619.

Los distintos elementos constitutivos del cuadro dermatológico se suceden o se entremezclan en su evolución de modo variable, puede con todo, siguiendo a Mariano da Rocha⁹⁹, establecerse el siguiente esquema en cinco períodos: 1) período de eritema y edema local; 2) período de vesiculación. 3) período de exudación; 4) período de formación de costras; 5) período de descamación.

El prurito y el ardor se presentan generalmente antes que los demás elementos del complejo cutáneo, pero siempre después de varias horas de producido el contacto.

Como complicaciones de la enfermedad sobreviene ocasionalmente la infección de las flictenas.

En algunos casos predomina notablemente el edema, en otros las vesículas o pápulas y vesículas.

REYES atribuye importancia a algunos síntomas circulatorios y de alteración reaccional del sistema nervioso vegetativo, que constituirían un “síndrome circulatorio” y un “síndrome neuro-

admitir, sea la actividad dermopatógena del polen de *Lithraea* (que no ha sido demostrada), sea la posibilidad de que este mismo polen, eventualmente inactivo, pueda cargarse de materiales activos al ponerse en contacto con otras partes de la planta. 2) La acción de sustancias volátiles.

Si se tiene en cuenta el hecho de que las sustancias activas de las Anacardiáceas son capaces de actuar, sobre la piel de los sujetos sensibles, por el contacto de pequeñísimas cantidades (fracciones de microgramo^{104, 125}), se advierte que esta mínima cantidad de material activo puede ser vehiculizado por partículas de diversa naturaleza suspendidas en la atmósfera y procedentes de la misma planta (trozos de antera, granos de polen, células epidérmicas de las hojas, fibras, polvillos originados por parásitos, etc.) o de cualquier otro origen (polvo atmosférico de variada naturaleza).

(1) Llama la atención que en estos tres países las expresiones “litre”, “aruera” y “aroeira” designen tanto a la enfermedad como a la planta que las produce.

(2) Se usa en tiempo verbal: “lo picó la aruera”, etc.

vegetativo” y que, según dicho autor, se asociarían regularmente al cuadro dermatológico.

Hemos comprobado, en un caso de reacción positiva intensa a *L. brasiliensis*, dolor de la articulación del codo que aparecía vinculado a esta reacción.

En las personas que han presentado dermatitis por *Lithraea*, la investigación a posteriori de la reactividad frente a extractos de concentraciones que no provocan reacciones positivas en sujetos sin antecedentes de dermatitis, muestran siempre reacciones positivas, que ponen de manifiesto la existencia de una sensibilización.

Personas que no son sensibles a las “arueras”, por repetidos contactos en condiciones favorables, pueden volverse sensibles y desde entonces reaccionar en forma evidente frente a extractos que no suscitaban anteriormente ninguna respuesta.

MARIANO DA ROCHA refiere su autoobservación de sensibilización a *Lithraea brasiliensis* y a *Schinus molle*, precisando las circunstancias a lo largo de las cuales esta sensibilización se desarrolló.

Damos aquí la historia de la sensibilización de uno de nosotros a las sustancias activas de *L. brasiliensis*, *L. molleoides* y *L. caustica*.

R. V. F., 26 años, raza blanca, uruguayo, residente en Montevideo.

Haciendo experiencias con *Lithraea*, desde 18 meses atrás, intentábamos obtener en nosotros mismos reacciones positivas a *L. molleoides* y a *L. brasiliensis*. Numerosas veces nos frotamos los brazos y antebrazos, dorso de las manos, cuello y región retroauricular con hojas frescas y secas, trituradas, de ambas especies, sin obtener nunca reacciones positivas.

También empleamos con el mismo fin extractos alcohólicos, etéreos y acetónicos de hojas y de tallos, que eran colocados en parches o en prueba epicutánea descubierta, sobre los antebrazos, durante 24 hs.; los resultados de estas pruebas fueron también invariablemente negativos.

El 15 de diciembre de 1943, durante una excursión al “Cerro del Toro” (Piriápolis; Depto. de Maldonado), que realizamos con el objeto de obtener material de *L. brasiliensis* para nuestras experiencias, nuevamente nos frotamos los brazos con hojas frescas trituradas de esta especie.

Pasados cinco días aparece en la región del pliegue del codo del brazo izquierdo una lesión cutánea precedida por prurito, que se caracterizó por edema, eritema, vesiculación, calor local, prurito intenso y ardor; esta lesión tardó diez días en desaparecer.

El día 29 de Enero de 1944, realizamos una excursión al Cerro “San Cristóbal” (Santiago de Chile); en esa ocasión nos frotamos los brazos, inclusive la región que había reactuado anteriormente a *L. brasiliensis*, con hojas frescas trituradas de *L. caustica*. La observación posterior no permitió advertir en este caso ninguna reacción.

El día 8 de Abril de 1944, realizamos con extractos acetónicos de hojum, el ensayo que se indica a continuación (Fig. 6).

Sobre brazo derecho: prueba 1, con *L. brasiliensis* (de hojas jóvenes), con raspado previo; prueba 2, id. sin raspado. Sobre antebrazo derecho: prueba 3, *L. caustica*, con raspado previo; prueba 4, Id. sin raspado. Sobre antebrazo izquierdo: prueba 5, hojas adultas de *L. brasiliensis* previo raspado; prueba 6, id. sin raspado, testado testigo 7, acetona pura, raspado: Id. 8, sin raspar.

Al día siguiente, se advierte: 1, 2, 3 y 4 nada de particular; 5 y 6 eritema y prurito (más en 5); 7 eritema muy ligero; 8, ninguna reacción.

A los dos días de la primera aplicación, 1, 2, 3 y 4 no muestran reacción; 5 y 6 eritema, vesiculación y prurito (el eritema y la vesiculación tienen en 5 una extensión mayor radialmente en un centímetro a la extensión del testado); 7 y 8, no presentan reacción.

A los tres días de la primera aplicación: 1, eritema y prurito; 2, no hay reacción; 3, prurito; 4, sin reacción; 5 y 6, la reacción se extiende aun más, existen gran número de vesículas del tamaño de una cabeza de alfiler y ligera descamación; 7 y 8 no hay reacción.

A los cuatro días: 1, eritema y prurito; 2, eritema; 3, prurito; 4, 5 y 6, la reacción se extiende aun más, existen gran número de vesículas del tamaño de una cabeza de alfiler y ligera descamación; 7 y 8, no muestran reacción.

A los cinco días: 1 y 2, la reacción ha aumentado de tamaño, extendiéndose en 1 más afuera del límite del testado; 3 eritema, vesiculación y

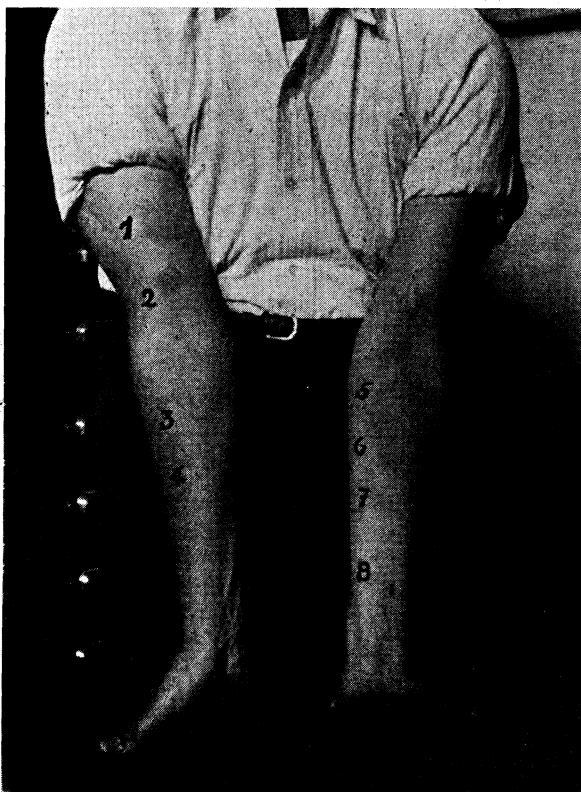


Fig. 6. — Pruebas cutáneas con extractos de *L. caustica*, *L. molleoides* y *L. brasiliensis*.

prurito; 4, no hay reacción; 5 y 6, reacción cada vez mayor, las reacciones correspondientes a estos dos testados han confluído y la vesiculación se extiende en placas separadas hasta 10 centímetros de distancia con respecto al límite del testado, existiendo dolor en la articulación del oído izquierdo.

A los nueve días: todo continúa más o menos como el día 13 (se toma foto) (fig. 6).

A los diez días: se intensificó notablemente la reacción 3 (*L. caustica*).

A los once días (19 de abril): 1, descamación, el eritema ha disminuído; 2 menos descamación y más eritema que en 1; 3 la reacción se sigue intensificando y se ha vuelto muy eritematosa; 4, ligera reacción; 5 y 6, descamación, coloración rojo vinoso.

Posteriormente todas las reacciones regresaron.

Mayo 4 (5 de la tarde). Se hacen sobre antebrazos derecho e izquierdo tres bandas: I, con *L. brasiliensis*; II, con *L. caustica*; III, con *L. molleoides*. Del lado izquierdo estas bandas se superponen parcialmente a la zona que había reactuado anteriormente (5 y 6) pero las nuevas bandas sobrepasan en longitud a la susodicha zona.

Al día siguiente, a las 7 de la mañana comienza intenso prurito en aquellas partes tratadas que se superponen a la reacción del ensayo anterior; la reacción se extiende indiferentemente por las zonas correspondientes a los tres testados, pero tiene un límite preciso dado por el contorno de la placa de reacción producida en la experiencia anterior.

A los cuatro días la reacción se extiende en el brazo izquierdo, también a la zona del testado nuevo no superpuesto a la reacción anterior.

En el antebrazo derecho se producen también reacciones; todas ellas menores que las del izquierdo (incluso menores que las correspondientes a las zonas de no superposición); la reacción a *L. brasiliensis* es en este lado mayor que las otras, siendo la de *L. caustica* mínima.

Desde entonces cada vez que nos sometemos a prueba con extracto de cualquiera de las especies, lo que hacemos con moderación, ya que las reacciones son extraordinariamente molestas, obtenemos reacciones positivas. En todos los casos las zonas de piel que ya han reactuado en una ocasión anterior, se muestran mucho más reactivas que las que no lo han hecho.

Como conclusiones a que nos permite llegar nuestra historia, anotamos las siguientes: 1) es un caso evidente de sensibilización a *Lithraea*. 2) La sensibilización a *L. brasiliensis* y a *L. caustica* se hizo aparentemente en momentos distintos. 3) Los lugares de piel que ya han reactuado en una ocasión anterior a extractos de *Lithraea*, muestran siempre reacciones positivas mucho más intensas al retestado, que aquellas que no lo han hecho (supersensibilización local).

Frecuencia.

El conocimiento vulgar admite que sólo ciertas personas sufren la dermatitis: “los que tienen la sangre mal”; “los que tienen la piel delicada”, etc., etc. En realidad estas parecen más bien tentativas de explicar un hecho tan sorprendente para el vulgo como es el de que, en condiciones de exposición aparentemente idénticas, ataque a unas personas y no a otras.

En la mayoría de los casos la frecuencia está influida por razones de profesión o circunstanciales.

Como profesiones particularmente expuestas se encuentran las de alambrador, leñador, monteador, carbonero, guardabosques, carpintero de ribera (por el frecuente uso que se hace de la madera de *Lithraea* en las pequeñas embarcaciones), carroceros, muebleros, tallador y todas aquellas profesiones en que eventualmente se llega a usar leña de estas plantas (panaderos, planchadoras, cocineras, etc.).

Las posibilidades de contacto son mucho mayores en aquellos lugares en que, como sucede en grandes extensiones de Chile y en escasos lugares del Uruguay, las plantas de *Lithraea* son abundantes y viven en lugares próximos a la habitación del hombre.

Es debido a ello, con toda probabilidad, la frecuencia elevada de los casos de dermatitis en Chile, ya que según observaciones que hemos realizado en nuestros experimentos, la especie propia de aquel país no está dotada de mayor actividad que las presentes en el Uruguay.

En aquel país la abundancia de *Lithraea caustica* es extraordinaria en muchos lugares y la especie vive en las proximidades de diversas ciudades; también es muy usada allí la madera de litre en diversos oficios, todo ello comporta en Chile una facilidad grande para el contacto, aun para personas que no habitan el campo.

En el Uruguay, en cambio, salvo excepciones, el contacto tiene muchas menos probabilidades de hacerse, por no encontrarse esta planta en abundancia, sino en lugares bastante apartados; es por ello una enfermedad bien conocida por los médicos de campaña.

Constituye una excepción en el Uruguay, el Balneario “Piriápolis”, en cuyos alrededores son abundantes los bosquecillos de *L. brasiliensis*; en ese lugar la enfermedad es particularmente frecuente, según testimonio de médicos de la zona.

En este mismo balneario existe un campamento permanente de una institución cultural, que se halla prácticamente dentro de

un bosque de “aruera”, entre cuyos veraneantes la dermatitis ocurre a menudo.

Casuística.

No siendo generalmente la dermatitis por *Lithraea* una enfermedad grave (1) la casuística registrada por la bibliografía es muy pequeña con relación a su frecuencia en los lugares en que existe, esto es debido, en parte, a que muchos enfermos no consultan médico y, en parte, a que el médico de campaña suele no asignarle a los casos de “aruera” mayor interés y por ello, no son motivo de publicaciones.

La casuística publicada hasta ahora es por ello bastante pobre en relación a la frecuencia de la afección.

En Chile, REYES tuvo oportunidad de estudiar detenidamente 20 casos de dermatitis por *L. caustica*. Entre ellos, 19 se produjeron en personas de sexo masculino y uno en persona de sexo femenino (el autor explica esto por las oportunidades de contacto); las profesiones de las personas atacadas eran: obreros agrícolas 3; estudiantes 3; mineros 2; profesores 2; escolares 3; mueblistas 1; periodistas 1; toneleros 1; carpinteros 1; albañiles 1; domésticos 1. En todos los casos en que la profesión no explica el contacto, éste se produjo fuera de su ejercicio (generalmente extrayendo plantas de “litre”).

Los enfermos tenían desde 9 a 43 años, sin que dentro de estos límites se advierta la predominancia de ninguna edad.

En 8 casos se atacó al mismo tiempo la cara (o regiones vecinas) y miembros superiores; en 4 los miembros superiores solamente; en 2 la cara y miembros superiores e inferiores; en 2 la cara, miembros superiores e inferiores y tórax; en 1 la cara y regiones genitales; en 2 la cara, miembros, vientre y genitales.

(1) DANIEL GRANADA⁶⁵, quién a fines del siglo pasado escribiera sobre leyendas y supersticiones del Río de la Plata, registra un caso, posiblemente el único de que se haya hablado en la bibliografía, de muerte por “aruera”; es claro que esa observación carece de la necesaria confirmación para poderse decir que la “aruera” haya sido su verdadera causa.

Dice GRANADA en su pintoresco lenguaje: “Los efluvios de la “aruera” excitan de tal manera la sangre de algunas personas, con solo pasar por debajo de ella y aún con sólo acercársele, que las enferma de un modo alarmante. A unos les pone el cuerpo como si estuviera picado de sarampión. A otros los llena de turgencias, dejándolos como lazarinos.

“Entrales una fuerte comezón, hínchase, dales fiebre y mareo, tómansele de sangre los ojos y núblaseles la vista. Entre los años 1877 y 78 murió un individuo en Catalán (Uruguay), por la acción mórbida de la aruera. Estuvo labrando un palo de aruera, mientras uno de sus peones cortaba otros con el objeto de hacer un galpón en su establecimiento. Enfermó con los síntomas del mal de la aruera, y antes de 3 días dejó de figurar en el número de los vivos”. (Este mismo caso ha sido referido por Von Bassewitz).

En el Brasil, MARIANO DA ROCHA ha estudiado 7 casos de dermatitis espontánea por *L. brasiliensis*.

Cinco de ellos se produjeron por haber trabajado en la confección de coronas con hojas y tallos de *L. brasiliensis*. En esa ocasión de las 30 personas que se ocuparon de la tarea, 5 enfermaron.

De estos 7 casos, 4 correspondieron a personas de sexo femenino y 3 a personas de sexo masculino. La edad de los enfermos osciló de 10 a 63 años. Las partes atacadas fueron: rostro (2 casos); miembros superiores y rostro (3 casos); miembros superiores y miembros inferiores (1 caso); miembros inferiores, superiores y rostro (1 caso).

En la Argentina, algunos autores se han ocupado de la dermatitis por *L. molleoides* sin aportar datos sobre casuística.

En el Uruguay, SOLIS¹⁶⁷ refirió en 1936 un caso de dermatitis por "aruera". No se determinó la especie.

Recientemente (1944) el Dr.

Solís ha tenido oportunidad de estudiar un nuevo caso (fig. 7) cuya historia nos ha cedido para su publicación en este capítulo.

A. S., uruguayo, raza blanca, 21 años, vive y nació en el Dpto. de Treinta y Tres, de profesión guardabosque.

Hace diez días y precedido por sensación de ardor y calor intensos, le sobrevino una enorme tumefacción de la cara, dorso de ambas manos, y

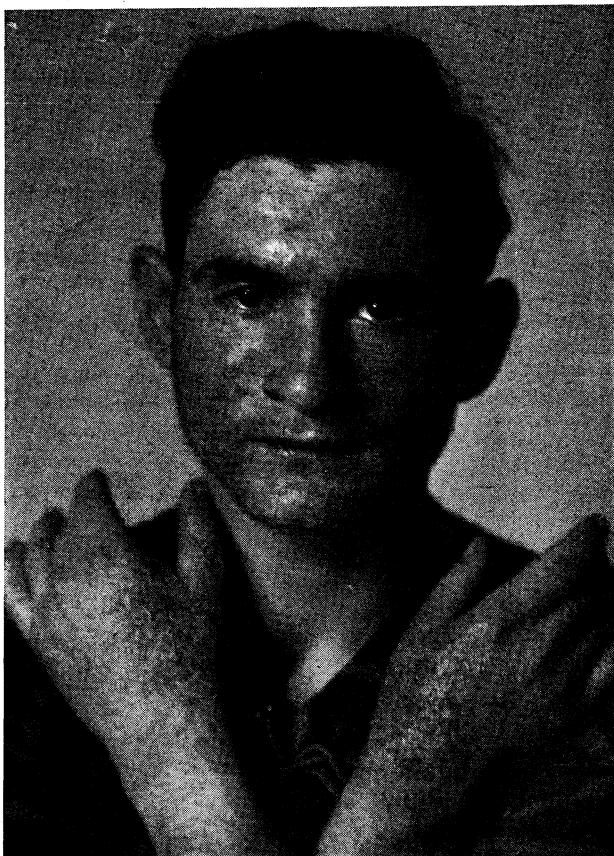


Fig. 7. — Dermatitis. por "aruera".

antebrazos. La tumefacción se hace muy marcada, particularmente en el tejido laxo peri-orbitario, hasta dificultarle la visión por obstáculo mecánico. Este edema fué prontamente seguido de la aparición de numerosas vesículas y bulas a contenido claro que al romperse dieron salida a abundante exudación. En este estado es visto por un médico que indica tratamiento local (lavado SO_4Cu al 1‰ y pasta al sulfatiazol).

Cuando es visto por el Dr. Solís (a los nueve días del comienzo) muchos de los fenómenos descritos han cedido notablemente, sobre todo la tumefacción de los párpados, pero las regiones mencionadas presentan marcado edema, con exudación serosa en el rostro y pabellones auriculares que se presentan con una infiltración congestiva, indurada, dolorosa a los movimientos, con fisuras de los pliegues retroauriculares.

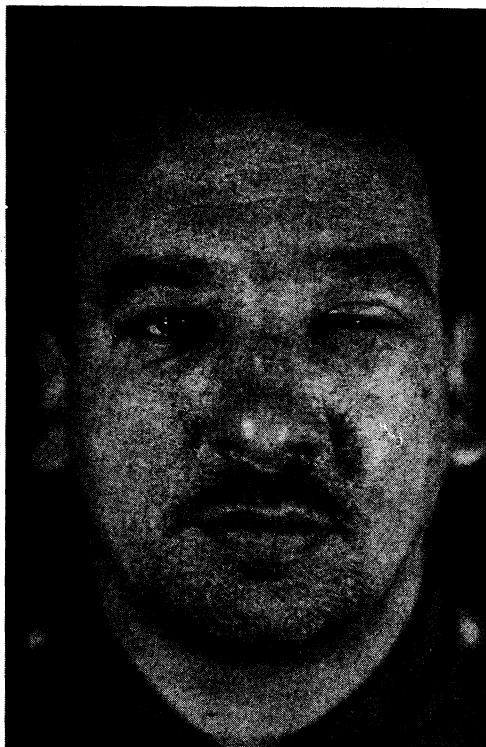


Fig 8. — Dermatitis por "aruera". Forma edematosa.

Este estado costroso de la cara es menos marcado en dorso de manos y antebrazos donde aun subsisten numerosos elementos ampollosos. Como fenómenos subjetivos ardor y dolor, ya en franca disminución comparativamente al cuadro inicial.

Acompaña a esto discreta cefalalgia

El resto del examen tegumentario y mucoso, normal.

Pulso 78; con reflejo óculo-cardíaco descendiendo hasta 64. P. M. 11 pm. 7 al Vaquez.

Estado general bueno; físicamente bien constituido; sin antecedentes patológicos dignos

de mención; conviene destacar una difteria sufrida a los 5 años de edad tratada con suero antidiftérico que le produjo intensa reacción sérica, siendo éste el único antecedente de enfermedad alérgica.

Los exámenes hematológicos, practicados 9 días después de comenzado el cuadro, dieron los siguientes resultados: glóbulos rojos 5.150.000; no se observaron formas anormales. Glóbulos blancos 25.000; polinucleares neutrófilos 83 %, polinucleares eosinófilos 2, basófilos 0, linfocitos 14 %, monocitos 1.

Tiempo de coagulación (en tubo): 3' 10".

El examen citológico de la serosidad de una vesícula de la mano mostró 70 % de linfocitos, no observándose células eosinófilas.

Todo el cuadro se presentó siguiendo a la exposición en la vecindad de una pila de troncos de "aruera".

En el caso que se describe a continuación (Figs. 8 y 9), estudiado por el Dr. Graña, el edema casi puro fué el elemento dominante en el cuadro:

M. S. P., 31 años. Uruguayo. Tallador.

Hace tres días (9 de julio), después de haber estado tallando madera de "aruera" con la que manipulaba desde hacía una semana, se acostó a dormir la siesta habiéndose secado antes con una toalla húmeda en la que había caído polvo de la madera tallada; al levantarse tres horas después nota edema sobre todo el lado izquierdo de la cara, que es particularmente acentuado sobre los párpados y sobre la nariz; también hay edema notable del pene.

Al día siguiente comienza de nuevo su trabajo, después de haber mejorado algo durante la noche. El día 11 por la mañana, el enfermo nota que el edema aumenta nuevamente,

este edema se acompaña de intenso prurito, especialmente en la región retroauricular, que se hace más molesto por la noche.

El día 13 es visto por el Dr. Graña, quien advierte tumefacción edematosa de la hemicara izquierda que toma sobre todo los párpados superior e inferior y la región geniana (fig. 8), se trata de un edema blando, pero que no deja impresión del dedo, ligeramente caliente e indoloro. Hay lesiones de tipo eczematoso que se abren y descaman, en la parte posterior del lóbulo de la oreja y partes adyacentes. No hay adenopatías.

En el pene se encuentra una enorme tumefacción, localizada sobre todo en el prepucio (fig. 9); este edema tiene las mismas características que el que se encuentra en la cara.



Fig. 9. — Dermatitis por "aruera". Edema de los genitales.

El enfermo nació y pasó su juventud en Colonia Suiza. Como antecedentes registra "septicemia" no bien diagnosticada; no tiene antecedentes alérgicos personales ni familiares.

El examen hematológico dió los resultados que se detallan a continuación: 12 de julio: Hemoglobina 97 %. Glóbulos rojos 5.060.000. Valor globular 0,97; leucocitos 10.600; neutrófilos 58 % (bast. 4 %); eosinófilos, 7 %; basófilos, 1 %; monocitos, 4 %; linfocitos, 30 %.

Valor de sedimentación de los glóbulos rojos 8 mm. Urea 0,42 ‰.

19 de julio. — Hemoglobina 110 %. Glób. rojos 5.480.000. Valor globular 1,01.

Leucocitos. 6.600; neutrófilos, 40 % (3 % bast.), eosinófilos, 6 %; basófilos, 1 %; monocitos, 6 %; linfocitos, 74 %.

Caída 4 mm. Anisocitosis moderada.

El caso siguiente, estudiado por uno de nosotros (P. P. R.) es también una forma fundamentalmente edematosa (Fig. 10).

N. N., 17 años, sexo femenino. — El treinta de marzo a las 5 de la mañana asciende al "Cerro del Toro" (Piriápolis, Depto. de Maldonado), con pantalones de montar y brazos descubiertos. Regresó a las 8 de la mañana por un camino en que no había "aruera". No tomó precauciones especiales a pesar de que 7 años atrás se atacó la cara en los sitios sobre los cuales se frotó intencionalmente con las manos fuertemente impregnadas de "aruera" (y que fué la primera oportunidad en que sintió molestias por esta planta), también se había atacado después de este primer accidente, varios años sucesivos, moderadamente, siempre con ocasión de sus viajes al "Cerro del Toro" (1).

A la noche comenzó a sentir molestias (no bien definidas) en la cara, y, después, prurito que le obligaba a frotarse y a rascarse. Al día siguiente, antes de las treinta horas de la exposición, amaneció con la "aruera": Tumefacción de la cara, de los párpados del lado izquierdo, que se acompañan de gran intensificación del prurito.

La molestia se siguió intensificando ese día y el siguiente y se mantuvo intensa el tercero y cuarto.

Transcurridas ya cien horas de la exposición, es vista por uno de nosotros (P. P. R.): la enferma presenta tumefacción de la cara, estando los rasgos faciales muy desdibujados; la piel es áspera, no presentando su plegabilidad y flexibilidad normales; el prurito aunque intermitente, es intenso, existen también otras molestias subjetivas atribuibles al estado de estiramiento de la piel. En los puños y zona antero-interna de los antebrazos hay apenas algunas lesiones mínimas, diseminadas, que no ocasionan casi prurito.

Los párpados están muy tumefactos, especialmente del lado izquierdo, dificultando la lectura

(1) Su niñez transcurrió en el departamento de Soriano, en un lugar donde la "aruera" existe, pero nunca se afectó entonces.

Este caso podría caracterizarse como forma facial y edematosa (por el neto predominio del edema sobre las otras alteraciones cutáneas).

La enferma es asmática desde hace algunos años, con ataques predominantemente nocturnos, de intensidad variable, en general moderados, que no tienen carácter estacional neto (1). El ataque más intenso de asma lo tuvo 9 días antes de iniciarse el presente episodio de "aruera".

La presión arterial es 102/60 mm. Pulso 59 con cierta arritmia respiratoria; reflejo óculo cardíaco negativo, que, repetido, da respuesta igualmente negativa. Tiempo de sangría: 2'. El tiempo de coagulación en tubo es 6'. La concentración de histamina en plasma: indosificable (menor de 1 γ por 100 cm.³). La histamina en sangre total no se dosificó por pérdida de la muestra.

El recuento de glóbulos arrojó los siguientes resultados: glóbulos rojos 4.800.000; glóbulos blancos 8.400, basófilos 1 %, eosinófilos 15,5 %, núcleo en bastón 3%, segmentados 44,5 %, linfocitos 32 %, monocitos 4 %, plaquetas 250 por mil.

Hemoglobina 104 %, valor globular 1,08. Proteínas plasmáticas 72 gramos por mil. Hematocrito 45 %.

El quinto día (en que fué tomada la foto de la fig. 10) se hizo una aplicación, sobre una escarificación lineal, de una solución de extracto acetónico de resina de *Lithraea brasiliensis* en solución salina isotónica tamponada, a la concentración de 1/3000, con una pequeña cantidad de acetona para disolver. A la hora, se hizo una intradérmica con un centésimo de centímetro cúbico de la misma solución. El resultado de estas dos pruebas no fué, desde un punto de vista diagnóstico, característico.

El séptimo día, se realizaron dos inoculaciones intradérmicas en la forma ya mencionada. La cara se encuentra casi normal desde el punto de vista objetivo, pero subsisten todavía algunos accesos moderados de prurito.



Fig. 10. -- Dermatitis por "aruera".

(1) Presenta reacciones intradérmicas positivas a 5 de los 6 extractos de polvo de habitación a los cuales la sensibilidad fué investigada; existen además reacciones positivas a *Aspergillus fumigatus*, a polen de *Ulmus* sp. y de *Cupressus* sp. Nada de particular con respecto a los alimentos.

El décimo día se practica una prueba epicutánea cubierta, con la ya mencionada concentración del principio activo (1 en 3000), que mostró, después de las 24 horas, el comienzo de una reacción positiva que a las 48 es netamente positiva, pudiéndose ver en ella numerosas vesículas de tamaño minúsculo sobre una zona de ligero eritema; la reacción se acompaña de prurito que sobreviene por accesos (unas 10 veces por día), este prurito duró más de cinco días.

Durante estos días y los subsiguientes siente todavía a veces, prurito moderado en los antebrazos y un ligero ardor en la cara cuando transpira al hacer ejercicio.

Todo el cuadro cutáneo regresa luego quedando durante algunas semanas una ligera pigmentación de las regiones suprahioideas, que va disminuyendo poco a poco.

Durante todo el desarrollo de este proceso las molestias asmáticas fueron muy moderadas.

Como tratamiento, además del intento de carácter específico ya citado, se hizo el tratamiento local y sintomático de acuerdo a las indicaciones de página 628.

En los demás miembros de la familia las pruebas epicutáneas con extracto de *Lithraea brasiliensis*, no mostraron reacciones positivas.

Posteriormente la paciente fué testada con un extracto de *Toxicodendron radicans* (Anacardiácea que no se encuentra en el Uruguay), mostrando también una reacción intensamente positiva.

5) OTRAS ANACARDIÁCEAS AMERICANAS DE ACCIÓN PATÓGENA

Se han descrito dermatitis de contacto ocasionadas por especies pertenecientes a los géneros *Comocladia*, *Schinopsis* y *Schinus*.

Diversas especies del género *Comocladia* (llamadas "guao" por el vulgo) han sido mencionadas por PARDO-CASTELLO¹²⁰ como causantes de dermatitis en América tropical; el cuadro clínico es muy semejante al ocasionado por las especies de los géneros *Lithraea* y *Rhus*.

La dermatitis por *Schinopsis lorentzii*, llamada "páaj", (1) "mal de quebracho", "aire de quebracho" o simplemente "quebracho" por los habitantes del Norte argentino, ha sido estudiada por DI LULLO²⁰. Según este autor, se caracteriza por erupción máculo-papulosa, a veces flictenular o vesicular, con intenso prurito generalizado. Clínicamente, comienza a las pocas horas de haberse realizado la exposición (entre 3 y 24 horas por lo común) por manchas pruriginosas que se van extendiendo y que se acompañan de malestar; con frecuencia se observan fenómenos generales (fiebre ligera, insomnio, cefalalgia, malestar indefinido, anorexia, laxitud). Puede observarse prurito intenso de los genitales externos.

(1) Término quechua que significa ponzoña o veneno. (22)

Algunos individuos pueden exponerse al contacto con *Schinopsis lorentzii* sin contraer la enfermedad; los sujetos sensibles se afectan algunas veces, según el autor mencionado, por simple aproximación al árbol (descansar a su sombra, etc.).

Soluciones del extracto alcohólico o la tintura de hojas frescas producen, aplicadas sobre la piel de los sujetos sensibles, erupciones máculo-papulosas con intenso prurito, con o sin vesículas o flictenas; tales preparados no presentaban acción sobre la piel de la oreja del conejo, ni sobre el ojo de caballo, cabra, conejo o paloma.

Mariano da Rocha se refiere a la llamativa frecuencia en el Brasil de la dermatitis por *Schinus molle* ("anacahuita"), esta dermatitis presenta caracteres muy semejantes a los de la producida por *Lithraea*.

6) ESPECIFICIDAD DE LA SENSIBILIZACIÓN A ANACARDIÁCEAS

La sensibilización a las Anacardiáceas no se establece simultáneamente para todos los géneros y especies de esta familia, pero existen evidentes relaciones inmunológicas entre las especies de un mismo género y aun entre grupos de géneros.

La estrecha semejanza entre *Lithraea brasiliensis* y *L. caustica* se evidencia por la siguiente historia:

S. S., sexo femenino, 27 años, chilena, nacida en Santiago.

Cuando tenía aproximadamente 10 años, después de una excursión a la cordillera (Cajón del Maipo), estuvo intensamente atacada de "litre", recuerda que debió guardar cama durante dos días y que, después de levantada, continuó con tumefacción de la cara durante más de una semana.

En abril de 1945 (a 17 años del accidente) y sin haber salido nunca anteriormente de Chile (1), viajó a Montevideo, donde amablemente se sometió a la investigación de su posible sensibilidad a especies no chilenas de *Lithraea*.

Se le hizo primeramente prueba epicutánea con extracto acetónico de hojas de *L. brasiliensis* en cara anterior, tercio superior, de brazo derecho, usándose extracto diluido (3,5 por mil de sust. sólida); como pasadas 24 horas no se observa reacción positiva, se hace otra prueba epicutánea, empleando esta vez extracto más concentrado (35 por mil de sust. sólida), en cara anterior, tercio superior de brazo izquierdo.

A las 72 horas aparece intensa reacción que se caracteriza por eritema, vesiculación y prurito intermitente; las lesiones tardan más de diez días en regresar. Como complicación consecutiva probablemente al transporte de sustancia activa por los dedos, se presentó al quinto día un edema bípalebral, fugaz, del lado derecho.

(1) Puede por lo tanto descartarse la posibilidad de contactos con especies de *Lithraea* otras que *L. caustica*.

Esta historia muestra evidente relación inmunológica entre *L. caustica* y *L. brasiliensis*. La historia de la sensibilización de uno de nosotros (pág. 646) a estas especies parecería mostrar sin embargo que no existe identidad absoluta entre ambas.

Las relaciones entre especies de géneros distintos, muestran diferencias según los géneros considerados: MARIANO DE ROCHA⁹⁹ señala que la sensibilidad a *L. brasiliensis* se presenta independientemente de la sensibilidad a *Schinus molle*, existiendo personas sensibles exclusivamente a una u otra de estas especies.

Por el contrario, las relaciones entre los géneros *Toxicodendron* y *Lithraea* parecen ser estrechas: SHELMIRE, (Cit. por OLIVEIRA LIMA¹¹⁸), practicando pruebas epicutáneas con extractos de *Lithraea*, en norteamericanos sensibles a especies del género *Toxicodendron*, observó reacciones invariablemente positivas. En nuestro medio, el testado con extracto de *Toxicodendron radicans* en personas sensibles a *Lithraea*, ha dado también siempre reacciones positivas, siendo la reactividad para uno y otro extracto completamente paralela en su negatividad o positividad en los cien casos que hemos estudiado a este respecto.

Estos hechos han de explicarse por semejanzas de constitución química de los principios activos correspondientes a ambos géneros (pág. 635).

IV) Otros tipos de dermatitis fitogénica

1) DERMATITIS POLÍNICA

Diversos autores (14; 15; 60; 61; 68; 76; 109; 137; 182) han demostrado la existencia de dermatitis provocada por el contacto directo de la piel con pólenes. El cuadro clínico común consiste en una erupción pápulo-vesicular prurígena de las zonas expuestas. La sintomatología es estacional, correspondiendo al período de floración de la planta en causa. A diferencia de lo que sucede en el coriza y en el asma polínico, la actividad alérgica, en estos casos, reside en la fracción oleosa del polen.

Para explorar la sensibilidad debe recurrirse a la prueba de parche con el polen o con un extracto que contenga la fracción oleosa, pues la prueba intradérmica carece prácticamente de valor para el diagnóstico.

2) MALEZAS (1)

Son numerosas las “malezas” capaces de provocar dermatitis por contacto (12; 16; 17; 122; 136; 157; 165; 180); es escasa en general su capacidad sensibilizante, presentándose lo más a menudo con los caracteres de una dermatitis de origen ocupacional.

Esta dermatitis presenta algunas particularidades que fueron señaladas antes (pág. 620).

3. FLORES

Diversas plantas de jardín (19; 101; 127; 191) pueden producir dermatitis por contacto de sus flores o de otras partes de la planta que, en algunos casos excepcionales, han ocasionado lesiones de extrema gravedad. Las personas afectadas son casi siempre floristas o floricultores.

4. MADERAS

Hemos visto a propósito de las Anacardiáceas que las maderas de estas plantas son a menudo el agente responsable de dermatitis. Fuera de esta familia muchas especies cuyas maderas son frecuentemente utilizadas en los distintos países y con diversos fines, se han mostrado capaces también de provocar dermatitis (1; 42; 53; 87; 93; 97; 115; 128; 143; 148; 171; 173).

En algunos casos el material responsable de la dermatitis ha sido el polvo de las maderas o el aserrín.

5. PASTOS

La “dermatitis striata pratensis” (“dermite des prés”, dermatitis pratense) mencionada frecuentemente en trabajos europeos, ha sido especialmente analizada en años recientes por OPPENHEIM¹¹⁹. El cuadro clínico es muy particular^{26; 67}.

(1) Con respecto al significado que damos aquí al término “malezas”, véase la pág. 349.

6. DERMATITIS POR FOTOSENSIBILIZACIÓN ("Fitofotodermatitis de Klaber"⁸⁵)

Es producida por algunas plantas pertenecientes a diversas familias⁸² más especialmente a la de las Rutáceas (1).

En el cuadro clínico de la fitofotodermatitis se destacan tres caracteres salientes, que la distinguen de la producida por *Rhus* y *Lithraea*: 1) la tendencia a la formación, en corto plazo, de gruesas vesículas; 2º) la falta de prurito y otras molestias subjetivas; 3) la tendencia a dejar como secuela persistente una pigmentación oscura marcada.

KUSKE⁸⁶ ha planteado la posibilidad de que en el proceso de fotosensibilización existe una cierta unidad en lo que se refiere al agente causal de la fitofotodermatitis; admite dicho autor que hay base para atribuir la acción a la actividad fotocátlica de las furocumarinas.

7. DERMATITIS POR MANIPULACIÓN DE ALIMENTOS VEGETALES

Se ha descrito (³; ¹⁴⁷) la aparición relativamente frecuente de este tipo de dermatitis, sobre todo en los obreros de fábricas en que se realiza envasado u otras diversas formas de industrialización de los alimentos (espárragos, zanahorias, apio, lechuga, limón, tomate, canela).

En la investigación de las causas de esta dermatitis debe tenerse en cuenta la posibilidad de que el verdadero agente etiológico no sea un componente natural del alimento que se manipula, sino alguna sustancia agregada artificialmente al mismo, con fines diversos, (coloración de las frutas¹⁸⁵, etc.).

(1) Como especies pertenecientes a esta familia y capaces de producir fitofotodermatitis se han citado: *Citrus bergamia* ("bergamota") (⁴⁵), *Ruta graveolens* ("ruda") (⁸⁶), *Dictamnus albus* ("gas plant") (²⁷).

Sumario

Numerosas especies vegetales son capaces de producir dermatitis alérgicas por contacto; entre ellas se destacan muy especialmente algunas especies del género *Primula* y diversos géneros y especies de la familia de las Anacardiáceas.

Entre las Anacardiáceas son muy importantes a este respecto en América los géneros *Toxicodendron* y *Rhus* (en América del Norte) y *Lithraea* (en el sur de Sudamérica).

Las especies del género *Lithraea* ("litre" - "arueras") causan frecuentemente dermatitis en Argentina, Brasil, Chile y Uruguay.

Interesa también al médico el conocimiento de dermatitis alérgicas producidas por otras plantas o partes de plantas (dermatitis por polen, por "malezas", por "flores", por maderas, etc.).

BIBLIOGRAFÍA

- 1) ALEMANY (R.); CASIELLS (A.). — Dermatitis necrótica debida a *Populus nigra*, revelada por acción de la luz solar, caso. — Rev. Clínica Esp., **4**, 353-356, 1942.
- 2) ALLEN (P. H.). — Poisonous and injurious plants of Panama. The Am. J. of Trop. Med. (supp.) **23**, 3-76, 1943.
- 3) ANDERSON (J. M.). — Dermatitis from grapes. Arch. of Dermat. and Syph. **31**, 658-660, 1935.
- 4) BAILEY (L. H.). — The standard Cyclopedia of horticulture. The McMillan Co New York, 1943.
- 5) BAIRD (P. C.) (Jr.). Medical progress; etiology and treatment of urticaria. Diagnosis, prevention and treatment of Poison-ivy dermatitis. New England J. of Med. **224**, 649-658, 1941.
- 6) BASSEWITZ (E.). — Die Südbrazilianische Aroeira Krankheit. Arch. f. Schiffs und Tropen. Hyg. **32**, 494-500, 1928.
- 7) BERTRAND (G.); BROOKS (G.). — Sur la formule de constitution du laccol. C. R. de l'Ac. des Sciences. **195**, 405-408, 1932.
- 8) BLANK (J. M.); COCA (A. F.). — Study of prophylactic action of extract of poison-ivy The J. of All. **7**, 552-555, 1936.
- 9) BLOCCH (B.). — The rôle of idiosyncrasy and allergy in dermatology. Arch. of Dermat and Syph. **19**, 175-197, 1929.
- 10) BLOCH (E.); STEINER-WOURLISCH (A.). — Die willkuerliche Erzeugung der Primelüberempfindlichkeit beim Menschen und ihre Bedeutung für das Idiosynkrasie-problem. Arch. für Dermat. u. Syph. **152**, 283-303, 1926.
- 11) BLOCH (B.); STEINER-WOURLISCH (A.). — Die sensibilisierung des Meerschweinchens gegen Primeln. Arch. f. Dermat. u. S **162**, 349-378, 1930.

- 12) BRIER (A. J.). — Contact dermatitis from thurowort (*Eupatorium altissimum*). The J. of All **11**, 402-406, 1940.
- 13) BROWN (A.); BROWN (F. R.) — Mango dermatitis. The J. of All, **12**, 310-311, 1941.
- 14) BROWN (A.); MILFORD (E. L.); COCA (A. F.). — Studies in contact dermatitis. I. The nature and etiology of pollen dermatitis. (Preliminary report). The J of Immunol. **20**, 393, 1931.
- 15) BROWN (A.); MILFORD (E. L.); COCA (A. F.). — Studies in contact dermatitis. I. The nature and etiology of Pollen dermatitis. The J. of All **2**, 301-309, 1931.
- 16) BRUNSTING (L. A.). BAILEY (R. J.). — Ragweed (contact) dermatitis produced experimentally in the guinea pig. The J. of All. **6**, 547-550, 1935.
- 17) BRUNSTING (L. A.); WILLIAMS (D. H.). — Ragweed (contact) dermatitis observations in 48 cases and report of unsuccessful attempts at desensitization by injection of specific oils. J.A.M.A., **106**, 1533-1535, 1936.
- 18) CABRERA (A.). — Revisión de las Anacardiáceas austro-americanas. Rev. del Museo de la Plata (nueva serie), **2**, 3-64, 1938.
- 19) CAULFEILD (A. H. W.). — Report of the investigation and successful treatment (preventive) of dermatitis resulting from the handling of tulip bulbs. The J. of All. **8**, 181-184, 1937.
- 20) CAULFEILD (A. H. W.). — Prevention of poison ivy by injection of rholigen (*Rhus Tox. oleo antigen*). Canad. M. A. J., **37**, 18-23, 1937.
- 21) CLARKE (J. R.); HANNA (C. M.). — The treatment of *Rhus* poisoning by alcoholic extracts in a small group controlled by preliminary patch test. The J. of All. **13**, 599-605, 1942 (con discusión).
- 22) COCA (A. F.). — Studies in specific hypersensitiveness. VII. The age incidence of serum disease and of dermatitis venenata as compared with that of the natural allergies. The J. of Immunol. **7**, 193-199, 1922.
- 23) COCA (A. F.). — Principle of diagnosis and treatment of allergic diseases. J.A.M.A. **97**, 1201-1203, 1931.
- 24) COCA (A. F.); GROOVE (E. F.). — Studies in hypersensitiveness. XIII. A Study of the atopic reagins. The J. of Immunol. **10**, 445-464, 1925.
- 25) CORSON (E. F.). — The value of the toxin of *Rhus toxicodendron* and *Rhus venenata*. J.A.M.A., **81**, 59, 1923.
- 26) CORSON (E. F.). — Meadow grass dermatitis (dermatitis bullosa striata pratensis). Arch. of Derm. and Syph. **32**, 616-621, 1935.
- 27) CUMMER (C. L.); DEXTER (R.). — Dermatitis caused by *Dictamnus albus* (gas plant). an example of photosensitization. J.A.M.A., **109**, 495-497, 1937.
- 28) CHEBATAROFF (J.). — Distribucion de las Anacardiáceas del Uruguay. Rev. Sudam. de Botán. **5**, 37-39, 1937.
- 29) DEIBERT (O.); MENGER (E. F.); WIGGLESWORTH (A. M.). — Specific hipersensitiveness; relative susceptibility of American Indian race and white race to poison ivy. The J. of Immunol. **8**, 287-289, 1923.
- 30) DI LULLO (E.). — "El Paaj." Dermitis provocada por el quebracho colorado (*Schinopsis Lorentzii*). Rev. de la Soc. Arg. de Biol. **4**, 152-155, 1928.
- 31) DOMINGUEZ (J. A.). — La patología y la materia médica de la región chaqueña (Chaco y Formosa). Conf. pronunciada en la Ac. Nac. de Med. de B. Aires.
- 32) DOMINGUEZ (J. A.). — Contribuciones a la materia médica argentina. Talleres J. Peuser. Ltda. Bs. Aires, 1928.
- 33) DOMINGUEZ (J. A.). — La medicina americana prehispánica. Soc. Argent. de Patol. Reg. del Norte. N° 104, 804-815, 1931.
- 34) ELLIS (F. A.). — Appraisal of present status of prophylaxis against poison-ivy. The J. of All. **14**, 557-563, 1943.
- 35) ENGMAN (M. F., Jr.); MOORE (M.); KILE (R. L.). — Contact dermatitis; preliminary investigation. South. Med. J. **28**, 442-444, 1935.
- 36) ESPACH. — Bull. et Mém. de la Soc. Méd. d. Hôp. de Par. **51**: 185, 1927.
- 37) FEINBERG (S. M.). — Allergy in practice. The Year Book Publishers Inc. Chicago, 1944.
- 38) FERNANDEZ DE OVIEDO (G.). — Historia general y natural de las Indias, islas y tierra firme del Mar Océano, Sevilla, año 1535, (cit. en PARDO-CASTELLO (V.), ¹²¹).
- 39) FLANDIN (CH.); RABEAU (H.); UKRAINCZYK (F.). — Dermite bulleuse d'origine professionnelle par laque indochinoise. Bull. de la Soc. Fr. de Dermat. et Syph., **49**, 892-897, 1939.
- 40) FOERSTER (O. H.). — Primula dermatitis. J.A.M. A. **55**, 642, 1910
- 41) FORD (W. W.). — Plant poisons and their antibodies, Centralblatt f. Bakter. Parasit und Infekt. Krankh. **58**, 129-161, 193-222, 1913.
- 42) FOX (E. C.). — Mesquite wood dermatitis. Arch. Derm. and Syph. **44**, 1098-1100, 1941.

- 43) GAY (C.). — *Historia física y política de Chile.* (Botánica; Tomo II), Imp. Fain et Thunot, París, 1846, pp. 43-54.
- 44) GUNNER (V.); BONNEVIE (P.). — Eczematous eruptions produced by leaves of trees and bushes. *Arch. Dermat. and Syph.* **37**, 583-589, 1933.
- 45) GIRAudeau (), ACQUAVIVA (). — A propos de l'action photosensibilisatrice de l'essence de bergamote sur la peau normale. *Bull. de la Soc. Fr. de Dermat. et de Syph.* **41**, 973-977, 1934.
- 46) GISVOLD (O.). — The effect of some absorbents, precipitants and oxidants upon the resin of *Rhus toxicodendron*. *J. Am. pharm. A.* **30**, 17-18, 1941.
- 47) GOLD (H.); MASUCCI (P.). — Prophylactic oral therapy against poison ivy. *The J. of All.* **13**, 157-165, 1942.
- 47 bis) GOLD (H.); MASUCCI (P.). — Prophylactic oral therapy against poison-ivy. *The J. of All.* **13**, 606-610, 1942.9
- 48) GOLDMAN (L.). — Oral prophylaxis for poison ivy dermatitis in children. *Am. J. Dis. of the Childr.* **64**, 241-247, 1942.
- 49) GOLDMAN (L.); GOLDMAN (B.). — Contact testing of the bucal mucous membrane for stomatitis venenata. *Arch. of Dermat. and Syph.* **50**, 79-84, 1944.
- 50) GOLDSMITH (N. R.). — Dermatitis from *Semecarpus anacardium* (bilateral or marking nut) spread by contaminated mail. *J. A. M. A.*, **123**, 27-27, 1943.
- 51) GONZALEZ (M.), LOMBARDO (A.), VALLARINO (A. J.). — Plantas de la medicina vulgar del Uruguay. Talleres Gráficos Cerrito 580, Montevideo.
- 52) GOODMAN (J.); SULZBERGER (M. B.). — Allergy in dermatology. A critical review of recent contributions. *The J. of All.* **11**, 407-426, 1940.
- 53) GOUGEROT (H.); BLAMOUTIER (). — Dermite eczémateuse professionnelle due à la poudre de pihssandre; anaphylaxie, choc hémoclasique par application externe. Désensibilization par voie épidermique. *Bull. et Mem. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, **46**, 739, 1922.
- 54) GOUGEROT (H.); BURNIER. — Dermatitis bulleuse (maladie d'Oppenheim), localisée aux avant bras. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.* 1688-1689. 1937.
- 55) GRANADA (D. D.). — Reseña histórico-descriptiva de antiguas y modernas supersticiones del Río de la Plata. Barreiro y Ramos. Montevideo, 1896.
- 56) GREENBERG (S.); MALLOZZI (E. D.). — Experiments in poison ivy sensitivity. Effects of specific injections on the level of sensitivity to quantitative patch tests and on clinical susceptibility. *Arch. of Derm. and Syphil.* **42**, 290-301, 1940.
- 57) GROLNICK (M.). — Studies in contact dermatitis. III. Active sensitization induced with *Krameria*. *The J. of All.* **9**, 393-394, 1938 (abstract).
- 58) GUNCKEL (H.). — Algunas observaciones sobre la histología del litre. *Rev. Chilena de Hist. Natural*, **27**, 64-71, 1924.
- 59) HAGER. — Tratado de farmacia práctica. Ed. Labor. S. A., 1942.
- 60) HAND (E. A.). — Contact dermatitis due to capeweed. *Arch. of Dermat. and Syph* **49**, 331-332, 1944.
- 61) HANNAH (L.). — Ragweed dermatitis a new treatment with preliminary report of a case. *J.A.M.A.*, **72**, 853-854, 1919.
- 62) HARKAVY (J.). — En discusión de KEENEY. — *The J. of All.*, **12**, 600-601, 1941.
- 63) HEINBECKER (P.). — The susceptibility of Eskimos to an extract from *Toxicodendron Radicans* (L.). *The J. of Immunol.*, **15**, 365-367, 1928.
- 64) HELMKE (R.). — Ueber die willkürliche Erzeugung der Primel-empfindlichkeit an Haut und Schleimhaut. *Med. Klin.* **2**, 1303, 1937.
- 65) HERRERA R. (J. D.). — Ecxemas causados por la Litrea venenosa (Litre). *Rev. Méd. de Chile* **6** (3), 109-111, 1877.
- 66) HILL (G. A.); MATTACOTTI (V.); GRAHAM (W. D.). — The toxic principle of poison ivy. *J. of the Am. Chem. Soc.* **56**, 2736-2738, 1934.
- 67) HIRSCHBERGER (A.); FUCHS (H.). — Ueber die Ursache und die voraussetzungen zur Entstehung der Wiessendermatites. *Munich. Med. Woch.* **83**, 1965-1969, 1936.
- 68) HODARA (M.); BEHDJET (H.); SUREYA (). — *Dermat. Wochen.* **76**, 209, 1923.
- 69) HOEHNE (F. C.). — Plantas e substâncias vegetais tóxicas e medicinais "Graphicars", São Paulo - Rio, 1939.
- 70) "HORTICULTURE". — The country's worst nuisance plant. *Horticulture*, **12**, 281, 1944.
- 71) HOWELL (J. B.). — Evaluation of measures for prevention of ivy dermatitis. *Arch. of Derm. and Syph.* **48**, 373-378, 1943.
- 72) HOWELL (J. B.). — Solubility of the dermatitis producing fraction of Poison-ivy. *Arch. of Derm. and Syph.* **44**, 665-666, 1941.

- 73) "J.A.M.A." — Desensitization in sensitivity to plants. J.A.M.A., **100**, 840-840, 1933.
- 74) JAUSION (H.); JACOWSKI (F.). — Recherches expérimentales sur la dermatite bulleuse d'Oppenheim. Bull. de la Soc. F. de Derm. et Syph., **43**, 1674-1684, 1936.
- 75) JIMENEZ DIAZ (C.). — Un caso de dermatitis eritemato-vesiculosa por sensibilización a la primula. Rev. Clín. Españ. **9**, 117-119, 1943.
- 76) JORDON (J. W.); CAMPBELL (P. C.); OSBORNE (E. D.). — Ragweed dermatitis among workers in the flour and grain industries. Arch. of Derm. and Syph. **46**, 721-724, 1942.
- 77) KARRER (P.). — Chem. Abst. **22**, 2784-1928 .
- 78) KEENEY (E. L.). — Studies on hipersensitivity in the human to the poison-ivy plant. Bull. Johns Hopk. Hosp. **68**, 416-417, 1941.
- 79) KEENEY (E. L.). — Hypersensitivity to poison-ivy plant (colored motion pictures). The J. of All. **12**, 599-601, 1941.
- 80) KEENEY (E. L.). — Studies in human hypersensitivity to poison ivy. J. South. M. A. **35**, 408-410, 1942.
- 81) KEIL (H.). — The value of the patch test in poison-ivy dermatitis, with consideration of group reactions between Rhus extract and turpentine, pyrethrum, ragweed oil and 3-geranyl catechol. The J. All. **15**, 259-270, 1944.
- 82) KITCHEVATZ (M.). — Etiology et pathogénèse de la dermatite des figues. Bull. de la Soc. F. de Derm. et Syph. **41**, 1751-1759, 1934.
- 83) KLABER (R.). — Phytophoto-dermatitis. Brit. J. of Derm. **54**, 193-211, 1942.
- 84) KNOWLES (F. C.); DECKER (H. B.); PRATT (A. G.); CLARKE (J. A.). Susceptibility of allergic and non allergic persons to Rhus toxicodendron. Arch. of Dermat. and Syph., **38**, 773-779, 1938.
- 85) KRAUSE (G. L.); WEIDMAN (F. D.). — Ivy poisoning. Preventive treatment with special reference to the element of individual susceptibility. J.A.M.A. **84**, 1996-1999, 1925.
- 86) KUSKE (H.). — Experimentelle Untersuchungen zur Photosensibilisierung der Haut durch pflanzliche Wirkstoffe I: Lichtsensibilisierung durch Furocumarine als Ursache verschiedener phytogener Dermatosen. Arch. f. Dermat. u. Syph. **178**, 112-123, 1938.
- 87) LAGRANGE (H.). — Conjonctivite d'origine anaphylactique. Pres. Med. **31**, 112-113, 1923.
- 88) LANDSTEINER (K.); CHASE (M. W.). — Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. VI. Experiments on the sensitization of guinea pigs to poison ivy. The J. of Exper. Med. **69**, 767-784, 1939.
- 89) LANDSTEINER (K.); DI SOMMA (A. A.). — Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. V. Sensitization to diazomethane and mustard oil. The J. of Exp. Med. **68**, 505-512, 1938.
- 90) LANDSTEINER (K.); JACOB (J.). — Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. The J. of Exper. Med. **64**, 625-639, 1936.
- 91) LECLERC (H.). — Toxicologie et pharmacologie du sumac vénéneux. Presse Med. N° 48, 820-820, 1930.
- 92) LEVIN (O. L.). — Dermatitis venenata from the lacquer on the boxes of mah jongg sets. — J.A.M.A., **82**, 465-465, 1924.
- 93) LEVIN (O. L.). — Sawdust dermatitis. J.A.M.A. **100**, 570-571, 1933.
- 94) LEWIS (R.). — Hopfen dermatitis. Arch. f. Derm. u. Syph. **154**, 345-351, 1923.
- 95) LONGIN (L. A.). — Une triade eruptive provoquée par les essences forestières. Ann. de Dermat. et Syph. **10**, 170-185, 1929.
- 96) LOVEMAN (A. B.). — Stomatitis venenata. Arch. of Dermat. and Syph. **37**, 70-81, 1938.
- 97) MAPLESPINE (E.). — L'eczéma du bois. Ann. d'Hyg. Pub. Industr. et Sociale **13**, 313-329, 1935.
- 98) MARCHAND (L.). — Revision du groupe des Anacardiacees. J. B. Ballière et fils. Paris. 1869.
- 99) MARIANO DA ROCHA (M. C.). — Dermatite phytogenica. Hipersensibilidade as aroeiras. (Lithraea brasiliensis e Schinus Molle). Centro da Boa Imprensa. P. Alegre, 1938.
- 100) MARKSON (L. S.). — Dermatitis from seed and oil of Bertholletia excelsa (Brasil nut). Arch. Dermat. and Syph. (Chic.), **46**, 831-832, 1942.
- 101) MARTIN (J. T.); HESTER (K. H. C.). — Dermatitis caused by insecticidal pyrethrum flowers. (Chrysanthemum cinerariifolium). Brit. J. of Dermat. **53**, 127-142, 1941.
- 102) MARTIUS (C. F. Ph.). — Flora Brasiliensis. Tip. Regia C. Wolf et Fils Munich. Vol. XII pars II, A. Engler Anacardiaceae (1876).
- 103) MASON (H. S.). — The toxic principles of poison ivy. II. Preparation and properties of the diphenylmethylene ethers of catechols. J. of the Am. Chem. Soc. **66**, 1156-1158, 1944.

- 104) MASON (H. S.); SCHWARTZ (L.). — The toxic principles of poison ivy. *J. of the Am. Chem. Soc.* **64**, 3058-3058, 1942.
- 105) MC. NAIR (J. B.). — Hereditary immunity to *Rhus dermatitis*. *M. J. Rec. (suppl.)*, **119**, 129-131, 1924.
- 106) MC. NAIR (J. B.). — *J. of the Am. Chem. Soc.* **43**, 159, 1921.
- 107) MENDES (E.). — Substâncias provocadoras de alergodermia externa. Método de diagnóstico causal. *Arq. Dermat. Sifil. S. Paulo* **1**, 177, 1937.
- 108) MERRILL (E. D.). — Dermatitis caused by various representatives of Anacardiaceae in tropical countries. *J.A.M.A.* **124**, 222-224, 1944.
- 109) MICHELSON (H. E.). — Dermatitis due to pollen. *Arch. of Dermat. and Syph.* **33**, 897-898, 1936.
- 110) MOLITCH (M.); POLIAKOFF (S.). — Prevention of dermatitis venenata due to poison ivy in children. *Arch. of Dermat. and Syph.* **33**, 725-728, 1936.
- 111) MOLITCH (M.); POLIAKOFF (S.). — Prevention of dermatitis venenata due to poison ivy in children. *The J. of All.* **9**, 270-272, 1938.
- 112) MONTICELLI (J. V.). — Informe sobre la existencia de especies botánicas que producen síntomas cutáneos en el país, semejantes al "litre". *Rev. Arg. de Dermatosisifil.* **27**, 107-108, 1943.
- 113) MURILLO (A.). — Plantas medicinales du Chili. A. Roger et F. Chernoviz. Imprimerie de Lagny. París, 1889.
- 114) NERUDA (P.). — Canto general de Chile. "Botánica". Selec. Editorial Nacimiento, S. de Chile, 1943.
- 115) NICOLAS (J.); PETOURAUD (C.). — Dermite eczematiforme du bras a la suite du port d'un bracelet d'ébène. *Bull. de la Soc. F. de Dermat. et Syphil.* **42**, 27-28, 1935.
- 116) O'DONOVAN (W. J.). — Hop dermatitis. *The Lancet* **2**, 597-598, 1924.
- 117) O'FARRELL (N. M.). — Dermatitis venenata due to mistletoe. *Arch. of Dermat. and Syph.* **48**, 416-416, 1943.
- 118) OLIVEIRA LIMA (A.). — O problema da polinosis brasileira. *Brasil Médico*, **56**, 49-52, 1942.
- 119) OPPENHEIM (M.). — Dermatitis striata pratensis brusola (grass or meadow dermatitis). *Arch. of Dermat. and Syph.* **46**, 541-551, 1942.
- 120) PARDO CASTELLO (V.). — Dermatitis venenata: a study of tropical plants producing dermatitis. *Arch. of Dermat. and Syph.* **7**, 81-90, 1923.
- 121) PARDO CASTELLO (V.). — Skin diseases in the new world. *Arch. of Derm. and Syph.* **28**, 22-28, 1933.
- 122) PASCHER (F.); SULZBERGER (M. B.). — Ragweed dermatitis. Report of two cases. *Arch. of dermat. and Syph.* **28**, 223-227, 1933.
- 123) PAULSON (G. A.). — Mango and hualtoaca dermatitis. *New Jersey Med. Bull.* **5**, 197, 1942.
- 124) PERUTZ (A.); ROSNER (R.). — Zur Frage der Allergie bei der Primel-dermatitis. *Arch. f. Dermat. and Syph.* **156**, 509-519, 1928.
- 125) PFAFF (F.). — On the active principle of *Rhus toxicodendron* and *Rhus venenata*. *J. of Exp. Med.* **2**, 181-195, 1897.
- 127) RAPPAPORT (B. Z.); WELKER (W. H.). — Tulip bulb dermatitis. *The J. of All.* **8**, 379-380, 1937.
- 128) RASCH (H.). — Poisonous woods in occupation and health. *Internat. Labor. Office, Ginebra*, **2**, 680-685, 1934.
- 129) RATTNER (H.). — Stomatitis due to sensitization to dental plates. *J.A.M.A.* **106**, 2230-2232, 1936.
- 130) RECARTE (F. P.); VAZ-FERREIRA (R.). — Trabajo a publicarse.
- 131) REICHE (C.). — Flora de Chile. Impr. Cervantes. S. de Chile, 1898, (Tomo II, pág. 26).
- 132) REYES (A.). — Plantas chilenas de acción patógena. *La Farmacia Chilena* N° 3, año 12, marzo 1938.
- 133) REYES (A.). — Concepto patogénico del litre. *Rev. Med. Latino-Americana*, XXIII, Julio 1938, N° 274.
- 134) REYES (A.). — Plantas chilenas de acción patógena. *Arch. de la Soc. de Biol. de Montevideo*, **8**, 291-309, 1938.
- 135) REYES (A.). — El litre, enfermedad anafiláctica. Ed. Zigzag. Santiago de Chile, 1942.
- 136) ROWE (A. H.). — Contact allergy to cocklebur (*Xanthium spinosum*). *Arch. of Dermat. and Syph.* **39**, 149-149, 1939.
- 137) RUDOLPH (J. A.); DEUTSCH (M.). — Pollen dermatitis. Report of a case. *The J. of All.* **9**, 187-188, 1938.
- 138) SATULSKY (E. M.). — Dermatitis venenata caused by the manzanillo tree. *Arch. of Derm. and Syph.* **47**, 36-39, 1943.
- 139) SATULSKY (E. M.); WIRTS (C. A.). — Dermatitis venenata caused by manzanillo tree: further observations and report of 60 cases. *Arch. of Dermat. and Syph.* **47**, 797-798, 1943.
- 140) SCHREUS (H. Th.). — Beziehungen der Idiosynkrasie zur anatomischen Struktur der Epidermis. *Klin. Woch.* **17**, 1171-1173, 1938.

- 141) SCHULMANN (E.), DETOUILLO (P.). — Eruptions professionnelles. Rev. Med. Fran. N° 7, 1933.
- 142) SCHUR (A.). — Dermatitis venenata; report of case due to osage orange. Arch. of Derm. and Syph. **26**, 312-313, 1932.
- 143) SCHWARTZ (L.). — Dermatitis venenata due to contact with brazilian walnut wood. Publ. Health Rep. **46**, 1938-1943, 1931.
- 144) SCHWARTZ (L.); DUNN (J. E.); GOLDMAN (F. H.). — A new base for the protective ointment for the preventious of poison ivy dermatitis. Publ. Health. Rep. **57**, 578-585, 1941.
- 145) SCHWARTZ (L.); TULIPAN (L.). — Occupational diseases of the skin. Lea & Febiger, Philadelphia, 1939.
- 146) SCHWARTZ (L.); WARREN (L. H.); GOLDMAN (F. H.). — Protective ointment for the prevention of poison ivy dermatitis. Publ. Health. Rep. **55**, 1327-1333, 1940.
- 147) SCOTT (J. A.). — Case of orange dermatitis. Brit. J. Dermat. **46**, 378-380, 1934.
- 148) SENEAR (F. E.). — Dermatitis due to woods. J.A.M.A. **101**, 1527-1532, 1933.
- 148 bis) SHELDON (J. M.); BLUMENTHAL (F.). — Observations on the oral administration of Ragweed oil in patients hypersensitive to ragweed oil. Am. J. Med. Sci. **202**, 98-102, 1941.
- 149) SHELMIERE (B.). — Allergic reactions to plants. The J. of All. **11**, 56-65, 1939.
- 150) SHELMIERE. — Contact dermatitis from weeds. J.A.M.A. **113**, 1085-1090, 1938.
- 151) SHELMIERE (B.). — Nature of excitant of poison ivy dermatitis. Arch. of Dermat. and Syphil. **42**, 405-409, 1940.
- 152) SHELMIERE (B.). — Contact dermatitis from vegetation. Patch testing and treatment with plant oleoresins. J. South M. A. **33**, 327-346, 1940.
- 153) SHELMIERE (B.). — Sodium perborate ointment and poison ivy dermatitis. J.A.M.A. **116**, 681-683, 1941
- 154) SHELMIERE (B.). — Cutaneous and systemic reactions observed during oral poison ivy therapy. The J. of All. **12**, 252-271, 1941.
- 155) SHELMIERE (B.). — Hyposensitization to poison ivy. Arch. of Dermat. and Syph. **44**, 983-998, 1941.
- 156) SHELMIERE (B.). — The poison ivy plant and its oleoresin. J. of Inv. Dermat. **4**, 337-348, 1941.
- 157) SHELMIERE (B.); BLACK (J. H.). — A method of patch testing with plant oil. J.A.M.A. **108**, 719-719, 1937.
- 158) SILVA VALDES (F.). — Arboles legendarios La aruera Diario "La Prensa". B. Aires, Enero 24 de 1943
- 159) SILVERS (S. H.). — Stomatitis venenata and dermatitis of the anal orifice from chewing poison ivy leaves. (Rhus toxicodendron). J.A.M.A. **116**, 2257-2257, 1941.
- 160) SIMON (F. A.). — Observation on poison ivy hypersensitiveness in guinea pigs. The J. of Immunol. **30**, 275-286, 1936.
- 161) SIMON (F. A.); LOTSPEICH (E.). — Observations on sensitivity to poison ivy. J. Invest Derm **2**, 143-150, 1939.
- 162) SIMON (F. A.); SIMON (M. G.); RACKEMANN (F. M.); DIENES (L.). — The sensitization of guinea pigs to poison ivy. The J. of Immunol. **27**, 113-123, 1934.
- 163) SIMPSON (C. A.). — Primrose dermatitis and its relation to anaphylaxis. J.A.M.A. **69**, 95-98, 1917.
- 164) SMITH (L. M.); HUGHES (R. P.). — Dermatitis caused by mexican rubber plant. Arch. of Dermat. and Syph **38**, 780-780, 1938.
- 165) SMITH (W. A.); PRINCE (H. E.); COLE (M. L.). — Contact dermatitis from the narrow leaf marsh elder (Iva angustifolia). The J. of All **13**, 371-379, 1942.
- 166) SNOW (J. S.); HARLEY (R. D.). — Dermatitis venenata and keratoconjunctivitis caused by the manzanillo tree. Arch. of Derm. and Syph. **49**, 236-239, 1944.
- 167) SOLIS (V.). — Eczema agudo alérgico de origen vegetal. Medicina práctica. (Montevideo), **1**, 17-21, 1936.
- 168) SPAIN (W. C.). — Studies in specific hypersensitiveness. VI. Dermatitis venenata. The J. of Immunol. **7**, 179-191, 1922.
- 169) SPAIN (W. C.). — Discusión de KEENEY. The J. of All. **12**, 600-600, 1941.
- 170) SPAIN (W. C.); NEWELL (J. M.); MEEKER (M. G.). — The percentage of persons susceptible to poison ivy and poison oak. The J. of All. **5**, 571-574, 1934.
- 171) SPILLMANN (L.). — Dermite artificielle due a l'action du chêne. Bul. de la Soc. Franc. de Dermat. et Syph. **28**, 33-35, 1921.
- 172) STEINER-WOURLISCH (A.). — Experimentelle Erzeugung des Primelekezems bei Meerschweinchen. Klin. Wochen. **9**, 302-303, 1930.
- 173) STEWART (C. D.). — Mesquite wood dermatitis. Arch. of Dermat. and Syph. **42**, 937-937, 1940.

- 174) STRATTON (E. K.). — Poison oak and poison ivy. 1 Dermatitit unit as a standard measure of potency for extracts from these plants. The J. of All. 11, 591-599, 1940.
- 175) STRAUS (H. W.). — Artificial sensitization of infants to poison ivy. The J. of All. 2, 137, 1931.
- 176) STRAUS (H. W.). — Experimental study of the etiology of dermatitis venenata. The T. Allergy, 5, 568, 1934.
- 177) STRAUS (M. W.). — Studies in experimental hypersensitiveness in the rhesus monkey. I. active sensitization with poison ivy. The J. of Immunol. 32, 241-249, 1937.
- 178) STRAUS (H. W.); COCA (A. F.). — Studies in experimental hypersensitiveness in the rhesus monkey. III. On the manner of development of hypersensitiveness in contact dermatitis. The J. of Immunol. 38, 215, 1937.
- 180) SULZBERGER (M. B.); WISE (F.). — Ragweed dermatitis with sensitization and desensitization phenomena. Report of case. J.A.M.A., 94, 93-95, 1930.
- 181) SULZBERGER (M. B.); WOLF (J.). — Dermatologic therapy in general practice. The Year Book Publish Inc. 2nd. Edic 1942.
- 182) SUTTON (R. L.). — Ragweed dermatitis. J.A.M.A. 73, 1433-1437, 1919.
- 183) TERRERA (P.). — Contribución al estudio del molle de beber. Rev. de la Univ. Nac. de Córdoba, 15, 3-49, 1928.
- 184) TOYAMA (I.). — Poisonous elements of the Rhus vernicifera (japanese lacquer tree). J of Cutan. Dis 86, 157, 1928.
- 185) TRAUB (E. F.); GORDON (R. E.); VAN DYKE (L. S.). — Dermatitis from dyed and otherwise treated citrus fruits. Report of two cases. J.A.M.A., 108, 872-874, 1937.
- 186) TRAUB (E. F.); TENNEN (J. S.). — Permanent pigmentation following application of iron salts for the treatment of ivy poisoning. J.A.M.A. 106, 1711-1712, 1936.
- 187) TULIPAN (L.). — Dermatitis from cinnamon. Arch. of Dermat. and Syph. 25, 921-923, 1932.
- 188) URBACH (E.); GOTTLIEB (P. M.). — Allergy. Grune and Stratton Ed. 1943.
- 189) URBACH (E.); WIETHE (C.). — Atherische Oele als Ursache von allergischen Haut-und Schleimhaukerkrankungen. Münch. Med. Wochen. 78, 2030-2033, 1931.
- 190) VAZ FERREIRA (R.); OEHNINGER (C.); VARELA RODRIGUEZ (B.). — Trabajos a publicarse.
- 191) WALSH (D.). — Investigation of a dermatitis amongst flower pickers in the Scilly Islands. So called "Lilly Rash". Brit. Med. J. 2, 854-856, 1910.
- 192) WEBER (L. F.). — External causes of dermatitis. A list of irritants. Arch. of Dermat. and Syph. 35, 129-179, 1937.
- 193) WEISS (..). — Eczema dû aux primevères. Bull. de la Soc. Fran. de Dermat. et Syph. 44, 12-12, 1937.
- 194) WETTSTEIN. — Tratado de botánica sistemática. Trad. p. Font Quer. Editorial Labor, Bs. As.-Mont., 1944.
- 195) WOOD (H. C.); OSOL (A.). — The dispensatory of the United States of America. 23 ed. J. B. Lippincott Co. Philadelphia, 1943.
- 196) ZEISLER (E. P.). — Dermatitis venenata from the lacquer on the boxes of mah-jongg sets. J.A.M.A. 82, 466-466, 1924.
- 197) ZISSERMAN (L.). — Susceptibility to poison ivy dermatitis. The J. of All. 11, 600-603, 1940.
- 198) ZISSERMAN (L.). — Oral immunization for poison ivy dermatitis. The J. of All. 12, 474-476, 1941.
- 199) ZISSERMAN (L.); BIRCH (L.). — The prophylaxis and treatment of poison ivy dermatitis with an extract of Rhus toxicodendron. The J. of All. 10, 596-604, 1939.
- 200) ZORRILLA DE SAN MARTIN (J.). — "Tabaré". Biblioteca de autores Uruguayos. Barreiro y Ramos. Montevideo. 1888.

Diagnóstico de las enfermedades alérgicas

P. P. Recarte

1) Consideraciones generales

Debe someterse a un paciente a estudio diagnóstico alérgico cuando se cree probable que un mecanismo alérgico pueda intervenir en la producción de los trastornos que aquél presenta. Esta probabilidad se establece sobre la base de varios elementos de juicio, algunos de los cuales enumeramos a continuación:

1) Se trata a veces de *cuadros clínicos* (asma, coriza espasmódico periódico), en cuya génesis intervienen lo más a menudo *factores alérgicos*.

2) La anamnesis muestra que la aparición de los síntomas se relaciona a una circunstancia determinada o a la exposición a ciertos materiales inocuos para la mayor parte de las personas, lo que sugiere la existencia de una *hipersensibilidad* al respecto.

3) El cuadro clínico presenta *características evolutivas* que orientan sobre su probable naturaleza: iniciación súbita y terminación rápida, con restitución completa al previo estado de salud (carácter paroxístico); reaparición ulterior de las crisis, a intervalos variables (después de algunos años las crisis suelen ser más aproximadas, más prolongadas y no tan completamente reversibles); alternancia con otras manifestaciones de tipo alérgico, etc.

- 4) Existen antecedentes alérgicos personales.
- 5) La eosinofilia sanguínea está aumentada o hay eosinofilia local.
- 6) Los exámenes ya practicados han permitido descartar la existencia de procesos inflamatorios, neoplasmas u otras lesiones orgánicas, etc., los que — junto con la posible etiología alérgica — habían sido considerados en el planteamiento inicial del caso.
- 7) Existen antecedentes alérgicos familiares marcados.

Cada uno de los puntos señalados aquí puede permitirnos sospechar la *etiología alérgica* de la afección; cuando varios de ellos se encuentran reunidos, aumenta considerablemente la probabilidad de que se trate de una afección alérgica. La investigación especializada del caso permitirá tal vez descubrir su naturaleza alérgica, esto es: individualizar la o las causas de los trastornos, y reconocer la existencia de un determinado mecanismo que condiciona su producción.

La individualización del alérgeno causal tiene importantes proyecciones prácticas para la *profilaxis* (evitación, etc.) y para el *tratamiento* (desensibilización específica). El hallazgo de “la causa” constituirá pues una preocupación fundamental del alergista, y es el rasgo saliente de su actuación en el diagnóstico.

El reconocimiento de la participación de un factor alérgico no excluye la posible intervención de otros factores etiológicos.

II) El diagnóstico alérgico

Se recurre a diversos procedimientos: construcción de la historia clínica, pruebas cutáneas, pruebas de transmisión pasiva, pruebas de eliminación, pruebas de reexposición, etc.

Las pruebas cutáneas y las de transmisión pasiva, en caso de resultar positivas, informan sobre la existencia de un tipo particular de proceso (hipersensibilidad específica, de base inmunitaria); indican además cuáles son los alérgenos a los que el paciente está sensibilizado.

El valor clínico, desde el punto de vista etiológico (con sus consiguientes proyecciones terapéuticas) que ha de atribuirse a las reacciones positivas, dependerá de su *concordancia con los datos de la historia* y con los resultados de las medidas de eliminación y de reexposición, recursos éstos que — en términos

generales — representan el punto de apoyo más valioso para el diagnóstico, en particular en los casos de alergia a alimentos o a drogas (1).

Mediante la historia detallada y las medidas de eliminación y de reexposición se define: 1) si el alérgeno considerado existe en el ambiente, o en el alimento ingerido, y si puede tener acceso al organismo del paciente en los momentos en que éste presenta los síntomas; 2) si existe un nexo de sucesión, significativo de relación causal, entre la exposición a aquel alérgeno y el desarrollo de los síntomas.

Se admitirá por ejemplo, que el alérgeno constituye un factor causal de la afección estudiada, si — una vez establecida la posibilidad de exposición en los períodos sintomáticos y definidas las circunstancias que constituyen exposición — se observa que los síntomas se inician dentro de un limitado lapso de tiempo después de haberse producido la exposición; regresan un cierto tiempo después que ella ha desaparecido; y no reaparecen mientras se evite que el alérgeno vuelva a tener acceso al organismo, reiniciándose en cambio en ocasión de una ulterior reexposición.

Muchas veces los hechos se presentan más confusos: la exposición a un alérgeno que tiene realmente intervención causal en el cuadro mórbido, puede no ser seguida por los síntomas; también puede suceder que los síntomas provocados por el alérgeno desaparezcan aunque el paciente siga expuesto.

Cuando una misma exposición se repite en diferentes momentos, suele suceder que sólo en algunas de tales ocasiones se desencadenan los síntomas. En otras palabras, se observan grandes *variaciones en la capacidad reaccional* de un sujeto alérgico frente a un alérgeno dado; en determinados momentos existe tolerancia para grados de exposición que en otras oportunidades ocasionan intensa repercusión clínica.

La observación clínica muestra también que la *multiplicidad de agresiones alérgicas* (exposición simultánea a varios productos o sustancias frente a las cuales el sujeto es sensible), favorece la producción del cuadro clínico alérgico y la mayor in-

(1) En los casos de alergia a alimentos, el valor de las pruebas cutáneas (intradérmicas y de escarificación) es sólo relativo y las pruebas de transmisión pasiva son frecuentemente negativas; en la alergia a drogas, es mucho más reducido aún el valor de aquellas pruebas. En realidad, no corresponde a una técnica correcta, practicar pruebas intradérmicas con drogas y sustancias químicas simples (aspirina, etc.).

tensidad del mismo, en comparación con lo que sucede cuando la exposición se limita a algunos o a uno solo de aquellos alérgenos. VAUGHAN^{12a} observó el caso de un sujeto afectado de coriza y de asma estacionales, sensible a varios inhalantes (entre ellos a polen de *Ambrosia*), y a varios alimentos; la desensibilización con polen de *Ambrosia* tuvo éxito sobre el coriza pero no sobre el asma; ésta mejoró cuando se tomaron medidas para evitar los demás alérgenos a los que el paciente se había demostrado sensible; estos últimos no eran capaces de provocar el cuadro clínico fuera de la estación polínica.

EYERMANN⁴ pudo obtener, en casos de coriza y asma en sujetos sensibles a pólenes, marcada mejoría mediante apropiadas eliminaciones de alimentos y de inhalantes, sin tomar medidas respecto de los pólenes.

En la práctica clínica se observan con frecuencia casos de la misma naturaleza que los relatados por VAUGHAN y EYERMANN; asimismo, interferencias mutuas similares a las existentes entre distintos factores alérgicos, se observan frecuentemente entre factores alérgicos y factores extrínsecos no alérgicos. Es así como factores no específicos (polvos, gases irritantes, frío, luz solar, etc.) intervienen como agentes desencadenantes de las crisis alérgicas (asma, p. ej.).

En la *variabilidad de la reactividad orgánica* intervienen en forma preponderante factores endocrinos, nerviosos, psíquicos, etcétera, lo que ha sido mostrado claramente por numerosas observaciones clínicas.

Otro elemento de gran importancia por su influencia en la provocación del cuadro clínico y en el determinismo de su evolución, es la *infección* (en particular, infecciones focales crónicas); el mecanismo de esta interacción de los procesos infecciosos y alérgicos no está aún bien dilucidado (pp. 69 y 451).

VAUGHAN introdujo en 1924 el concepto de "*equilibrio alérgico*" expresión feliz y gráfica que comprende los hechos aquí mencionados. Admite aquel autor que el organismo es capaz de tolerar un cierto grado de agresión alérgica sin exteriorizar manifestaciones; dicho nivel de tolerancia de un sujeto, varía a lo largo del tiempo según las influencias de numerosos factores. Si una exposición alérgica de determinada intensidad se reproduce en diferentes momentos, puede suceder que el nivel de tole-

rancia sea excedido una vez y otras no, con las consiguiente producción de los síntomas en el primer caso y su ausencia en el segundo (pp. 236; 294; 521).

Por otra parte, una agresión alérgica insuficiente por sí misma para exceder la tolerancia existente, puede — sumando su efecto al de otro alérgeno de naturaleza no relacionada al primero, y también insuficiente por sí mismo para provocar el cuadro clínico — llevar a la exteriorización sintomática. En estos casos, la eliminación de uno de los dos alérgenos hace desaparecer las manifestaciones clínicas.

Un sujeto se encuentra en *estado de equilibrio alérgico* cuando la estimulación alérgica es insuficiente en relación al estado de reactividad momentáneamente existente.

Por estos motivos al pretender relacionar la evolución del cuadro clínico a las variaciones concomitantes de un estímulo alérgico dado, debe considerarse: 1) *La posibilidad de modificaciones profundas de la reactividad orgánica*; 2) *la posible coinervención de otros factores no considerados en nuestra interpretación de la historia clínica* (“sumación de efectos”).

La elaboración de los datos de la historia clínica, desde el punto de vista de la investigación de factores etiológicos, debe hacerse muchas veces con *criterio estadístico*; no pudiendo simplificar el sistema sobre el cual se efectúan las observaciones, nos vemos restringidos a apreciar con precisión solamente algunos de los numerosos factores que intervienen en los fenómenos estudiados y en consecuencia debemos recurrir a la multiplicación de observaciones similares.

Esto se aplica particularmente a numerosos casos de alergia a alimentos, en los que sólo una observación prolongada (con meticulosa anotación de los datos), comprendiendo eliminaciones y reexposiciones repetidas a un alimento, permiten aceptar su papel causal, al observar que los síntomas suceden a dichas reexposiciones en un alto porcentaje de las veces, faltando en cambio — o apareciendo sólo excepcionalmente — mientras se mantiene la eliminación correspondiente.

III) Historia clínica especializada

La historia clínica especializada comprende la reunión de los hechos, pasados o presentes, relativos a la enfermedad, que pueden orientar sobre la naturaleza alérgica del cuadro mórbido y sobre los posibles alérgenos causales. La mayor parte de estos

datos corresponde, sea a la *afección* misma, sea a la *exposición alérgica* que podría ocasionarla; ellos son recogidos en parte por el *interrogatorio* (anamnesis) y en parte por observación directa o por la puesta en práctica de anotaciones metódicas. La historia alérgica especializada se distingue netamente por estas características y por algunos importantes aspectos de procedimiento, de la historia clínica general, aunque en ambos casos deben seguirse idénticas orientaciones básicas en lo relativo a interrogatorio, exploración y anotaciones.

La experiencia enseña que en muchos casos de síndromes alérgicos, sólo se llega a descubrir la vía acertada de la investigación, cuando se aprecian debidamente múltiples detalles que escapan al relato espontáneo y a la observación habitual del enfermo, pormenores cuya relación circunstanciada excede a las posibilidades habituales de la historia clínica general.

Es necesario saber recoger, por medio del interrogatorio y de la observación de los hechos, tales detalles e indicios, lo que implica una crecida contribución de esfuerzos, habilidad y experiencias personales, y hasta de sagacidad verdaderamente detectivesca en algunos casos; se comprende que con frecuencia, deba emplearse un tiempo prolongado para obtener este tipo de historia clínica.

Características del interrogatorio. — El interrogatorio debe ser siempre *activo*, y cuando las circunstancias lo exigen, tan completo en su extensión como sea posible: las preguntas claras y concretas, las referencias bien definidas a los distintos puntos del interrogatorio (es importante insistir en diferentes días sobre los puntos que no han sido satisfactoriamente contestados), estimularán la atención del enfermo y aumentarán su interés en la observación de los hechos. Procediendo de esta manera es sorprendente comprobar cómo surgen a nuestro conocimiento multitud de valiosos datos que habían escapado en absoluto al relato inicial y que resultan a veces opuestos a las primeras contestaciones.

Tendremos presente que el enfermo dice habitualmente *mucho menos de lo que sabe* o puede llegar a saber; corresponde a quien construye la historia “extraer” toda la información que el enfermo omitiría si aquella estuviese librada fundamentalmente a su iniciativa.

Conviene, sin embargo, conceder al paciente unos minutos iniciales para que exponga su caso, libremente y en conjunto. Todo lo que diga debe

ser bien atendido; aun cuando su relato sea pobre y vulgar en la expresión, o equivocado en las interpretaciones, suele contener informaciones esenciales que no pueden ser despreciadas. Esto nos proporciona, a la vez que el "esqueleto" o armazón de la historia, un aspecto fundamental de la misma, pues comprende la real posición del enfermo ante su enfermedad; conduce así mismo a proceder en forma más certera y rápida en la labor complementaria ulterior (1) (2).

No es conveniente por lo general esforzarse por completar la información en las primeras oportunidades en que el paciente es interrogado; es mucho más ventajoso concederle tiempo para que averigüe ciertos detalles, complete sus observaciones y preste atención a circunstancias que antes transcurrían inadvertidas. Aun más, en algunos casos conviene buscar decididamente su colaboración, ilustrándolo sobre la manera de obtener datos más precisos y valiosos; hemos visto pacientes que han llegado de este modo a un gran perfeccionamiento de su capacidad de observación, habiéndose dado el caso de que hayan alcanzado a percibir sagazmente detalles que conducían a resolver el problema diagnóstico.

Fines del interrogatorio. — Mediante el interrogatorio nos proponemos obtener datos respecto de las dos cuestiones fundamentales ya mencionadas: a) características de la *afección*, adjuntando el relato de las circunstancias patológicas que podrían estar en relación con el padecimiento actual; b) reconocimiento de las posibles *exposiciones alérgicas*. Relacionando ambos grupos de datos, pueden establecerse a veces las correspondientes relaciones de causa a efecto.

a) **Historia de la afección.** — Puede tratarse de un síndrome clínico reconocido (asma, p. ej.) o de uno o más síntomas molestos que han llevado a consultar (distensión gástrica, eructos, dolor de cabeza, etc.). Interesa definir el *tipo de molestia* actual, *momento* (hora del día o de la noche) *y forma de iniciación; intensidad, duración* y otras características; *fecha* en que empezaron a producirse síntomas idénticos, similares o relacionados

(1) Igualmente y por parecidas razones, es conveniente establecer desde un principio los *hábitos cotidianos* del paciente: hora a que se levanta y acuesta; lugar y hora a que acostumbra ingerir alimentos; actividades en el hogar, fuera del hogar y en la ocupación (interesa a veces la ocupación y las actividades habituales de los familiares); recorridos seguidos, medios de transporte empleados, etc.

(2) Creemos que los formularios de orientación de la historia, aun los más completos y mejor ideados, no pueden sustituir a esta valiosa información proporcionada por el enfermo sin ninguna intervención extraña que la deforme.

a los actuales; *frecuencia y ritmo* de los síntomas (continuos, cotidianos, semanales, mensuales, estacionales; ritmo irregular); características de los *intervalos* (normales o libres de síntomas; con fenómenos residuales; con regresión incompleta); *relación con circunstancias que parecen provocar el cuadro clínico, o que por el contrario parecen favorecer su desaparición* (lugar y momento; agentes físicos, influencias meteorológicas; ciertos inhalantes, alimentos o contactos; trabajo, preocupaciones y otras influencias psíquicas; debe concederse particular atención a ciertas alteraciones globales de las circunstancias, tales como: cambios de domicilio, viajes, licencias, vacaciones, períodos en que se ha modificado radicalmente la manera habitual de alimentarse); efecto de los *medios terapéuticos empleados*; *evolución general* de la afección (tendencia a aproximación e intensificación de los ataques; o por lo contrario, su atenuación, con aumento en los intervalos libres; en otros casos evolución irregular; a veces cambio progresivo del carácter de los síntomas); *antecedentes patológicos*.

b) **Historia de la exposición alérgica.** — El reconocimiento de la naturaleza de los alérgenos a los que el paciente puede estar expuesto y la apreciación de sus relaciones con el cuadro mórbido es en gran parte función de un interrogatorio bien conducido. Se requiere para esto disponer de conocimientos extensos sobre muy numerosas sustancias y sobre las variadas formas en que pueden presentarse y tener acceso al organismo del enfermo.

Al recoger los datos relativos a la exposición alérgica pueden encontrarse varias dificultades. No es siempre fácil establecer que un alérgeno dado se encuentra presente en algunos de los materiales que pueden llegar por una u otra vía contactar con los tejidos de choque. Lo abultado del número de sustancias que deben ser consideradas constituye ya en muchos casos, una seria dificultad. A esto se agrega la complejidad de algunos materiales, compuestos por numerosas partes integrantes, pudiendo ser una sola de ellas el elemento realmente activo; puede estar constituido éste por impurezas difíciles de reconocer e identificar, o por componentes sustitutivos, agregados intencionalmente a ciertos productos con el fin de adulterarlos.

Algunos materiales pueden adoptar formas y destinos muy variados, lo que explica que los síntomas por ellos provocados puedan aparecer en circunstancias muy diversas, aparentemente no relacionadas entre sí. El radical "bicromato", p. ej. es abundantemente empleado en laboratorios, industrias químicas diversas, curtiembres, talleres de galvanoplastia y de

litografía, manufactura de fósforos, de colores minerales, de explosivos, etc.; puede encontrarse en pieles y productos curtidos, en papeles coloreados, en aguas de lavar o de blanqueo, en cosméticos (bicromato de plomo), múltiples ocupaciones se hallan expuestas. Se comprende que un enfermo que presente una dermatitis por contacto con bicromato pueda afectarse en circunstancias muy diferentes (1).

La composición de productos similares, casi idénticos y destinados a los mismos usos, difiere en las varias regiones en que ellos se originan o son manufacturados, de acuerdo con las distintas disponibilidades en materias primas, variación en los procesos industriales, diferentes costumbres o preferencias del público (2).

Es de destacar, respecto de todo lo anterior, que no existe a disposición del alergista, una información completa y metódica, de validez universal, ordenada en forma científica, tal como se requeriría para facilitar la resolución de todas estas cuestiones; es necesario a veces recurrir a averiguaciones directas y a las más dispares fuentes de información, para satisfacer las exigencias del diagnóstico respecto de la historia del ambiente.

Al obtener los datos referentes a las posibles exposiciones alergénicas conviene proceder con orden, considerando sucesivamente los distintos grupos de alérgenos según su vía de acceso: ingestantes, inhalantes, contactantes, etc.

Ingestantes. — Debe interrogarse sobre las costumbres actuales de alimentación; qué alimentos se ingieren, a qué horas, en qué lugares y circunstancias; forma de preparación, condimentos, etc. Gustos, preferencias, aversiones respecto de los distintos alimentos; alimentos que son evitados y motivo porque lo son; alimentos que no sientan o que producen trastornos definidos (persistencia del gusto, eructos, pesadez de estómago, indigestión, náuseas, vómitos, dolores abdominales; urticaria; depresión general, somnolencia). Cambios habidos en las costumbres de alimentación; desequilibrios de régimen, desarreglos y excesos que se han cometido. Deben registrarse todos los alimentos que afectan o que han afectado de alguna manera al paciente; en qué medida los acusa (con convicción firme, simple sospecha), desde cuando y por qué motivo. Se interrogará respecto a las deposiciones: aspecto, frecuencia, regularidad, anomalías de la defecación, prurito anal, etc.

Debe insistirse respecto de los alimentos que más a menudo producen trastornos alérgicos en la generalidad de las personas: en primer término...

(1) Muchos otros ejemplos podrían citarse para ilustrar la dificultad de reconocer las diversas formas de exposición, a un alérgeno dado.

(2) Así p. ej. la tira emplástica, cuya aplicación puede provocar manifestaciones cutáneas de hipersensibilidad, puede contener distintos materiales, según la procedencia.

según la experiencia que hemos podido recoger en nuestro país, el *trigo*, luego *leche de vaca*, *huevos* (sobre todo clara de huevo), *cacao*, *carnes de pescado*, *cerdo y cerdo*, *repollo*, *coliflor*, *frutillas*, *naranjas*.

La historia de ingestantes debe también comprender las *drogas* que se administran por vía oral (laxantes y catárticos, preparaciones eupépticas, analgésicos, etc.), tratando en cada caso de definir exactamente la constitución de las preparaciones o especialidades farmacéuticas utilizadas.

Es poco probable que el enfermo pueda satisfacer las exigencias del interrogatorio, acerca de estos puntos, basándose solamente en las observaciones realizadas con anterioridad y en lo que de ellas recuerda; de ahí la importancia de completar la anamnesis con la ejecución de un "diario de alimentación" o "diario de ingestión", el cual debidamente anotado, constituye un valioso perfeccionamiento de la historia y una base sólida para interpretar los resultados de las medidas dietéticas instituidas.

En sustitución de la forma referida en pág. 302, recurrimos en ciertos casos a un tipo más detallado de diario de ingestión, que incluye además otras anotaciones: frecuencia de pulso al levantarse, al acostarse, y 45 y 90 minutos después de cada comida (pág. 301); momento del día en que ha sido ingerido cada alimento, (o medicamento), forma de preparación del alimento, cantidad aproximada y orden en que han sido ingeridos; ciertos hábitos (horas de levantarse y acostarse, horas de las comidas); un juicio global sobre el estado del paciente durante el día, en comparación con el estado promedio habitual de los varios días precedentes (esta apreciación es hecha por el propio paciente al fin de cada día; ella proporciona un dato importante que no siempre surgiría del examen de las anotaciones relativas a los síntomas).

Inhalantes. — Debe preguntarse si se producen efectos molestos (estornudos, prurito ocular, nasal, faríngeo, tos, asma), al exponer a los inhalantes reconocidos como frecuentes causantes de los mencionados síntomas en numerosas personas: *polvo de habitación* (barrido), *plumas*, *raíz de lirio* (productos de tocador), *caspa y pelos de animales*, etc.

Se interrogará especialmente sobre los materiales existentes en la cama; sobre la constitución del colchón, de la almohada, etc., de otras camas, si las hay en la pieza; sobre rellenos (de sillas, de butacas, etc), almohadones, cueros, tapices, alfombras, pieles y demás precursores de partículas suspendidas en la atmósfera de la pieza. Interesan los métodos de limpieza y de barrido; dimensiones aproximadas, orientación, ventilación y aberturas del dormitorio y de otras piezas frecuentadas; manchas de humedad en las

paredes, presencia de animales domésticos, averiguación somera de los alrededores inmediatos de la casa (abundancia y tipo de vegetación; fábricas, talleres, depósitos, establos).

Debe tenerse en cuenta el oficio o la ocupación del paciente y considerar los inhalantes que podrían existir en el ambiente ocupacional.

Contactantes. — Debe considerarse la posible intervención de contactantes de origen ocupacional (pág. 560 y siguientes); asimismo la medicación aplicada sobre la piel, los cosméticos, materiales del vestido y sustancias diversas, plantas y árboles reconocidos como productores de dermatitis fitogénica.

Infectantes, inyectantes, etc. — Se tendrán en cuenta, principalmente, los posibles focos de infección crónica, diversamente localizados (dientes, cavidades paranasales, amígdalas, vesícula biliar, próstata, intestino, recto).

Observación y estudio del ambiente. — Cuando se sospecha la intervención de inhalantes o de contactantes, puede ser de gran utilidad visitar la casa del enfermo, el sitio en que desarrolla sus ocupaciones, o cualquier otro lugar en el que acostumbre pasar una parte importante de su tiempo.

En la visita al domicilio del enfermo se reconocerá la naturaleza de los varios materiales existentes en el dormitorio, de las demás piezas y en los alrededores inmediatos de la casa. Conviene a veces recoger muestras de los rellenos y de otros elementos que puedan emitir polvo o detritos; tales muestras pueden servir para identificar con exactitud el material, o para preparar extractos. Se observará el estado de las muestras retiradas (envejecimiento y abundancia de detritos; enmohecimiento), y el de sus fundas o cubiertas (telas muy permeables; roturas).

Si alguno de estos elementos es sospechado puede ordenarse su retiro del ambiente, observándose luego los efectos de su supresión.

Se reconocerán las manchas de humedad si las hay; a veces conviene exponer cajas de Petri con medios de cultivo apropiados, lo que puede revelar la existencia de ciertos hongos en el aire de la pieza o en los alrededores. El estudio del contenido atmosférico en esporos de hongos, pólenes (pág. 362) y otras partículas en suspensión, constituye una importante contribución al análisis del ambiente respecto de los alérgenos inhalantes.

Historia familiar. — Se interroga al paciente respecto de la presencia en otros miembros de su familia (ascendientes, colaterales y descendientes), de afecciones o síntomas que puedan ser de naturaleza alérgica. Conviene mencionar concretamente cada uno de estos síntomas o afecciones y anotar los datos correspondientes a cada uno de los componentes de la familia en una “*tabla familiar*”, consignando además la relación de parentesco con el paciente (1).

Se recogen también los datos relativos a otras afecciones que sobrevienen con carácter familiar: sífilis, tuberculosis, cáncer, diabetes, obesidad, demencia, etc.

La historia familiar nos ofrece una base para apreciar el grado de intervención de los “*factores internos*” (predisposición, constitución, etc.), de los que dependen las modalidades particulares de capacidad reactiva exhibidas por el paciente, en relación a los “*factores externos*” individualizados por el diagnóstico alérgico. No debe olvidarse que estos últimos constituyen el objetivo primordial y básico de la acción del médico, pues es respecto de ellos que caben numerosas y eficaces formas de intervención terapéutica; sobre los factores internos, en cambio, poco o nada puede hacerse para modificarlos. El hecho de que la historia familiar haya destacado la importancia de los factores hereditarios o constitucionales en un caso dado, no será motivo para que se omita la investigación de los factores extrínsecos (2).

En resumen:

Es necesario esforzarse por obtener una buena historia clínica; ella constituye la verdadera base del diagnóstico, suministra orientaciones que contribuyen a que se proceda más acertadamente, y permite valorar los resultados obtenidos con los métodos específicos de diagnóstico.

(1) Empleamos en nuestra práctica un sencillo sistema de representación gráfica de la tabla familiar, que permite reconocer, de una simple ojeada, los hechos esenciales de la historia familiar, y obtener además una impresión de conjunto.

(2) En el caso clínico relatado en la pág. 244 se había cometido el error de satisfacerse con la atribución de un origen familiar y hereditario a las aftas bucales que la enferma presentaba; la investigación alérgica logró descubrir factores extrínsecos (trigo, espinaca y otros alimentos), cuya eliminación permitió a la paciente, por primera vez en 20 años, verse libre de su molesta afección.

Atendiendo casi exclusivamente a los datos recogidos en una historia clínica bien lograda, se llega muchas veces a la dilucidación etiológica de casos que se presentaban como muy confusos o difíciles.

IV) Examen del enfermo

No es necesario decir que el enfermo debe ser siempre examinado en forma detallada y completa, de acuerdo con los métodos y principios seguidos en la práctica clínica para apreciar su estado general y para explorar los diversos órganos y aparatos, desde los puntos de vista anatómico y funcional.

No es nuestro propósito referirnos a estas cuestiones de método y de técnica de exploración a qué debe recurrir el médico general, y también el especialista, para cumplir con las exigencias de una correcta práctica clínica; no entramos en detalles al respecto, en el deseo de limitarnos aquí, como en las páginas precedentes, a señalar lo que corresponde al particular punto de vista del alergista y a sus medios específicos de investigación.

V) Métodos específicos de diagnóstico

Consisten en una serie de diferentes pruebas mediante las cuales una parte del organismo (piel; mucosas conjuntival, nasal, etcétera; otros tejidos), o la totalidad del mismo, son expuestas al contacto con uno o más alérgenos, observándose luego el tipo de reacción provocado, dentro de determinados plazos.

Según las distintas maneras de proceder, y según la naturaleza de los alérgenos empleados y el tipo de afección presentado por el paciente, se ponen en juego *formas y mecanismos de reacción diferentes*. En el caso de las pruebas cutáneas de escarificación e intradérmicas, por ej., la reacción se desarrolla habitualmente en forma rápida, culmina en unos 20 a 30 minutos y desaparece también con rapidez; se caracteriza por una pápula (resultante de la dilatación de los pequeños vasos y del aumento de permeabilidad capilar, con extravasación de serosidad) en el sitio inoculado, rodeada por una zona de eritema (*reacción de tipo histamínico*, obtenida con alérgenos inhalantes, ingestantes, etc., en sujetos que presentan diversos síndromes alérgicos). Otras veces la reacción es tardía, se desarrolla y desaparece con mucho mayor lentitud, culminando hacia las 24 horas, y

difiere de la anterior por su aspecto y por las alteraciones histológicas (*reacción de tipo tuberculínico*, obtenida con extractos de bacterias y hongos, en sujetos infectados por los microorganismos correspondientes).

En el caso de las pruebas epicutáneas, la reacción aparece tardíamente (horas y días) y se caracteriza por alteraciones eczematoideas de la zona sometida al contacto con la sustancia probada (*reacción eczematosa*, obtenida con alérgenos contactantes, en casos de dermatitis por contacto).

Describiremos a continuación: las pruebas epicutánea, de escarificación e intradérmica (pruebas practicadas sobre la piel); las pruebas conjuntival y nasal (pruebas mucosas); las pruebas de ingestión: finalmente, consideraremos los métodos de transmisión pasiva y las pruebas de eliminación y reexposición que son de carácter más bien confirmatorio.

A) PRUEBAS EPICUTÁNEAS ^(11a)

Consisten en la aplicación de una pequeña cantidad de la sustancia sospechada, sobre una limitada zona de piel íntegra y sana. Para lograr un contacto íntimo y prolongado con la piel se procede de diversas maneras, según las propiedades del material y del disolvente.

Técnica. — Cuando las sustancias son solubles en agua, se aplican bajo la forma de soluciones acuosas. Se elige una *concentración adecuada*, lo suficiente para provocar reacciones positivas de grado no excesivo en un alto porcentaje de las personas clínicamente sensibles; debe procurarse a la vez, que la concentración no sea tan elevada como para dar origen a efectos irritantes o sensibilizantes (pág. 551).

Con una o dos gotas de la solución acuosa, se impregna un pequeño cuadrado (de 1 cm. de lado aproximadamente) de papel absorbente incoloro, o de gasa (4 ó 5 espesores) o aún una pequeña porción de algodón. Se dispone la aplicación de modo de mantener un contacto íntimo durante un período prolongado (horas, lo más a menudo 24 horas; rara vez dos o más días hasta un período máximo de 5 días); se acostumbra, a tal efecto, recubrir con un cuadrado de papel celofán (de unos 2 cm. de lado), fijando el todo a la piel con un trozo de tela adhesiva, de tamaño suficiente para asegurar la oclusión y fijación del parche.

Las sustancias insolubles en agua se disuelven en disolventes apropiados: acetona, éter, alcohol, cloroformo, nafta; aceites de oliva, de maíz o de almendra, etc. Cuando el disolvente no es irritante (aceite, alcohol, etc.), la

aplicación se practica de manera similar a la descrita para las soluciones acuosas.

Cuando el disolvente es volátil, y la sustancia disuelta, al depositarse, queda firmemente adherida a la piel, puede no ser necesario recubrir; de esta manera se practican cómodamente pruebas epicutáneas con extractos acetónicos o etéreos de oleorresinas vegetales. (10)

Cuando el disolvente es irritante, puede procederse así: se obtiene una solución concentrada de la sustancia (o un extracto concentrado del material sospechado); con la solución o el extracto se impregna el cuadrado de gasa o papel absorbente; se deja secar (lo que deposita finamente dividida la sustancia disuelta) y se aplica luego, humedeciendo o no con una gota de agua, solución similar al sudor (9a) (ligeramente alcalinizada o acidificada según los casos), o aceite; se recubre según la manera habitual.

Algunas veces se piensa precisamente en la posible existencia de una hipersensibilidad de contacto a alguno de estos disolventes; la prueba epicutánea se practica entonces diluyendo suficientemente el disolvente irritante con aceite (olivas, maíz, almendras), vaselina líquida, u otro disolvente miscible con el primero y no irritante.

Cuando el producto a probar es de carácter resinoso, o presenta buenas cualidades de adherencia a la piel, y no deja al secarse una superficie pegajosa, puede omitirse todo recubrimiento, bastando "pintarlo" sobre una pequeña superficie de piel.

Algunos materiales sólidos se aplican en su estado natural (hojas y otras partes de vegetales), o en el estado en que se encuentran en las circunstancias normales de su acceso a la piel del paciente, según los datos recogidos en la historia clínica (telas y otros componentes del vestido; lápices de labios y otros cosméticos, productos manejados en la ocupación. Aunque de esta manera se imitan más aproximadamente las circunstancias naturales de la exposición, suelen existir ciertos inconvenientes: coexistencia de sustancias irritantes que provocan reacciones seudopositivas (casos de empleo de hojas de vegetales frescos; en cambio, no presentan tal inconveniente los extractos etéreos o acetónicos de las hojas desecadas), dificultad de obtener un contacto íntimo y regular, etc.

Por otra parte, un resultado positivo obtenido con un material sólido de constitución compleja o no definida, plantea el problema de la individualización ulterior del componente responsable.

Los sólidos que se encuentran en estado pulverulento (raíz de lirio, piretro, etc.), pueden espolvorearse sobre el cuadrado de gasa o papel absorbente, previamente humedecido con agua o solución similar al sudor. Otros materiales sólidos, madera, etc., se prestan para ser reducidos a polvo fino y aplicados de esa manera.

Las pastas y ungüentos no ofrecen dificultades: se les coloca sobre la piel y se les recubre en la forma habitual.

La tela adhesiva suele provocar reacciones irritativas; si éstas no son muy intensas no molestan mayormente ni obstaculizan la lectura de los resultados, pues queda entre el sitio de aplicación de la sustancia y la zona

de contacto con la tela adhesiva, un espacio de piel no alterada (correspondiente al contacto con el papel celofán) que permite distinguir claramente ambos efectos. Si la reacción irritativa fuese muy intensa y se produjese con tiras emplásticas de distinta marca o procedencia, será necesario recurrir a otros medios de fijación (colodion común o de tipo especial, etc.).

En algunos casos puede existir indicación especial para practicar las pruebas epicutáneas según algunas de las numerosas variantes técnicas y de procedimiento que se han ideado, “parche de ventana” (6), “parche provocativo” (8), “prueba palpebral” (7), “método de gota” 13, etc. (1)

Sitios de la piel apropiados para la aplicación. — Se recurre habitualmente a la piel de la espalda; sirven también las caras anterior y lateral de brazo y antebrazo, la zona antero-lateral del cuello, la piel del abdomen y otras regiones. Las zonas próximas a las afectadas por la dermatitis, resultan a veces las más apropiadas.

Momento de la aplicación. — Las probabilidades de reconocer la existencia de una hipersensibilidad de la piel a un alérgeno de contacto son máximas cuando la dermatitis se encuentra en plena actividad; debe recordarse, sin embargo, que en ese momento son también mayores las probabilidades de provocar reacciones demasiado extendidas, exacerbaciones de la dermatitis y otros efectos inconvenientes. El peligro de ocasionar una dermatitis generalizada obligará a proceder con prudencia.

Lectura e interpretación de las reacciones. — Las reacciones se “leen” al retirar los parches y se les vuelve a observar, por lo menos una vez más, a las 24 horas (en algunos casos, cada 24 horas en los tres días que siguen al retiro). La repetición de la observación al día siguiente de la primera lectura, permite muchas veces distinguir un efecto irritante de una reacción positiva débil; por lo común, aquél se atenúa o desaparece a las 24 horas, mientras que ésta se mantiene (fig. 2) o aun se exagera.

Una reacción de intensidad débil (+), que no persiste durante 24 horas, “es probablemente una reacción pseudo positiva, atribuible a un irritante primario de acción moderada”. (9)

(1) En el cuadro sinóptico de pág. 560 y siguientes se encontrará información sobre disolventes, concentración y modos de proceder más usados para aplicar cada uno de los numerosos materiales allí considerados.

El resultado positivo consiste en una reacción que reproduce en pequeño las características objetivas y subjetivas propias de la enfermedad (fig. 1 y 2).

La reacción positiva *débil* o "límite" (+), se caracteriza por un eritema más o menos localizado a la zona de aplicación; las reacciones de intensidad *moderada* (++) presentan además edema y algunas pápulas muy pequeñas, de distribución folicular, con aspecto de saliencias casi puntiformes; a veces existen unas

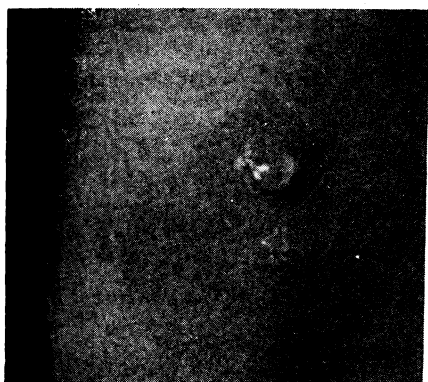


FIG. 1

Prueba epicutánea (parche) positiva intensa; se aplicó durante 24 horas picrato de butesina. Fueron también positivas en esta enferma las pruebas epicutáneas practicadas con numerosos anestésicos locales derivados del ácido para-amino-benzoico (novocaína, anestésina, etc.). También existía hipersensibilidad al ácido pírico.



FIG. 2

Reacción epicutánea positiva, en regresión. Aspecto a los 8 días de retirado el parche con novocaína; (al 2º día de retirar el parche, la reacción era positiva intensa, con numerosas vesículas, parcialmente confluentes, que ya no se ven). Este paciente presentaba intensa sensibilidad de contacto a todos los anestésicos locales derivados del ác. p-amino-benzoico.

pocas vesículas, pequeñísimas. La piel está engrosada y áspera al tacto (como "papel de lija"); se acompaña prurito, de intensidad variable.

En las reacciones positivas de intensidad *marcada* (+++), los elementos precedentemente descritos se presentan más acen tuados: las vesículas son numerosas y netamente visibles, y pueden reunirse unas con otras (coalescencia); el prurito es intenso y por lo general se exacerba intermitentemente.

Las reacciones *intensas* (++++) presentan grandes ampollas ("bullas") o intenso rezumamiento; edema y eritema intensos y extendidos; prurito muy molesto, continuo y con exacerbación

ciones. Puede resultar ulceración y, en casos excepcionales, puede existir necrosis local apreciable. Si se procede con una técnica correcta, es asimismo completamente excepcional que persista una cicatriz residual (fig. 1).

En la **interpretación**, cuando la reacción aparece como positiva, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un efecto irritativo no específico, principalmente cuando la reacción es débil y cuando el material probado es de constitución no bien definida; igualmente, cuando no se tiene experiencia respecto de su acción sobre la piel del común en las personas. Puede ser necesario en estos casos, practicar pruebas en individuos normales (prueba testigo). En los demás casos, conviene ceñirse estrictamente a las reglas que han sido establecidas acerca de concentraciones, elección de disolventes, técnica y tiempo de aplicación, etc.

Una reacción genuinamente positiva no siempre corresponde a la sustancia responsable de la dermatitis; aquí, como en el caso de las pruebas de escarificación e intradérmicas, el significado clínico que ha de atribuirse a una reacción positiva, se basará sobre otras consideraciones (pág. 692).

Una *reacción negativa* puede significar que la piel del sujeto no es hipersensible, en el momento en que se efectúa la investigación, a la sustancia probada (puede haber existido una hipersensibilidad que luego ha desaparecido). El resultado negativo puede deberse también a que las condiciones de la prueba *no reproducen las del contacto natural* (fricción, iluminación, pH y otros factores); otras veces resultan del uso de *concentraciones y tiempo de aplicación insuficientes*, etc. Finalmente suele suceder que la distribución de la sensibilidad cutánea *no es homogénea*: las zonas afectadas, o aquellas que se encuentran en su inmediata proximidad, son a veces las más sensibles o las únicas sensibles.

En algunos casos, la reacción es negativa al retirar el parche, pero se vuelve positiva uno, dos, o más días después; si la reacción aparece antes de los 7 días de la aplicación, corresponde aceptarla como una reacción positiva retardada (indica bajo grado de sensibilidad, o empleo de soluciones demasiado débiles). Si la reacción aparece después de los 7 días, puede deberse a una *sensibilización originada por la propia prueba* epicutánea; sin embargo, aun en estos casos, podría tratarse de un desarrollo muy lento de la reacción. Si al repetir la prueba la reacción aparece dentro de los plazos normales, puede aceptarse que ha existido un proceso de sensibilización

provocado por la primera aplicación; no corresponde, en cambio, tal interpretación, cuando la reacción sigue apareciendo en forma muy retardada en ocasión de sucesivas aplicaciones.

Reacciones extendidas. Encendimiento o reencendimiento de focos distantes. — Cuando la reacción se extiende a distancia del sitio de aplicación indica alto grado de sensibilidad (o el empleo de una concentración demasiado elevada).

El mismo significado tiene el reencendimiento que las zonas en que la erupción se había calmado ya, o la reaparición de focos completamente sanados (*“flare up”*).

Estos efectos se encuentran con mayor frecuencia cuando se practican las pruebas epicutáneas en pleno período de actividad de la dermatitis.

La aparición de una erupción generalizada es casi siempre imputable al uso incorrecto o poco criterioso de este procedimiento diagnóstico.

B) PRUEBAS DE ESCARIFICACIÓN Y PRUEBAS INTRADÉRMICAS

Ambas pruebas se emplean para los mismos fines del diagnóstico específico, pero se diferencian apreciablemente en detalles técnicos, fuerza o concentración de los materiales empleados y principalmente en los riesgos que comportan una y otra.

La prueba de escarificación consiste en la aplicación del alérgeno sobre una pequeña escarificación superficial (efracción epidérmica), que no alcanza a provocar sangrado; la prueba intradérmica se practica inyectando una pequeña cantidad de una dilución adecuada del extracto en las capas más superficiales de la dermis (fig. 3 y 4).

Técnica de la prueba de escarificación. — Se elige una zona apropiada de la piel (1); se limpia con alcohol (algunos recomiendan agua o suero fisiológico estériles) y se deja secar por completo. Se practican las escarificaciones, lineales de alrededor de un medio cm. de longitud (2), paralelas al eje del longitudinal

(1) Se recurre a la piel de la espalda y a la de brazo y antebrazo; es apropiada también la piel del abdomen. La piel del muslo también sirve aunque es algo menos sensible. La cara dorsal o extensora del brazo y antebrazo, la región del pliegue del codo, el puño, y las zonas pigmentadas no son apropiadas. Deben elegirse una zona de textura y aspecto normales, libre de infección.

(2) Algunos emplean escarificadores “circulares”, a los que se hace actuar imprimiéndoles un movimiento giratorio.

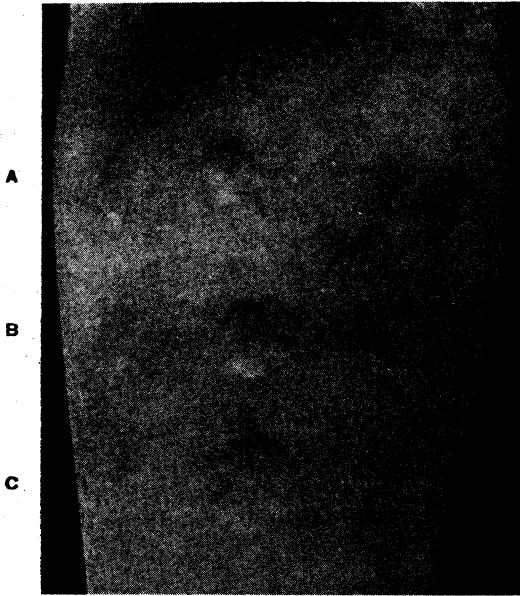


FIG. 3

FIG. 3. — Reacciones observadas a la media hora de practicar las pruebas: escarificación con polen de *Platanus acerifolia*. A): extracto de polen *Platanus*, dilución 1:15.000; B) ídem, dilución 1:1.000; C) ídem, dilución 1:100. D), a la derecha de la intensa reacción B, escarificación testigo con el líquido de dilución.

Se trataba en este caso de una paciente con típicos síntomas de rinitis nasal, que comenzaban cada año entre el 15 de agosto y el 1º de tiembre. se obtuvo resultado satisfactorio con el tratamiento coestático.

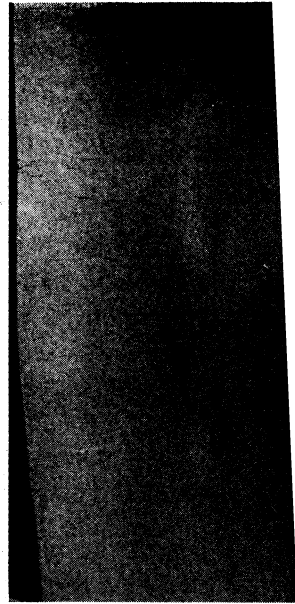


FIG. 4

FIG. 4. — Pruebas de escarificación, de punción e intradérmica: su sensibilidad relativa. Se usaron dos concentraciones diferentes de un milí extracto, una 100 veces más elevada que la otra.

Arriba: a la izq., escarificación con el extracto concentrado; a la escarificación testigo, con el líquido de dilución

En el medio: a la izquierda, punción testigo; derecha, punción con extracto concentrado (punción simple de la piel, con una aguja, a través de una gota de extracto).

Abajo: izq., intradérmica con 0,01 c.c. del extracto débil (100 veces diluido); derecha, intradérmica testigo, con líquido de dilución.

La intradérmica se manifiesta en este caso cerca de 100 veces más sensible que las pruebas cutáneas de escarificación y de punción. La prueba intradérmica es también más sensible que la prueba conjuntival (Fineman⁵).

del cuerpo o del miembro superior, en número variable (6 a 10 en los niños pequeños 20 a 40 y más aún. en los adultos), en fil regulares separadas entre sí por un espacio de 3 cm. aproximadamente.

En caso de no tener a mano un escarificador, un pequeño bisturí de buena punta es un instrumento apropiado; puede usarse también una aguja de coser, un trozo de hoja de afeitar, etc.; existen escarificadores múltiples.

que permiten efectuar tres, seis, o más escarificaciones simultáneas, lo que es muy ventajoso cuando se trabaja con niños aprensivos o de corta edad.

Se aplica sobre la línea de escarificación el material alergénico; cuando éste es pulverulento (extractos desecados), se le transporta convenientemente desde su envase, usando un mondadientes limpio y esterilizado; luego se mezcla el polvo alergénico con una pequeña gota de suero fisiológico, o mejor, de solución de hidróxido de sodio vigésimo-normal, a la vez que se frota sobre la zona escarificada (1).

Pueden usarse extractos líquidos (de concentración mucho mayor que los usados en la prueba intradérmica); los preparados en pasta, no son ventajosos en la práctica.

Técnica de la prueba intradérmica. — Se inyecta en las capas más superficiales de la dermis una cantidad muy pequeña (alrededor de 0.01 c.c.; a lo más 0.02 c.c.) de un extracto activo (de concentración o fuerza adecuada), estéril, no irritante (isotónico, de reacción neutra aproximadamente, límpido, incoloro o apenas coloreado, sin precipitado).

Para la punción de la piel se utiliza una aguja de calibre delgado (calibre "26" ó "27"), corta y firme, de punta aguda y buen bisel montada en una jeringa "del tipo para alergia" (de 1 c.c. dividida en décimos y vigésimos de c.c.; émbolo ajustado con hilo de amianto). Puede usarse una jeringa de tipo "Carpule", que se carga con los conocidos tubos o cartuchos cerrados por tapones de goma en ambos extremos.

Se elige una de las zonas ya mencionadas al tratar de la prueba de escarificación; se limpia el lugar elegido con alcohol, o con mezclas de alcohol y éter, de alcohol y acetona, etc.; se acostumbra usar alcohol de 70°. Se deja secar; colocando la aguja y jeringa casi paralelamente a la superficie cutánea (si se trata del miembro superior, tangencialmente a la circunferencia del mismo) se punciona levemente y cuidando de no penetrar hacia la profundidad, se introduce la aguja lo suficiente para cubrir el bisel realizando un movimiento compuesto de progresión y de rotación sobre el eje de la aguja. Se inyecta alrededor de 0.01 c.c.; si la inyección ha sido correcta, se observa —al retirar la aguja— una papulita de un diámetro aproximado de un milímetro, de aspecto neto, que recuerda una cabeza de alfiler. Es importante no inyectar cantidades excesivas, que podrían provocar pseudo reacciones positivas, carentes en absoluto de significado clínico e inmunológico (2).

(1) Se usan mondadientes nuevos cada vez.

(2) Si la inyección no es bien superficial, la pequeña cantidad inyectada al quedar recubierta por un apreciable espesor de tejidos, no forma ya la papulita característica; correspondientemente, la reacción resultante es de lectura e interpretación dificultosa.

Antes de inyectar, debe purgarse bien de aire la jeringa y la aguja; en caso de inyectar una pequeña burbuja, ello se reconoce por la brusca aparición de una zona clara, irregularmente ramificada, que se extiende a varios milímetros (corresponde al despegamiento de las capas de tejido).

Aunque algo molesto, el procedimiento no es doloroso, siendo perfectamente tolerado por la generalidad de las personas.

Extractos usados en las pruebas de escarificación e intradérmica. — Los extractos que deben ser probados en un paciente dado, se eligen — en buena parte — después de someter a una apreciación criteriosa los datos recogidos en la historia clínica. En principio debe evitarse la utilización de extractos de alérgenos a los cuales no les cabe razonablemente ninguna intervención en el caso clínico; por otra parte no debe omitirse la investigación respecto de aquellos otros alérgenos que podrían suministrar un resultado interesante para el diagnóstico.

Hay alérgenos que sensibilizan con cierta frecuencia y que están presentes casi invariablemente en el ambiente o en la alimentación, no importa de que persona se trate; ellos merecen ser testados sistemáticamente, siempre que el cuadro clínico sea de una naturaleza tal que pueda pensarse en la intervención etiológica de aquellos alérgenos. Este grupo comprendería para nuestro medio, varias docenas de alérgenos, más o menos los siguientes:

<u>Alimentos</u>		<u>Pólcnes</u>	<u>Inhalantes</u>
trigo	leche	<i>Acer</i>	Polvo de habitación
clara de huevo	coliflor	<i>Agrostis</i>	(varios tipos)
yema de huevo	repollo	<i>Amaranthus</i>	Plumas
carne de cordero	pescados (corvina	<i>Ambrosia</i>	Pelo de perro
carne de pollo	lisa, lenguado,	<i>Artemisia</i>	Pelo de gato
carne de cerdo	brótola, merluza)	<i>Chenopodium</i>	Pelo de caballo
carne de pavo	cacao	<i>Cynodon</i>	Pelo de vaca
naranja	café	<i>Cupressus</i>	Pelo de conejo
banana	té	<i>Fraginus</i>	Raíz de lirio
cebolla	perejil	<i>Plantago</i>	Kapok
berro	papa	<i>Platanus</i>	Seda
tomate	boniato	<i>Poa</i>	Lana
zanahoria	espinaca	<i>Populus</i>	Cola
acelga	lechuga	<i>Salsola</i>	Piretro
arroz	avena	<i>Ulmus</i>	
carne de vaca	maní	<i>Xanthium</i>	
arvejas	porotos		

Infectantes

Hongos (*Aspergillus*; *Alternaria*, etc.).

Antígeno hidatídico (siempre en intradérmica).

Además de los precedentes, es habitual que se disponga de un número abundante de otros extractos que es conveniente tener preparados de antemano para aplicarlos cuando el caso lo requiere; otras veces será necesario preparar extemporáneamente ciertos extractos, sea de materiales inhabituales, sea de materiales particulares al medio que rodea al paciente (extracto de las plumas de su almohada, del polvo de su casa, del relleno de sus muebles, etc.).

Lectura y anotación de las reacciones. — Las reacciones positivas observadas en las pruebas de escarificación e intradérmicas pueden ser de tipo inmediato (tipo urticariano, tipo atópico, tipo histamínico) o de tipo tardío (tipo tuberculínico). Las reacciones positivas producidas por extractos de alimentos, de pólenes y de inhalantes comunes, corresponden casi siempre al primer tipo; las características, objetivas e histológicas, y los plazos de aparición, culminación y regresión, son muy similares o idénticos a los observados al inocular en la piel una solución de histamina (pág. 76).

La reacción *tardía* comienza después de las 10 ó 12 horas, culmina entre las 24 y 48 horas y desaparece en tres o más días; este tipo de reacción es de observación frecuente con los extractos bacterianos y de hongos (los que pueden provocar también reacciones inmediatas de tipo urticariano). En raras ocasiones pueden observarse reacciones de tipo tardío (retardadas), después de inyectar extractos de alimentos y aun de inhalantes; no está bien establecido el valor que en tales casos debe asignarse a la reacción.

La lectura de las reacciones comprende una apreciación objetiva de los resultados obtenidos. Para reconocer las reacciones inmediatas (que habitualmente culminan entre los 10 y los 20 minutos, a partir de la inyección), se tiene en cuenta la pápula central y el eritema; la primera aparece como una zona blanquecina, (que se destaca mejor al poner tensa la piel), de tamaño variable, que se reconoce al tacto por su elevación respecto de la piel circundante, y que presenta a veces pseudopodios; está rodeada por un halo de eritema de extensión e intensidad variable. El *eritema* puede existir sólo, sin pápula apreciable, y tener significado diagnóstico, principalmente en el caso de la prueba de escarificación, siempre que sea netamente más marcado que el producido por una escarificación testigo, practicada con el líquido de dilución.

Las reacciones positivas intensas se acompañan frecuentemente de prurito más o menos marcado.

Se consideran negativas las reacciones que carecen de los elementos descritos o que sólo los presentan con intensidad aproximadamente igual a la exhibida por la prueba testigo, practicada con el líquido de dilución: si el eritema excede netamente al testigo o si se acompaña de una pequeña roncha que éste no presenta, la reacción debe ser considerada positiva. La reacción puede ser dudosa (\pm) y en este caso conviene, tal vez, repetirla. Se acostumbra distinguir los *grados de positividad*, en general 4 grados: límite (+), moderada (++) , marcada (+++), intensa (++++). La positividad de la reacción no es necesariamente proporcional al significado clínico que haya de atribuírsele y tampoco a la sensibilidad clínica del sujeto. Una positiva límite, bien comprobada, obtenida en un paciente dado, puede tener mayor importancia clínica que varias otras reacciones positivas marcadas o intensas obtenidas en el mismo paciente (1).

Las reacciones de tipo tardío presentan como elementos constitutivos esenciales, el eritema y la infiltración; cuando faltan estos elementos o cuando ellos se presentan con intensidad que no difiere del testigo (el testigo puede estar constituido por los lavados de un medio de cultivo, etc.), la reacción es negativa. Una zona de eritema que excede al testigo o que alcanza un diámetro de 4 ó 5 m.m. corresponde a una reacción positiva. En forma análoga al caso anterior, se distinguen grados de positividad de acuerdo con las dimensiones del eritema y de la zona infiltrada.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Reacciones seudo-positivas. — Una reacción que por su aspecto objetivo parece positiva, puede no serlo realmente, es decir, puede no ser el efecto de un proceso inmunológico específico, dependiente de la presencia de anticuerpos.

(1) Por otra parte, la calificación de positividad establecida por un investigador, tiene un valor relativo cuando se extiende más allá de su experiencia personal, pues no existe un criterio uniforme para asignar los grados de positividad. En nuestra experiencia personal, aceptamos como grado máximo de positividad, el de las reacciones que presentan una roncha de 10 o más mm. de diámetro, acompañada de eritema, seudopodios y prurito marcados.

La sensibilidad cutánea del sujeto es apreciada de mejor manera, teniendo en cuenta la dilución límite que todavía provoca reacción positiva.

Estas reacciones son llamadas “pseudo-positivas” o “falsas positivas”. Diversos factores y circunstancias pueden contribuir a su producción: 1) *Mala calidad del extracto*: excesivamente concentrado, irritante; 2) *mala técnica*: inyección de volumen excesivo o de aire (en el método intradérmico); inyección o escarificación en zonas de piel excesivamente sensibles (pliegue de codo), o en otras que han quedado anormalmente irritables como resultado de una previa sesión de testado (se aconseja por ello no repetir pruebas en el mismo sitio, antes de haber transcurrido 48 horas; sobre todo si en la primera sesión se presentaron muchas reacciones positivas); 3) *dermografismo*: en este caso la piel reacciona ante un estímulo mecánico leve, desarrollando la “triple respuesta” (pág. 76).

Reacciones positivas sin significado clínico. — Otras veces se trata de reacciones positivas auténticas, pero su significado clínico actual es escaso o nulo. Ellas pueden responder a: 1) síndrome alérgico que el paciente presentó en períodos anteriores y que luego desapareció, manteniéndose sin embargo la reacción positiva al alérgeno que provocaba los síntomas (“*alergia pretérita*”); 2) hipersensibilidad actual, pero de grado subclínico (“*alergia subclínica*”); aun expuesto repetidamente, el paciente no desarrolla síntomas, salvo en circunstancias excepcionales cuando se reúnen otros varios factores coadyuvantes. Algunos de estos casos representan probablemente un estado anormal y transitorio de respuesta inmunológica a una exposición masiva (ingestión abundante y repetida de un mismo alimento, p. ej); un cierto tiempo después la reacción se vuelve negativa (*hipersensibilidad latente transitoria*); 3) “*alergia futura*”: la reacción positiva que no corresponde a ningún elemento del cuadro clínico se mantiene un cierto tiempo y luego, en el futuro, aparecen las correspondientes manifestaciones clínicas; 4) *acciones metalérgicas*, principalmente cuando se trata de extractos bacterianos; 5) *relaciones inmunológicas*: la reacción positiva a un alérgeno dado se debe al parentesco antigénico existente entre aquel alérgeno, y otro diferente que es el real causante del cuadro clínico.

Reacciones positivas con significado clínico. — Descartadas todas las posibilidades que acaban de mencionarse, quedan finalmente las reacciones positivas a las que debe asignarse signifi-

cado clínico; o sea, que los alérgenos correspondientes tienen intervención causal en los trastornos estudiados (aquellos por los que consulta el enfermo, u otros que éste no ha tenido en cuenta, pero cuya existencia el médico ha sabido reconocer). Se aceptará que una reacción positiva corresponde a un alérgeno causal, solamente; 1) cuando la exposición del paciente al mismo alérgeno sea *posible*; 2) cuando exista *adecuación cronológica* (los síntomas comienzan cuando el sujeto está expuesto o poco después); 3) siempre que concuerde con los datos de la *historia clínica*. La confirmación final será suministrada por las medidas de *eliminación y reexposición* y por el *tratamiento*.

Reacciones negativas. — Una reacción negativa puede deberse a que el correspondiente alérgeno no tiene intervención causal en el cuadro clínico. Para admitirlo así deben eliminarse otras posibilidades; en efecto, la negatividad de la reacción puede deberse a otras causas: 1) *elección de un método inadecuado*; pruebas intradérmicas con agentes de dermatitis por contacto; pruebas de escarificación con drogas de constitución simple y otros haptenos, etc.; 2) *mal extracto* (mal preparado, débil, viejo, deteriorado, contaminado); 3) *mala técnica*: escarificaciones incorrectamente practicadas, etc.; 4) *fase negativa*: tanto la hipersensibilidad cutánea, como la general, varían marcadamente a lo largo del tiempo, en relación con el estado general (desnutrición, fiebre), el grado de exposición, las manifestaciones clínicas, el tratamiento y muchos otros factores; repitiendo las pruebas cutáneas en mejores circunstancias, el resultado puede ser opuesto; 5) *efectos farmacológicos*: si el sujeto ha recibido adrenalina en las horas precedentes al testado, puede resultar negativa una reacción que en otros momentos es positiva (el efecto perturbador de la efedrina y de la aminofilina es mucho menor que el de la adrenalina); 6) *el extracto usado no representa fielmente al alérgeno que realmente interviene*; esto sucede probablemente con frecuencia cuando se usan extractos de alimentos y de bacterias; 7) *escasa reactividad de la piel*: piel hiperpigmentada, excesivamente expuesta al sol y al aire marino; piel espesada, atrófica o afectada por procesos diversos; senilidad, caquexia, hipotiroidismo, etc.; 8) la *hipersensibilidad* se encuentra *más o menos estrictamente localizada* al órgano de choque; o a éste y a

las mucosas pero no a la piel (p. ej. prueba nasal positiva a un inhalante, con prueba cutánea negativa); o aun se extiende a unas partes de la piel, pero no a toda la piel (esta desigualdad en la distribución cutánea de la sensibilidad es más propia de las dermatitis por contacto y de otras alergias de la piel).

Como puede apreciarse, la elaboración final e interpretación de los resultados de los métodos específicos, es fundamentalmente un proceso lógico que comporta numerosas y complejas consideraciones.

Ventajas e inconvenientes respectivos de las técnicas de escarificación e intradérmica. — La técnica de escarificación es más sencilla (no requiere instrumento especial), es más segura (no ofrece prácticamente riesgos), es algo menos molesta; es la más apropiada para los niños pequeños: las reacciones seudopositivas son muy raras. Utiliza extractos concentrados o desecados, cuya estabilidad es una importante ventaja. Es también la técnica de elección en muchas circunstancias: a) cuando se prueban alérgenos extraordinariamente activos (cola, trigo sarraceno, etc.); b) cuando se prueban extractos de preparación extemporánea o extractos sobre los cuales se tiene poca experiencia, o cuya estandarización no ofrece absoluta confianza; c) cuando se cree estar en presencia de un alto grado de sensibilidad clínica; d) en general, siempre que exista algún temor de que el extracto pueda tener una actividad excesiva en relación a las circunstancias del caso.

Desde el punto de vista de la realización práctica esta técnica es completamente satisfactoria: pueden probarse 50 o más alérgenos en una sesión, sin inconvenientes. Se han ideado algunas modificaciones de la técnica y se han propuesto dispositivos que permiten practicar cerca de 100 pruebas de escarificación en un tiempo brevísimo.

El principal defecto, tal vez el único, de la prueba de escarificación, es su reducida sensibilidad, en comparación con el método intradérmico: se encuentran con este último reacciones de significación clínica que no son descubiertas por el primero (fig. 4, pág. 688).

Inversamente, el método intradérmico presenta la gran ventaja de ser muy sensible; a veces demasiado sensible, (reacciones positivas sin mayor significado clínico; más raramente reacciones seudopositivas, que son fáciles de evitar usando buena técnica y buenos extractos). Como inconvenientes principales utiliza extractos líquidos poco concentrados, que son poco estables por lo general; exige una estandarización rigurosa de los extractos, preferiblemente por varios métodos que se controlan mutuamente (relación peso/volumen; determinación de nitrógeno proteico o total; prueba clínica cautelosa de cada nuevo extracto), exige proceder prudentemente con los alérgenos muy activos y cuando se presume que la hipersensibilidad del paciente es de alto grado.

En síntesis, es un método mucho más delicado y que comporta riesgos mayores que el de escarificación.

En la práctica tiende a generalizarse la combinación de ambas pruebas, realizándose primero la de escarificación (por lo menos con los alérgenos más activos) y luego la intradérmica, limitada ésta a los alérgenos que dieron resultado negativo en la prueba de escarificación.

C) PRUEBAS MUCOSAS

Las de mayor importancia práctica son la prueba conjuntival y la prueba nasal.

a) **Prueba conjuntival.** — Es de verdadera utilidad, sobre todo en el diagnóstico de la alergia polínica: es algo más sensible que la prueba de escarificación y, aunque menos sensible que la prueba intradérmica, tiene sobre ésta la gran ventaja de que las reacciones positivas son muy fieles, es decir tienen casi siempre significado clínico.

Se utiliza la prueba conjuntival como complemento de otros medios de diagnóstico específico, asociándola en general a la prueba de escarificación; se la reserva entonces para aquellos casos en que la prueba de escarificación resultó negativa (en enfermos cuya historia clínica sugiere la existencia de hipersensibilidad al polen correspondiente). La prueba conjuntival suele resultar en ellos positiva, en correspondencia con la historia clínica; se trata habitualmente de pacientes moderadamente sensibles que según VAUGHAN^{12b} no deberían ser sometidos a tratamiento preestacional, siendo más razonable esperar la iniciación de los síntomas para aplicarles (si la intensidad del cuadro clínico lo justifica) el tratamiento coestacional.

Es también útil recurrir a la prueba conjuntival cuando se investiga la hipersensibilidad a los sueros heterólogos (suero de caballo, etc.); si las pruebas de escarificación con una serie de diluciones del suero (al 1/100; al 1/10; y puro) han resultado negativas, se practica la prueba conjuntival con una dilución al 1/5 o al 1/10 del mismo suero (pág. 101).

En la prueba conjuntival pueden emplearse materiales pulverulentos (polen, previamente tamizado para despojarlo de partículas extrañas irritantes, y conservado completamente seco) o extractos líquidos (sin glicerina y con 4 ‰ de fenol).

Las probabilidades de obtener reacciones positivas son mayores cuando la prueba conjuntival se practica en pleno período sintomático (durante la estación), y también en aquellos pacientes que han presentado marcados síntomas oculares.

Aunque no pueden practicarse más de unas pocas pruebas por sesión, esto no constituye mayor inconveniente, siempre que se reserve esta técnica para complementar y precisar la información obtenida con la prueba de escarificación.

En el caso de la prueba conjuntival, es de verdadera importancia tomar medidas para evitar que se produzcan reacciones demasiado intensas: 1) como regla general, sólo se la practicará después de las pruebas de escarificación y cuando éstas hayan resultado negativas (especialmente cuando ha de utilizarse el polen seco); 2) se utilizarán diluciones seriadas de cada alérgeno, comenzando por las más débiles (esta medida precaucional es de obligación cuando no se ha practicado previamente la prueba cutánea); 3) se interrumpirá toda reacción positiva que amenace alcanzar un grado intenso (lavado conjuntival con suero fisiológico o con solución de ácido bórico, e instilación subsiguiente de unas gotas de adrenalina al 1/10.000).

Técnica. — Haciendo una ligera presión hacia abajo sobre la piel del párpado inferior, se le retira ligeramente del globo ocular y se vierte en el fondo de saco conjuntival una gota del extracto a probar: en caso de usar polen seco, se deposita sobre la conjuntiva del párpado inferior la pequeña cantidad que puede levantarse con el extremo (el milímetro terminal aproximadamente) de un mondadientes (después de unos dos minutos de contacto, retirar el polen tocándolo con un pequeño hisopo de algodón, montado sobre un mondadientes).

La reacción positiva de grado límite o moderado se manifiesta por enrojecimiento (eritema) de extensión variable, predominando en la conjuntiva palpebral inferior, asociado a dilatación de los vasos de la conjuntiva bulbar; estas alteraciones persisten durante cinco, diez o más minutos, distinguiéndose así de las puramente irritativas, que son de más corta duración.

La reacción positiva marcada (+++), se caracteriza por una mayor intensidad de los elementos ya descritos (eritema y dilatación vascular), asociados a acentuado lagrimeo; la reacción intensa (++++) se caracteriza por el predominio del edema subconjuntival, que levanta la mucosa en forma visible, principalmente en las proximidades del fondo de saco conjuntival inferior y alrededor de la córnea (quemosis). Suele observarse obstrucción nasal y crisis de estornudos (a veces también en las reacciones menos intensas).

b) Prueba nasal. — Es poco apropiada para la práctica corriente y sus indicaciones son muy limitadas; para el estudio de la alergia polínica es mucho más cómodo recurrir a la prueba

conjuntival como complemento de las pruebas cutáneas. La prueba nasal puede ser útil para precisar el significado clínico de las reacciones cutáneas positivas a inhalantes domésticos: plumas, lana, raíz de lirio, polvo de habitación (tamizado para eliminar partículas irritantes, y esterilizado), kapok, tabaco, pelo de gato, pelo de perro, etc. Se aproxima a una de las narinas cierta cantidad de cada uno de estos materiales y se ordena al paciente que haga una aspiración brusca y breve; se observa la respuesta dentro de los 20 minutos que siguen. Cuando la reacción es positiva, el sujeto presenta prurito y obstrucción nasal, crisis de estornudos, hidrorrea, a veces se agrega prurito conjuntival, lagrimeo, dolor de cabeza, La reacción puede juzgarse de mejor manera si se inspecciona la mucosa nasal antes y después de la aplicación.

Esta prueba no es practicable sino en los momentos de ausencia de síntomas; pueden probarse dos alérgenos, raramente más, en una sesión.

Se han ideado muchas otras maneras de proceder (introducción de polvos o de extractos líquidos mediante pulverizadores; colocación de un pequeño hisopo de algodón, cargado con la sustancia o el extracto, en el meato medio o sobre el cornete medio, etc.); todas ellas adolecen de serios inconvenientes.

D) PRUEBAS GENERALES

Se administra el alérgeno por vía oral o por vía intravenosa, y se observan los efectos generales, o localizados a determinados territorios, que se producen después de haberse distribuido aquél por vía circulatoria.

a) **Pruebas de ingestión.** — Son de gran importancia para el diagnóstico de la alergia a alimentos; asimismo, prestan utilidad en el diagnóstico de la hipersensibilidad a drogas.

Los alimentos se administran en una sola vez, o repetidamente a lo largo de dos o más días, después de un período más o menos largo de supresión de los mismos: los efectos observados y los plazos de observación, son muy variados, según los casos. En la mayor parte de las veces, se trata de reproducir los síntomas que el paciente presentaba, después de haberlos hecho desaparecer mediante una adecuada dieta de eliminación

pág. 285); constituye entonces un caso particular de “prueba de eliminación y reexposición”, método éste de aplicación muy general en el diagnóstico alérgico, principalmente como medio confirmatorio de los resultados obtenidos con los procedimientos habituales del diagnóstico específico (pruebas cutáneas). (1)

En otras maneras de proceder, se investiga el efecto que la ingestión del alimento ocasiona sobre la frecuencia del pulso (*prueba de la taquicardia reaccional*) (pág. 301) sobre el recuento leucocitario (*prueba de la leucopenia*, o “índice leucopénico” de VAUGHAN) (pág. 301). La utilidad práctica de estos métodos es reducida en comparación con el valor de una minuciosa y prolongada observación clínica de los efectos ocasionados por la ingestión del alimento.

b) **Prueba intravenosa.** — De uso excepcional, sólo se justifica su empleo en algún caso de hipersensibilidad a drogas: inyección intravenosa de arsenicales orgánicos (un centigramo de neosalvarsán o neoarsfenamina; un miligramo de “mapharsen”) y observación de los posibles efectos (prurito, eritrodermia, crisis nitritoide).

E) PRUEBAS DE TRASMISIÓN PÁSIVA

Puede estar indicado recurrir al “método indirecto”, basado en la transmisión pasiva de la sensibilidad, en diversas circunstancias: a) anomalías reactivas o estructurales, e infecciones de la piel del paciente (dermografismo, piel hiperirritable, espesamiento o pigmentación extendida, erupciones difusas, piodermitis); b) estado general precario (sujetos muy debilitados, gravemente enfermos, etc.); c) edad muy temprana (lactantes), y otras circunstancias.

Para investigar la sensibilidad por el método de prueba cutánea indirecta, se inyecta, en una primera sesión, por vía intradérmica, en cada uno de los sitios elegidos en la piel del receptor 0,05 c.c. a 0,10 c.c. del suero del sujeto alérgico (verificar previamente que éste carece de antecedentes de sífilis y que las correspondientes reacciones serológicas son negativas). Se utiliza generalmente un lado de la piel de la espalda del receptor, dejando libre el otro para practicar las pruebas de control en los sitios simétricos.

El receptor debe ser un sujeto adulto, menor de 50 años, de piel sana,

(1) La manera de proceder y los detalles que deben ser tenidos en cuenta en la interpretación, han sido detenidamente considerados en las págs. 232, 285, 296 y siguientes.

y preferiblemente no alérgico. Se emplea de preferencia el suero sin diluir, sin adición de antisépticos, obtenido con todas las precauciones para mantener la esterilidad; puede usársele sin embargo diluido al medio con solución fisiológica y filtrado por filtro Seitz (algunos le agregan fenol a la concentración final de 4^c/∞).

Se marcan los sitios preparados, para poder reconocerlos con seguridad, 1 a 4 días después, al inyectar los extractos. Se aconseja al receptor una dieta liviana, sin huevo, pescado, maní, nueces, pollo, etc., carente asimismo de los alimentos que van a ser probados; en general, deben tomarse medidas para que el receptor no se encuentre expuesto a ninguno de los alérgenos (principalmente los más activos) que han de ser inyectados en la segunda sesión.

La inyección intradérmica (0,01 c.c. a 0,02 c.c.) en los sitios preparados debe practicarse exactamente en el mismo lugar en que fué inyectado el suero; como control, cada alérgeno es inyectado en el sitio de piel simétrico, intradérmico y en igual cantidad. La reacción positiva en los sitios sensibilizados se aprecia entre los 30 y 45 minutos; se compara en cada caso con el testigo. Es raro que se observen reacciones muy intensas; por lo común son de grado límite o moderado, pero su apreciación es clara, gracias a la comparación con el testigo.

El método de KÖNIGSTEIN - URBACH (pág. 51) de transmisión pasiva, suele dar resultado positivo en algunas afecciones en que la técnica de PRAUSTNIZ - KÜSTNER, que acaba de describirse, da resultados regularmente negativos (alergia cutánea a drogas, dermatitis alérgica por contacto).

F) PRUEBAS DE ELIMINACIÓN Y REEXPOSICIÓN

Cuando se sospecha de un determinado producto alérgico es muchas veces conveniente, si ello es practicable, evitar el acceso del mismo al organismo del enfermo, durante un periodo más o menos prolongado, mientras se mantienen incambiadas — en la medida de lo posible — todas las demás circunstancias que pudieran influir en la evolución del cuadro clínico.

Se observa cuidadosamente esta evolución en los días siguientes: sucede a veces que el enfermo mejora o se normaliza, dentro de un plazo variable (1). Se permite luego que se reexponga al mismo producto antes supri-

(1) Un asmático observado por nosotros, notó mejoría muy marcada al día siguiente de suprimir una pequeña almohada de kapok. Un paciente afectado de eczema crónico comenzó a notar beneficio neto, recién al principio de la tercera semana subsiguiente a la eliminación de la leche y otros alimentos.

mido: si los síntomas reaparecen es posible que éste sea un factor etiológico importante.

Repetiendo varias veces en distintas oportunidades esta manera de proceder (precisando en cada caso las circunstancias, la densidad de exposición, los plazos de reiniciación de los síntomas, etc.), puede llegarse a definir en forma satisfactoria la relación existente entre la afección y la exposición al alérgeno.

En estos casos la prueba de eliminación y reexposición tiene un valor más bien *confirmatorio* de la orientación diagnóstica proporcionada por otros medios (historia clínica, métodos específicos).

Otras veces, es precisamente *con el fin de orientar* el diagnóstico que se practican variaciones globales de la exposición. A este fin se ordenan cambios de alimentación o de ambiente que comportan la eliminación simultánea de numerosos alérgenos, en un grado difícil de precisar con exactitud: cambio de pieza o de casa, traslado a un hotel o a un sanatorio, viaje a la campaña o a un balneario, etc. Si los síntomas desaparecen con estas medidas, se dispone entonces de una importante orientación para llegar a individualizar los alérgenos que intervienen.

Puede procederse entonces de varias maneras, según las circunstancias: a) permitir al enfermo que vuelva a ingerir la comida habitual; b) permitir que vuelva a su pieza o a su casa, sea durante todo el día, sea excluyendo las horas de la noche (vuelve al sanatorio, hotel, etc., para dormir), o, por el contrario, se le permite ir a su casa solamente durante las horas de la noche. Si los síntomas reaparecen en esta última circunstancia, debe sospecharse en primer lugar de los materiales de la cama (almohadas, etc.).

Otras veces, manteniendo las condiciones de ambiente o de alimentación que llevaron a la mejoría, se le reexpone solamente a algún material sobre el que recaen sospechas (por ej., se traen las almohadas que usaba el enfermo en su casa).

Cuando se considera el posible origen ocupacional de la afección, es de importancia examinar si la evolución del cuadro clínico presenta alguna relación con los períodos de interrupción y reiniciación de la exposición ocupacional (pág. 548).

VI) Métodos no específicos de diagnóstico

La mayor parte de los medios propuestos, no ya con el fin de individualizar los alérgenos responsables, sino con el más general de reconocer la naturaleza alérgica del proceso, carecen de importancia práctica (determinación del grado de reacción cutánea a la peptona, a la histamina, a sustancias urticariógenas diversas, al veneno de abeja, a la caspa humana, etc.).

En la práctica la orientación principal en este sentido la ofrece la *eosinofilia sanguínea* (1) y sobre todo, cuando se cree estar en presencia de un caso de alergia nasal, la apreciación de la *abundancia local de eosinófilos*.

Para efectuar el estudio citológico de las secreciones nasales, o del cavum, se recoge el exudado espontáneamente presente, y se fijan luego las láminas con alcohol metílico. Para colorear se usa Giemsa o como recomendación HANSEL, azul de metileno y eosina. La técnica de este autor es como sigue: se cubre la lámina con eosina (al 1 en 200) durante un minuto. Se agrega agua destilada y se deja otro minuto. Se escurre luego la lámina y se vierte sobre ella agua destilada hasta eliminar todo exceso de colorante. Luego se vierte en forma similar alcohol de 96°, se le escurre y de inmediato se cubre la lámina, durante 10 segundos, con azul de metileno al 1 en 200. Se agrega entonces agua destilada, se la deja durante 30 segundos, al cabo de los cuales se lava con agua destilada y finalmente con abundante alcohol de 96°. (2).

Según HANSEL, la presencia de eosinófilos en la secreción es un buen indicio de alergia activa; si además existen neutrófilos abundantes, ello indica infección sobreagregada. La relación eosinófilos-neutrófilos, se desplaza en uno u otro sentido, según el curso del proceso alérgico y la actividad o el estado evolutivo de la infección.

(1) En caso de encontrarse una eosinofilia sanguínea elevada, debe considerarse las múltiples posibles causas de esta alteración (Cap. XVII).

(2) HANSEL destaca que para obtener mejores resultados debe usarse agua destilada neutralizada, preparada cada día que se precisa. Para neutralizar se necesita aproximadamente 1 gota de solución al 1% de carbonato de potasio por cada 50 c.c. de agua destilada.

VII) Reacciones generales provocadas por la administración de extractos alérgicos ²; ³; ^{12c}; ^{12d}

(Reacción general. Reacción «constitucional»)

A) DEFINICIÓN Y SÍNTOMAS

Se llama reacción general o “reacción constitucional” (COOKE ³) al cuadro clínico provocado por la absorción y distribución circulatoria de uno o más alérgenos, administrados a un paciente específicamente hipersensible, y en cantidad que excede al límite de tolerancia del sujeto.

Pueden observarse síntomas muy variados, combinados de diversas maneras. Entre las manifestaciones más frecuentes, cabe enumerar:

a) *Prurito cutáneo* (de localización variable: zonas relativamente próximas al asiento de la inyección, regiones palmares y plantares, cuello y cuero cabelludo, región esternal, región anal, o generalizado a toda la superficie cutánea); parestesias, sensación de quemadura, de hormigueo; *prurito de las mucosas*.

b) *Eritema* más o menos generalizado; enrojecimiento y sensación de calor en la cara

c) *Urticaria*.

d) *Tos* de tipo irritativo; al grado mínimo, cosquilleo laríngeo que puede asociarse a sensación “de nudo”.

e) *Coriza* (rinorrea, estornudos, obstrucción nasal) y congestión conjuntival.

f) *Asma*, síntoma de significación seria si aparece en los primeros momentos.

g) *Edema angioneurótico*, diversamente localizado: párpados, labios, glotis (peligro de asfixia), gastrointestinal (crisis aguda de dolor, a tipo de calambre).

h) *Dolor de cabeza*, frontal, occipital, de tipo jaquecoso. Puede persistir durante muchas horas.

i) *Náuseas*, más raramente *vómitos*, que pueden ser copiosos.

j) *Decaimiento* o intenso *malestar general* difícil de definir; sensación de calor en la cara, nerviosidad, etc.

Son manifestaciones más raras:

a) *Tumefacciones ganglionares* (de los ganglios axilares, cervicales, submaxilares, preauriculares, etc.), acompañadas de dolor a la presión y apreciables recién hacia la sexta hora después.

b) *Fiebre* que puede sobrepasar los 38° de iniciación también tardía, de breve duración.

c) *Colapso circulatorio* de instalación rápida, precedido o no de algunos síntomas premonitores; es propio de las formas inmediatas y muy graves o fulminantes.

d) *Síncope*, muy raro.

Es de importancia considerar por separado los síntomas que pueden anunciar el inminente desarrollo de una reacción constitucional (*síntomas premonitorios de la reacción*), pues la eficacia del tratamiento de las formas severas depende de la precocidad con que es instituido. Los síntomas premonitorios más frecuentes son: prurito cutáneo (de las zonas próximas a la de introducción del alérgeno; de las regiones palmar y plantar; del cuello y cuero cabelludo); cosquilleo laríngeo o tos seca y breve de tipo irritativo; sensación de calor en la cara; urticaria; eritema extendido; coriza; náuseas; sensación opresiva retroesternal; malestar general. El simple agrandamiento rápido y desmesurado de la reacción local, en un testado intradérmico, debe ya mover a la acción.

Tipos o variedades de reacción constitucional. COOKE estableció una distinción de gran importancia clínica, que separa, atendiendo al momento de su iniciación, por un lado las reacciones graves (sobre las que hay que actuar de inmediato), y por otro, las simplemente molestas o desagradables. Las primeras corresponden al llamado *tipo inmediato*; se inician dentro de la primera hora, lo más a menudo dentro de la primera media hora, y a veces dentro del primer minuto; son, por regla general, tanto más graves cuanto más precoces. Las que se inician en los primeros minutos suelen ser fulminantes; en la sintomatología predomina entonces el colapso circulatorio, acompañado o no de fenómenos cutáneos generalizados. Es el grado máximo de reacción alérgica general, el verdadero "*choque alérgico*", que corresponde desde el punto de vista anatomopatológico a una alteración vascular generalizada, con edema y sufusiones hemorrágicas en diversos territorios (reacción constitucional propiamente dicha).

Las reacciones que se inician hacia la media hora o algo después, tienden a presentar una sintomatología menos difusa, en general predominan algunas manifestaciones dependientes de un órgano o tejido de choque determinado ("*systemic reaction*", de VAUGHAN), y a veces reproducen, el mismo tipo de afección alérgica que el enfermo presenta, acompañándose de varias otras

manifestaciones. El cuadro clínico es precedido por alguno de los síntomas premonitorios ya descritos.

Las reacciones de *tipo tardío* se inician hacia la quinta hora o más tarde; pueden ser muy molestas, pero no amenazan la vida. Es frecuente que la sintomatología reproduzca aproximadamente la de la afección alérgica u otro tipo de manifestación localizada (1). La iniciación de la reacción no es brusca, sino progresiva; puede persistir en cambio horas y días.

B) CIRCUNSTANCIAS EN QUE APARECE LA REACCIÓN CONSTITUCIONAL

La reacción puede aparecer al efectuar las pruebas cutáneas de diagnóstico específico. Se han observado varios casos de reacciones constitucionales de tipo inmediato, graves o fatales, a consecuencia de pruebas intradérmicas; existen algunas pocas observaciones de reacción grave o fatal provocada por pruebas de escarificación.

Actualmente, gracias a los progresos habidos en materia de preparación y estandarización de extractos, y gracias también a los conocimientos y experiencia acumulados respecto de muchos otros factores (concentración adecuada; nivel de hipersensibilidad del sujeto; actividad particularmente intensa de algunos alérgenos, etc.), se han vuelto totalmente excepcionales las reacciones graves de tipo inmediato atribuibles a las pruebas de diagnóstico.

En cambio aun hoy suele observarse alguna reacción general de tipo grave en ocasión del tratamiento hiposensibilizante, aunque ello constituye también una excepción. La mayor parte de las reacciones alérgicas observadas actualmente en el curso de tratamientos desensibilizantes, correctamente conducidos, son formas frustras o moderadas, o corresponden al tipo tardío.

C) FACTORES DE LA REACCIÓN CONSTITUCIONAL

Diversas circunstancias pueden conducir a que ingrese a la *circulación, en un momento determinado, una cantidad de alérgeno que excede a la tolerancia del sujeto.*

(1) Suelen observarse, sin embargo, casos en que las manifestaciones tardías se reducen a un estado de inquietud o nerviosidad durante el día de la inyección, seguido de insomnio; estos síntomas que podrían ser pasados por alto, constituyen una seria advertencia.

En la *prueba intradérmica* a) error en la dilución, en la *estandarización*, o en la denominación atribuida al extracto; b) uso de numerosos alérgenos inmunológicamente relacionados, en una misma sesión; c) empleo de alérgenos muy activos; d) extrema hipersensibilidad del sujeto a uno o más de los alérgenos probados; e) realización de pruebas intradérmicas en sujetos en plena crisis alérgica; o en niños de muy temprana edad, etc.

En el tratamiento desensibilizante: a) exceso de una dosis individual; b) progresión demasiado rápida de las dosis; c) intervalos demasiado breves (acumulación); d) dosis tope demasiado elevada; e) brusco aumento, inadvertido, de dosificación (cambio de frasco, etc.); f) concentración demasiado alta y volumen demasiado pequeño del extracto inyectado; g) inyección intravenosa accidental (en una pequeña vena subcutánea); h) inyección en pleno ataque o en períodos de densa exposición (estación polínica); i) extrema sensibilidad del sujeto, no tenida en cuenta; j) pérdida de la tolerancia antes adquirida (reanudación del tratamiento después de interrupción prolongada del mismo); k) influencias circunstanciales: tiempo cálido, ventoso, tormentoso; menstruación, ejercicio muscular, etc.

D) PROFILAXIS DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS GENERALES

Surge de la criteriosa consideración de los posibles factores etiológicos que acaban de mencionarse.

En lo que respecta a las pruebas intradérmicas sólo se practicarán por persona experimentada en ellas, que disponga de buenos extractos, diluidos a la concentración adecuada, perfectamente estandarizados; no se practicarán más de 20 a 30 reacciones por vez, cuidando de que no abunden los alérgenos extraordinariamente activos o inmunológicamente emparentados; no se aplicará el método a niños de muy corta edad, ni a sujetos en plena crisis alérgica; se procederá con gran cautela en los sujetos debilitados o excesivamente aprensivos, en las mujeres embarazadas, y en aquellos casos en que la historia clínica sugiera la existencia de una extrema hipersensibilidad frente a alguno de los alérgenos usados en la prueba; se anotarán y conservarán cuidadosamente las etiquetas de los frascos y se tomará toda otra disposición que se crea conveniente para evitar confusiones y errores.

En lo que se refiere al tratamiento desensibilizante, la correcta conducción del mismo exige que la dosis inicial, la progresión de aumento en las sucesivas inyecciones, los intervalos y la dosis tope, sean ajustadas a las necesidades de cada paciente, (*individualización del tratamiento*), de acuerdo con su grado de

hipersensibilidad cutánea y clínica y con las respuestas desarrolladas en el curso del tratamiento.

Se aprecia el grado de hipersensibilidad cutánea, refiriéndola a la menor concentración (relación peso/volumen) o actividad (contenido en nitrógeno total o en nitrógeno proteico) de los extractos que, en inyección intradérmica, alcanza a provocar una reacción positiva bien definida. Hemos visto a propósito de la polenterapia (pág. 478), que de esta manera, los sujetos afectados pueden clasificarse en tres grupos fundamentales: 1) *clase "A"*, altamente sensibles, que responden con una reacción positiva a la inyección intradérmica de extractos muy débiles (que contienen una décima de microgramo de N. por c.c.; o si la fuerza está expresada en relación peso/volumen, extractos al 1 en 100.000); 2) *clase "B"*, medianamente sensibles, reaccionan a extractos de fuerza 10 veces mayor que los anteriores; 3) *Clase "C"*, poco o moderadamente sensibles, sólo reaccionan a extractos de fuerza 100 veces mayor que los primeros. Excepcionalmente se encuentran pacientes que presentan un grado extremo de sensibilidad cutánea y desarrollan reacciones positivas frente a extractos de fuerza 10 y más veces menor que los primeramente mencionados (*clase "AA"*).

Puede realizarse una apreciación similar del grado de hipersensibilidad cutánea en sujetos alérgicos afectados por otros inhalantes.

La dosis inicial será tanto menor cuanto más elevada sea la sensibilidad cutánea del sujeto; igualmente lo será la dosis tope o máxima que se pretende alcanzar. La progresión de la dosificación será lenta y cuidadosa en los sujetos muy sensibles.

Otra manera de proceder consiste en administrar, como dosis subcutánea inicial, 0,05 c.c. a 0,10 c.c. de una concentración 10 veces menor que la mínima que alcanza a provocar una reacción positiva límite en la prueba intradérmica; dado que, para definir este límite, se practican pruebas intradérmicas con una serie de diluciones decimales del mismo alérgeno, esto equivale al procedimiento de WALKER, quien administraba como dosis subcutánea inicial — 0.10 c.c. de la mayor concentración que no alcanzaba a provocar reacción positiva en la prueba intradérmica.

Debe reconocerse que no siempre es muy estricta la relación existente entre la hipersensibilidad cutánea, por una parte, y, por otra, la hipersensibilidad clínica (1) y la tolerancia al tratamiento desensibilizante. Algunos sujetos que presentan intensa sensibilidad cutánea, toleran muy bien las inyecciones de-

(1) Se juzga el grado de hipersensibilidad clínica por la precocidad de los síntomas (en relación al momento de la exposición) por la intensidad y duración de aquéllos y por el bajo grado de exposición alérgica que alcanza a provocarlos.

sensibilizantes; en otros, de piel menos sensible, la conducción del tratamiento es muy dificultosa.

En todos los casos se observarán cuidadosamente las respuestas del paciente a las sucesivas inyecciones, considerando las circunstancias que puedan influir en ellas. Cuando las inyecciones son subcutáneas (lo más común), es importante considerar la reacción local; ésta, aunque se inicia precozmente, culmina recién a las varias horas y puede persistir más de un día. Si entre la media hora y la hora después de practicada la inyección, aparece ya una zona inflamatoria, indurada y caliente, de tamaño que excede 2 cm. de diámetro (“como una avellana” o más grande) (1), sensible a la palpación, a menudo pruriginosa, debe considerarse que el límite de tolerancia está próximo a ser alcanzado (2), lo que se tendrá en cuenta para no aumentar la inyección siguiente (que se retardará hasta la desaparición casi completa de la reacción anormal).

Si una inyección es seguida por alguna forma de reacción constitucional, (aun de tipo tardío), se reducirá netamente la inyección siguiente al quinto, al décimo, o menos (3) de la que provocó la reacción, y se continuará luego el tratamiento en forma muy cuidadosa y con aumentos moderados en la dosificación.

Si el tratamiento ha sido interrumpido por algún tiempo, se tendrá en cuenta que puede haberse perdido gran parte de la tolerancia. Como orientación puede decirse que después de una interrupción de cuatro semanas, conviene no administrar más de la mitad de la última dosis que fué bien tolerada.

Se suspenderá la inyección cuando el paciente se encuentre atacado, y se reducirá la dosis en los días de intenso calor, tormentosos, ventosos, etc.

No conviene practicar tratamientos desensibilizantes a los niños de muy corta edad y tampoco a mujeres embarazadas (segunda mitad del embarazo, principalmente). El paciente debe estar descansado y no practicará ejercicio muscular en las horas que siguen a la inyección.

(1) En algunos casos es mucho más extensa desde el principio, y a las pocas horas presenta un aspecto de celulitis infecciosa.

(2) Asimismo, el reencendido de los sitios de anteriores inyecciones, debe ser considerado como una advertencia en idéntico sentido.

(3) Si la reacción careció de gravedad, es suficiente con repetir la última dosis que fué bien tolerada.

Finalmente deben cuidarse varios aspectos prácticos y técnicos: usar agujas de calibre delgado ("25" o "26": 4/10 de mm. o menos), de 15 a 30 mm. de longitud; inyectar en una zona algo alejada de la raíz del miembro superior, para permitir la colocación de un torniquete en caso de necesidad; conviene no inyectar volúmenes demasiado pequeños, sobre todo cuando los extractos, son concentrados (llevar con suero fisiológico o con líquido de dilución hasta un volumen comprendido entre 0.5 c.c. y 1 c.c.); se esperará a que haya desaparecido la reacción local de la inyección precedente y conviene alternar de brazo en las sucesivas inyecciones; puede cargarse en la misma jeringa, 0.1 c.c. ó 0.2 c.c. de solución de adrenalina al milésimo, lo que ententece la absorción (1); no se debe masajear el sitio de inyección; se procurará disminuir al mínimo el riesgo de una inyección intravenosa accidental (2). *Se retendrá al enfermo en el consultorio durante la media hora siguiente a la inyección;* esta precaución se extremará si existe algún motivo para temer la aparición de reacciones generales.

Se tendrá siempre a mano adrenalina al milésimo, en condiciones de ser inyectada sin la más mínima pérdida de tiempo.

E) TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES GENERALES DE TIPO INMEDIATO

La condición esencial para que el tratamiento de una reacción grave sea eficaz, es la iniciación precoz del mismo; de ahí la importancia de reconocer cuanto antes los síntomas premonitorios de la reacción (pág. 704). Apenas hayan aparecido, algunos de estos síntomas a los pocos minutos de la inyección desensibilizante, se colocará un torniquete (lazo elástico; brazaletes de aparato de presión) hacia la raíz del miembro, con el fin de ententece la absorción; al mismo tiempo, o de inmediato, se administra en otra parte del cuerpo (no en el brazo en que se ha

(1) Esta medida es especialmente recomendable cuando el enfermo no está completamente libre de síntomas, o cuando la dosis es elevada. Algunos recurren sistemáticamente al agregado de adrenalina. Se han propuesto varios tipos de "extractos de absorción lenta" (pág. 471); no se ha extendido aún su uso a la práctica general.

(2) Para ello se recomienda aspirar suavemente después de haber introducido la aguja; si entra sangre en la jeringa, se cambia de lugar; si no viene sangre, se inyecta una pequeña cantidad y se vuelve a aspirar; si el contenido de la jeringa se tñe de sangre en este momento, lo que es excepcional que ocurra, se desiste de inyectar mayores cantidades y se observa cuidadosamente al enfermo durante los minutos que siguen.

En substitución de lo precedente, puede recurrirse a la maniobra de BERNTON: una vez puncionada la piel e introducida la aguja en el tejido celular subcutáneo hasta una profundidad de unos 15 mm. se la retira algunos milímetros y se le imprime un ligero movimiento de lateralidad (con el fin de desviarla ligeramente de la primitiva línea de penetración y escapar así de algún pequeño vaso que hubiese sido atravesado).

colocado el torniquete), 0.5 c.c. (6 1 c.c.) de adrenalina al milésimo. Esta inyección puede repetirse a los pocos minutos en caso de necesidad. Algunos aconsejan además inyectar 0.1 c.c. a 0.2 c.c. de solución al milésimo de adrenalina exactamente en el sitio en que fué antes inyectado el alérgeno responsable de la reacción; la isquemia local así obtenida enlentecería la absorción del alérgeno.

Desde los primeros momentos conviene hacer acostar al enfermo, con la cabeza elevada y mantenerlo en reposo: se le afloja la ropa (cuello, etc.) y se le abriga. Se le mantiene en continua observación (1).

Cuando la situación ha dejado de ser amenazante, conviene aflojar momentáneamente el torniquete, manteniendo una observación atenta; apenas llegue a apreciarse que los síntomas de la reacción se reinician, se vuelve a ocluir la circulación del brazo durante algunos minutos, observando el tiempo que demoran en desaparecer nuevamente. Esta maniobra repetida una o más veces, permite juzgar en mejor forma la importancia de la reacción(2).

(1) Lo anterior constituye lo esencial del tratamiento. Como medios terapéuticos auxiliares, que en algunos casos pueden ser útiles, pueden mencionarse la inyección intravenosa de aminofilina y la administración de anilépticos (coramina). Puede prestar utilidad la pituitrina, sobre todo cuando predominan ciertos síntomas (congestión y edema facial, sensación de calor, etc.).

Se ha aconsejado la administración de lobelina en los casos que presentan marcada disnea inspiratoria o depresión profunda de la respiración. La inhalación de mezclas de oxígeno y anhídrido carbónico está también indicada en tales casos. Creemos que los digitálicos tienen poca o ninguna indicación en el tratamiento de los trastornos circulatorios de la reacción constitucional.

La inyección intravenosa (en el brazo cuya circulación no está ocluida) de 0.1 c.c. a 0.2 c.c. de solución al milésimo de adrenalina, diluida en varios centímetros cúbicos de suero fisiológico, se reservará para los casos que parezcan desesperados (hoy absolutamente excepcionales); si el enfermo ha caído en síncope circulatorio, puede llegarse al recurso extremo de la inyección intracardíaca de adrenalina.

(2) Obtuvimos con esta maniobra resultados interesantes en el único caso de reacción general de cierta entidad, observado en nuestra práctica, a consecuencia de pruebas intradérmicas. Se trataba de una mujer joven, a la que se inyectó una serie de 25 extractos; se obtuvieron reacciones positivas con yema de huevo, polvo de habitación, plumas y kapok (reacción dudosa con piretro); también reacciones positivas inmediatas con *Alternaria* y *Cla-dosporium*.

La reacción general empezó a manifestarse entre los 25 y 30 minutos, de la siguiente manera: molestia gástrica (sensación de repleción y vacío alternadas, "pequeña boia que sube a la garganta"), malestar general, náuseas, arcadas. No existía ninguna molestia para respirar ni para tragar un sorbo de agua; el pulso era acelerado y algo irregular.

Se colocó el torniquete; rápidamente, en menos de medio minuto des-

Sumario

Ciertas características del cuadro clínico, así como los resultados de algunos de los exámenes generales practicados, inducen a pensar en la posible etiología alérgica de la afección que aqueja al paciente, por los menos, de algunas de las manifestaciones que éste presenta.

Corresponden al alergista establecer si existe un mecanismo alérgico que condiciona la producción de los trastornos, e individualizar los factores etiológicos.

Los dos pilares fundamentales del diagnóstico alérgico son: 1) en primer lugar, la *historia clínica especializada*, la que se distingue por su contenido y por varios detalles de procedimiento, de la historia clínica habitual; 2) los *métodos de diagnóstico específico*, de indudable utilidad diagnóstica siempre que se les practique e interprete correctamente.

Se describen los principales tipos de pruebas diagnósticas, considerando las varias causas de error en la interpretación de los resultados.

Finalmente se exponen las reacciones generales provocadas por la administración de extractos alérgicos, definiendo las circunstancias en que pueden aparecer, los síntomas que las constituyen y los tipos clínicos principales.

Es de la mayor importancia conocer las causas que en ocasión del diagnóstico intradérmico o del tratamiento desensibili-

aparecieron el malestar general, las náuseas, etc. casi por completo; luego de unos dos minutos se reinstalaron parcialmente las molestias, pero en grado muy moderado. Al cabo de cinco minutos se suelta el torniquete; los síntomas se exacerban casi de inmediato (en unos quince segundos), llegando a su intensidad anterior. Se volvió a colocar, sin pérdida de tiempo, el torniquete; la maniobra de soltarlo momentáneamente se repitió aún dos veces con resultados esencialmente idénticos. Finalmente se inyectó en el otro brazo 0,6 c.c. de adrenalina al milésimo y se hizo tomar un comprimido de efedrina y aminofilina; la situación se normalizó poco después.

NOTA. — Se comprobó en este caso, usando el brazaete del aparato de presión, que bastaba inflar a una presión moderada (5 cm. de mercurio o poco más), para que la paciente se aliviara de inmediato; la constricción en la raíz del miembro superior parece actuar más bien por el aumento de presión en el lado venoso de los capilares (enlenteciendo así la absorción), que por la oclusión real del retorno venoso. En los casos de reacción constitucional severa convendrá, sin embargo, inflar rápidamente el brazaete hasta una presión que exceda la máxima arterial; mantener así durante 5 a 10 minutos.

zante, pueden favorecer el ingreso a la circulación, en un momento dado, de una cantidad de alérgeno que excede a la tolerancia del sujeto; la consideración criteriosa de cada una de las posibles causas de la reacción, permitirá adoptar medidas eficaces para evitarla.

Es así que las tan temidas reacciones graves o de tipo inmediato se han vuelto excepcionales en los últimos años; la condición esencial para el tratamiento eficaz de las mismas, es reconocer su iniciación con la máxima precocidad y proceder sin la más mínima pérdida de tiempo.

B I B L I O G R A F Í A

- 1) BERNTON (H. S.). — Notes in constitutional reactions in hay fever therapy. — *The J. of Lab. and Clin. Med.* 13: 181-182, 1927.
 - 2) BOZZOLA (J. A.). — Reacción constitucional. Accidente en el diagnóstico y tratamiento de los enfermos alérgicos. — *La Sem. Méd.* 47 (2): 695-699, 1940.
 - 3) COOKE (R. A.). — Studies in specific hypersensitiveness. III. On constitutional reaction: the danger of the diagnostic cutaneous tests and therapeutic injections of allergens — *The J. of Immunol.* 7, 119-146, 1922.
 - 4) EYERMAN (C. H.). — Food allergy as the cause of nasal symptoms. — *J.A.M.A.*, 91: 312-314, 1928.
 - 5) FINEMAN (A. H.). — Studies on hypersensitiveness. Comparative study of intradermal, scratch and conjunctival tests in determining degree of pollen sensitivity. — *The J. of Immunol.* 11: 465-476, 1926.
 - 6) GUILD (B. T.). — Window patch test. — *Arch. of Dermat. and Syph.* 39: 807-810, 1939.
 - 7) RABEAU (H.); UKRAINCZYK — Dermites des "blanchisseuses". — Rholo du chrome et du chlore (en France). — *Ann. de Dermat. et de Syph.* 10: 656-680, 1939.
 - 8) SCHWARTZ (L.); PECK (S. M.). — The patch test in contact dermatitis. *Publ. Health Rep.* 59: 546-557, 1944.
 - 9) SCHWARTZ (L.); TULIPAN (L.). — Occupational diseases of the skin. Lea & Febiger, Philadelphia, 1939. a) pág. 222.
 - 10) HELMIRE (B.). — Contact dermatitis from weeds; patch testing with their oleoresin. *J.A.M.A.*, 113: 1085-1090, 1939.
 - 11) SULZBERGER (M. B.). — Dermatologic allergy. Ch. C Thomas. Springfield, Ill, 1940. a) pág. 110.
 - 12) VAUGHAN (W. T.). — Practice of allergy. The C. V. MOSBY Co. St. Louis, 1939. — a) pág. 599, b) 212; c) pág. 619; d) pág. 797.
 - 13) WEDROFF (N.). — Die Tropfmethode zur Prüfung der Ueberempfindlichkeit der Haut gegen chemische Stoffe. — *Arch. für Dermat. und Syph.* 167: 225-232, 1933.
-

Histamina

P. Recarte, A. Graña y E. Balea

En 1910 ACKERMANN aisló la histamina bajo forma de picrato, después de hacer actuar diversas bacterias sobre la histidina. En la misma época BARGER y DALE la aislaron del cornezuelo de centeno y luego WINDAUS y VOGT, siguiendo un complicado proceso químico, obtuvieron la histamina por decarboxilación de la histidina. En los órganos (pulmón, hígado, riñón y páncreas de cobayo), parece haber un fermento, "la histidina decarboxilasa" que actúa transformando la histidina en histamina. (BLOCH, PINÖSCH y WERLE (4)). Comienzan así los estudios de una sustancia que durante tantos años ha apasionado a numerosos clínicos e investigadores por su posible papel en las manifestaciones alérgicas de la clínica humana y en el desencañamiento del choque anafiláctico experimental.

La histamina (β -imidazol-etilamina) es una sustancia de poderosa acción farmacológica; actúa sobre el sistema vascular provocando vasoconstricción de las arteriolas y vasodilatación de los capilares con aumento de su permeabilidad; sobre los músculos lisos provoca intensas contracciones sobre todo en el útero, intestino y músculos bronquiales; estimula la secreción del ácido clorhídrico en el estómago, etc.

La histamina se encuentra preformada en los tejidos normales, formando parte de complejos no difusibles que encubren su poderosa acción farmacológica. Sus cantidades varían según la especie animal considerada y los órganos más ricos en histamina son el pulmón, hígado, riñón, intestino y médula ósea roja.

A) LA HISTAMINEMIA EN LA ALERGIA CLÍNICA

LEWIS después de una serie de investigaciones realizadas en la piel humana observó que la púpula que en ella se forma al inyectar histamina, es idéntica a la que se forma en la piel de un sujeto sensibilizado al inyectarle el alérgeno correspondiente. LEWIS llamó por esto a la sustancia productora de la púpula, sustancia H o sustancia similar a la histamina (pág. 75).

KALK (^{27 bis}) observó que después de provocar la formación de ronchas, en sujetos con dermatografía, había un aumento de la secreción de HCl en el estómago que atribuyó a una descarga de histamina a partir de la piel. Se ha señalado (²⁸), una estrecha analogía entre los síntomas generales y locales de la alergia al frío y los provocados por la inyección de histamina; por otra parte, en muchos de esos pacientes se produce un aumento del HCl libre del estómago después de la inmersión de las manos en agua fría (^{24, 25}).

La histamina existe en la sangre humana en concentraciones que van de 2 a 7,5 gramos (gama = milésima de miligramo = microgramo), por 100 c.c. con una cantidad promedio de 4 gamas (ROSE y BROWNE (40,41). El valor de la histaminemia es altamente constante en una misma persona en condiciones normales.

En 1936 CERQUA (¹⁰) estudió el valor de la histaminemia en asmáticos, encontrando valores elevados durante la crisis aguda, que retornaron a lo normal una vez pasado el ataque.

CAPPS y YOUNG (^{4 bis}) señalaron un aumento de la histaminemia en un paciente con fotosensibilización al ser expuesto a la luz ultravioleta; en un estudio más amplio ROSE (⁴²) observó, en individuos con alergia física, que el nivel de la histaminemia ofrecía variaciones de un individuo a otro, al ser expuestos los pacientes a los agentes correspondientes; mientras en unos sujetos la histaminemia subía en forma franca, en otros quedaba estacionaria o sólo subía en pequeñas cantidades.

Fuera de la alergia física el estudio fundamental de la histaminemia en los demás estados alérgicos ha sido hecha por ROSE (⁴³) quien estudió 80 pacientes portadores de distintas afecciones alérgicas, (asma, urticaria, edema angioneurótico, eczema, coriza alérgico, etc.). Dichó autor llega a la conclusión que en todos estos estados alérgicos, salvo en la urticaria donde

los valores tienden a permanecer constantes, lo fundamental es la variabilidad en el nivel de la histaminemia a través del tiempo. Por otra parte no encuentran ninguna correlación entre los valores de la histaminemia y la aparición o desaparición de los síntomas, a excepción de los casos de edema angioneurótico donde dichos valores tienden a disminuir cuando aparecen los edemas. Parece pues deducirse de todo esto que en los estados alérgicos existe una cierta labilidad en la unión de la histamina con los tejidos, lo que contrasta con la relativa fijeza de las mismas conexiones en los individuos normales.

Teniendo en cuenta estos datos aportados por ROSE se explican los resultados aparentemente contradictorios publicados por muchos investigadores en cuanto a los niveles de la histaminemia en los distintos estados alérgicos. Es así que mientras CODE y MAC DONALD (7) encontraron un marcado aumento de la histaminemia en pacientes con eosinofilia elevada, RANDOLPH y RACKEMANN (44) encontraron valores normales en 5 pacientes, con elevada eosinofilia sanguínea.

A conclusiones semejantes a las de ROSE han llegado GRAÑA, RECARTE y BALEA (19) estudiando la histaminemia en la alergia hidatídica; en un estudio de 20 pacientes con quiste hidatídico, los valores e histamina en sangre fueron muy elevados en unos, normales o mismo subnormales en otros; por otra parte no pudieron establecer ninguna relación entre los valores de la histamina y de la eosinofilia sanguínea, confirmando así los hallazgos de RANDOLPH y RACKEMANN.

Fuera de los estados alérgicos, la histaminemia en el hombre, ha sido particularmente estudiada en la leucemia mieloide donde se encuentra muy aumentada a diferencia de lo que pasa en la leucemia linfóide, donde es normal (8).

SHIMKIN y colab. (46) han encontrado valores normales de histaminemia en la úlcera y neoplasma gástrico; GRAÑA, RECARTE y BALEA (20) han encontrado valores elevados de la histaminemia en algunos pacientes con cuadros dolorosos paroxísticos, sobre todo de origen hepato-vesicular.

Las experiencias de KATZ y COHEN (26) han demostrado que poniendo en contacto muestras de sangre heparinizada de sujetos sensibles a pólenes, se produce un pasaje de histamina de la capa celular al plasma. Es éste el llamado choque in-vitro que se ob-

serva también en la sangre de un conejo sensibilizado cuando se pone en contacto con el antígeno correspondiente.

Por otra parte KATZ (27) utilizando un dispositivo particular ha demostrado que las células vivas de la capa más profunda de la piel humana de sujetos sensibles, libera histamina al ser puesta en contacto con el alérgeno correspondiente.

Las diversas sustancias empleadas para inhibir los efectos de la histamina con su posible aplicación a los estados alérgicos son detalladas por ROCHA E SILVA (29).

Destacamos las recientes investigaciones de SHELDON, FELL, JONSTON y HOWES (47) quienes consiguen inhibir los efectos de la histamina en individuos alérgicos y en animales sensibilizados por un tratamiento previo con un antígeno complejo formado por histamina ligada a las globulinas de suero de caballo modificadas.

Alentadores resultados con el empleo de estos antígenos complejos han sido posteriormente comunicados tanto en la clínica humana como en la experimentación animal (45, 18).

ROCHA E SILVA ha sintetizado una serie de compuestos de histamina con aminoácidos (pág. 29) que no sólo carecen de la actividad farmacológica de la histamina, sino que aun tienen un efecto antihistamínico manifestado sobre el intestino aislado de cobayo (30, 31).

En cuanto a la terapéutica de los estados alérgicos por el uso de histamina preconizada por RAMÍREZ y SAINT GEORGE ha dado resultados muy variados según los distintos autores y según el tipo de estado alérgico tratado. FEINBERG (17) no ha obtenido ningún resultado en el tratamiento de pacientes asmáticos. Pero han sido publicados resultados altamente favorables en el tratamiento de pacientes con alergia al frío (3, 23, 24). En general se recomienda usar dosis pequeñas de histamina; se darán 5 a 10 gamas en cada inyección y ascendiendo progresivamente hasta dar como máximo 100 gamas por vez.

B) LA HISTAMINEMIA EN EL CHOQUE ANAFILÁCTICO

En 1920 DALE (9) llamó la atención sobre el gran parecido existente entre los síntomas de la intoxicación histamínica y los del choque anafiláctico, experimental, y emitió la teoría histamínica del choque anafiláctico (Cap. I).

La histamina existe preformada en casi todos los tejidos animales y de una manera general el órgano de choque de cada especie animal es muy rico en ella (hígado del perro, pulmón del cobayo y del gato, etc.).

En 1932 casi simultáneamente aparecieron dos trabajos que vinieron en apoyo de la teoría de DALE; BARTOSCH, FELBERG y NAGEL (2) demostraron que los tejidos del pulmón del cobayo sensibilizado previamente liberan histamina al ser perfundidos con el antígeno y DRAGSTEDT y GEBAUER-FÜELNEGG (12) señalaron que durante el choque anafiláctico del perro aparece en la linfa una sustancia activa idéntica a la histamina.

En 1939 CODE (5), demostró la existencia de un gran aumento de histamina en la sangre de cobayos y perros sometidos al choque anafiláctico.

Sin embargo la liberación de histamina del hígado del perro, que se produce durante el choque anafiláctico de este animal, no aparece como una consecuencia del choque antígeno-anticuerpo como sucede en el cobayo, pues ROCHA E SILVA y GRAÑA (33, 34, 35) han demostrado que perfundiendo el hígado de este animal con un extracto de *Ascaris lumbricoides* o con suero de caballo, al cual el animal ha sido sensibilizado, no se produce liberación de histamina. El extracto de *Ascaris* provoca al ser inyectado al animal, un choque grave del tipo anafiláctico, con reducción de histamina del hígado y aparición de grandes cantidades de histamina en la sangre.

Por otra parte el aumento de la histaminemia no acompaña siempre al choque anafiláctico en todas las especies animales puesto que una neta disminución se observa en el conejo (39) y en el caballo y ternera (6).

A pesar de las explicaciones que los partidarios de la teoría histamínica han querido dar para salvar estas contradicciones, es indudable que estos hechos constituyen una fuerte objeción contra la teoría histamínica del choque anafiláctico considerada para todas las especies animales.

C) LA HISTAMINEMIA EN LAS REACCIONES ANAFILACTOIDES

El estudio de la liberación de histamina por la acción de sustancias que producen reacciones anafilatoideas, fué iniciado

por FELBERG y sus colab. (14, 15, 16) quienes observan que el pulmón de cobayo libera histamina al ser perfundido por peptona, toxina estafilocócica o veneno de serpientes.

En el perro, durante el choque peptónico, se encuentra un aumento de la histamina en la sangre, aumento que se hace a expensas de la histamina del plasma (48).

ROCHA E SILVA (36, 37, 38), ha revelado que la tripsina libera histamina de los tejidos y produce un profundo choque en los animales, a los cuales es inyectada, con todas las características de un choque por liberación de histamina y ARELLANO, LAWTON y DRAGSTEDT (1) demostraron que durante el choque producido por la tripsina en el perro se produce un neto aumento de la histamina en la sangre. Además las tripsina agregada a la sangre del conejo produce un pasaje de histamina de las células al plasma (13).

GRAÑA, RECARTE y BALEA (21) señalaron que en el choque de tipo anafilactoide producido por el líquido hidatídico, en perros no sensibilizados previamente, se produce en algunos de ellos, un aumento de la histamina en la sangre. Posteriormente ROCHA E SILVA y GRAÑA (32) destacaron que aunque en algunos perros se observa un aumento de histamina en la sangre, dicha sustancia no explica el choque, puesto que haciendo determinaciones seriadas de dicha sustancia se observa que en ciertos casos ésta disminuye en el momento de máxima caída de la presión arterial.

Por otra parte el hígado, a pesar de que pierde histamina durante el choque, no libera esta sustancia al ser perfundido con el líquido hidatídico.

Es de interés destacar aquí que el líquido hidatídico produce en el conejo una neta caída de la histamina de la sangre aunque no produce choque en los animales anestesiados (GRAÑA y ROCHA E SILVA 22). Como en estas condiciones se produce en los conejos una reducción de las plaquetas sanguíneas, mientras los leucocitos permanecen constantes o tienden a aumentar, se puede afirmar que en dichos animales la histamina está en las plaquetas como se había sostenido anteriormente (28, 49).

Sumario

La histamina, sustancia de poderosa acción farmacológica, es un constituyente normal de la sangre y de los diversos tejidos del hombre y de los animales. Su estudio ha sido muy profundizado en virtud de su posible papel en el desencadenamiento de las manifestaciones alérgicas y del choque anafiláctico experimental.

Diversas investigaciones han permitido llegar a la conclusión de que el valor de la histaminemia presenta grandes oscilaciones en los estados alérgicos de la clínica humana, lo que lleva a suponer que en dichos estados hay una cierta labilidad en la conexiones de la histamina con los tejidos.

Durante el choque anafiláctico experimental, se produce un aumento de la histamina en la sangre de cobayos y perros y un descenso en sangre de conejos, caballos y terneras.

El estudio de las variaciones de la histaminemia, en animales sometidos a la acción de sustancias que producen reacciones anafilactoides, ha permitido llegar a conclusiones que cobran gran importancia en la interpretación del mecanismo del choque anafiláctico.

B I B L I O G R A F Í A

- 1) ARELLANO (M. R.), LAWTON (A. H.) and DRAGSTEDT (C. A.). — Liberations of histamine by trypsin. Proc. of the Soc. for. Exp. Biol. and Med. 1940, **43**, 360.
- 2) BARTOSCH (R.), FELBERG (W.) und NAGEL (E.). — Das Freiwerden eines histaminähnlichen stoffes bei der Anaphylaxie des Meereshwintchens. Plüger's Archiv. 1932, **230**, 129.
- 3) BRAY (G. W.). — Physical allergy. Localized and generalized allergic type of reaction to cold. J. Allergy, 1932, **3**, 367.
- 4) BLOCH, PINÖSCH y WERLE. — Citados en S. Edelbacher. Compendio de química fisiológica. Traduc. española de la 2ª edición alemana, 1943, Edit. Espasa-Calpe.
- 4bis) CAPPS (R. B.) and YOUNG (R. H.). — J. Clin. Invest., 1940, **19**, 778.
- 5) CODE (C. F.). — Histamine content of blood of guinea pigs and dogs during anaphylactic shock. Am. J. Physiol. 1939, **127**, 78.
- 6) CODE (C. F.) and HESTER (H. R.). — Blood histamine during anaphylactic shock in horse and calf. Am. J. Physiol. 1939, **127**, 71.
- 7) CODE (C. F.) and Mac DONALD (A. D.). — Histamine-like activity of blood. Lancet, 1937, **2**, 730.
- 8) CODE (C. F.). — Histamine-like activity of white blood cells. J. of Physiol. 1937, **90**, 485.
- 9) DALE (H.). — The biological significance of anaphylaxis. Proc. of the Royal Soc. 1920, **91**, 126.
- 10) CERQUA (S.). — L'equivalente istaminico nel sangue in diverse condizioni patologiche. Minerva Med. 1936, 542.

- 11) COHEN (M. B.) and FRIEDMAN (H. J.). — Antibodies to histamine induced in human beings by histamine conjugates. *J. Allergy*, 1943, **14**, 195.
- 12) DRAGSTEDT (C. A.) and GEBAUER-FUELNEGG. — Studies in anaphylaxis. The appearance of a physiologically active substance during anaphylactic shock. *Am. J. of Physiol.* 1932, **102**, 512.
- 13) DRAGSTEDT (C. A.) and ROCHA E SILVA (M.). — Effect of typsin upon blood histamine of rabbits. *Proc. of the Soc. for Exp. Biol. and Med.* 1941, **47**, 420.
- 14) FELBERG (W.) and O'CONNOR (W. J.). — The liberation of histamine from the perfused lung by peptone. *J. of Physiol.* 1937, **90**, 288.
- 15) FELBERG (W.) and KEOGH (E. V.). — Liberation of histamine from the perfused lung by staphylococcal toxin. *J. of Physiol.* 1937, **90**, 280.
- 16) FELBERG (W.) and KELLAWAY (C. H.). — Liberation of histamine from the perfused lung by snake venoms. *J. of Physiol.* 1937, **90**, 257.
- 17) FEINBERG (S. M.). — Allergy in practice. The Year Book Publishers. Chicago, 1944.
- 18) FELL (N.), RODNEY (G.) and MARSHALD (D. E.). — Histamine-proteins complexes, synthesis and immunologic investigations, histaminazóeprotein. *J. Immunol.* 1943, **37**, 237.
- 19) GRAÑA (A.), RECARTE (P.) y BALEA (E.). — La histaminemia en la alergia hidatídica. *Medicina*, 1943, **3**, 198.
- 20) GRAÑA (A.), RECARTE (P.) y BALEA (E.). — La histaminemia en la hidatidosis y en los cuadros dolorosos paroxísticos. *Arch. de Med. Cir. y Esp.* 1943, **23**, 3.
- 21) GRAÑA (A.), RECARTE (P.) y BALEA (E.). — La histaminemia en el choque producido por el líquido hidatídico en el perro. *Rev. de la Soc. Argent. de Biol.* 1943, **19**, 443.
- 22) GRAÑA (A.) and ROCHA E SILVA (M.). — Effect of hydatid fluid on histamine content of rabbit blood. *Am. J. of Physiol.* 1945, **143**, 314.
- 23) HORTON (B. T.), BROWN (G. E.) and ROTH (G. M.). — Hipersensitiveness to cold with local and system manifestations of histaminelike character. *J.A.M.A.* 1936, **107**, 1263.
- 24) HORTON (B. T.) and BROWN (G. E.). — Systemic histamine-like reaction in allergy due to cold; report of 6 cases. *Am. J. Med. Sc.* 1929, **178**, 191.
- 25) HORTON (B. T.) and BROWN (G. E.). — *Proc. Staff Met., Mayo Clinic* 1932, **7**, 367.
- 26) KATZ (G.) and COHEN (S.). — Experimental evidence for histamine release in allergy. *Journ. of Am. Med. Assoc.* 1941, **117**, 1732.
- 27) KATZ (G.). — Histamine release in the allergic skin reaction. *Proc. of the Soc. for Exp. Biol. and Med.* 1942, **40**, 272.
- 27bis) KALK (H.). — Klin. Zur Frage der Existenz eines histaminähnlichen Substanz beim Zustandekommen des Dermographismus. *Klin. Wochr.* 1929, **8**, 64.
- 28) MINAR (D.). — Presence and distribution of histamine in blood. *Am. J. Physiol.* 1941, **132**, 327.
- 29) ROCHA E SILVA. — Recent advances concerning the histamine problem. *J. Allergy*, 1944, **15**, 399.
- 30) ROCHA E SILVA. — Pharmacological properties of simple compounds of histamine with aminoacids. *Journ. of Pharmac. and Exp. Ther.* 1943, **77**, 198.
- 31) ROCHA E SILVA. — Inhibition of histamine effects my compounds of histidine and arginine. *Journ. of Pharmac. and Exp. Therap.* 1944, **80**, 399.
- 32) ROCHA E SILVA (M.) and GRAÑA (A.). — Shock produced in dogs by hidatid fluid. *Am. J. of Physiol.* 1945, **143**, 306.
- 33) ROCHA E SILVA (M.) and GRAÑA (A.). — Anaphylaxis-like reactions produced by *Ascaris* extracts. I. Changes in the histamine content and the coagulability of the blood on guinea pigs and dogs. *Arch. of Surgery*, 1945.
- 34) ROCHA E SILVA and GRAÑA (A.). — Anaphylaxis like reactions produced in dogs. *Arch. Surgery*, 1945.
- 35) ROCHA E SILVA (M.), GRAÑA (A.) and PORTO (A.). — Inhibitory effect of glucogen upon the anaphylactic shock in the rabbit. *Proc. of the Med. Exp. Biol. and Med.*, 1945, **59**, 57.
- 36) ROCHA E SILVA (M.). — Farmacologia da tripsina. *Experiencias com uma preparação cristalina.* *Arq. Inst. Biol.* 1939, **10**, 93.
- 37) ROCHA E SILVA (M.). — Concerning the mechanism, of anaphylactic and tryptic shock. *Journ. of Imm.* 1941, **40**, 399.
- 38) ROCHA E SILVA (M.). — O choque triptico. *Ar. Inst. Biol.*, 1941, **12**, 155.
- 39) ROSE (B.) and WEILL (P.). — Blood histamine in the rabbit during anaphylactic shock. *Pr. of the Soc. for Exp. Biol. and Med.* 1939, **42**, 494.
- 40) ROSE (B.) and BROWNE (J. S.). — Alterations in blood histamine in shock. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1940, **44**, 182.
- 41) ROSE (B.) and BROWNE (J. S.). — Studies in blood histamine in cases of burns. *Ann. Surg.* 1942, **115**, 390.

- 42) ROSE (B.). — Studies in blood histamine in cases of allergy. Journ. of Allergy. 1941, **12**, 357.
- 43) ROSE (B.). — Studies in blood histamine in patients with allergy. Journ. of Clin. Invest. 1941, **20**, 419.
- 44) RANDOLPH (T. G.) and RACKEMANN (F. M.). — Blood histamine level in asthma and in eosinophilia. J. Allergy, 1941, **12**, 450.
- 45) RODNEY (G.) and FELL (N.). — Histamine protein complexes; synthesis and immunologic investigations. J. Immun. 1943, **47**, 251.
- 46) SHIMKIN (M. B.), ZON (L.), CRIGLER (C. W.). — Blood histamine in gastric cancer and peptic ulcer. Proc. Soc. Expl. Biol. and Med. 1943, **52**, 335.
- 47) SHELDON (J. M.), FELL (N.), JOHNSTON (J. H.) and HOWES (H. A.). — Clinical study of histamine-azoprotein in allergic disease; preliminary report. J. Allergy, 1941, **13**, 18.
- 48) TINEL (J.), UNGAR (G.) et PARROT (J. L.). — Sur l'histaminemie plasmatique et globulaire. Su evolution au cours du choc peptonique du chien. Comp. Rend. Soc. de Biol. 1938, **129**, 257.
- 49) ZON (L.), CEDER (E) and CRIGLER (C. W.). — Presence of histamine in platelets of rabbit. Publ. Heith. Rep. 1939, **54**, 1978.

Cefalalgia histamínica de Horton

APÉNDICE AL CAPÍTULO XVI

Alfonso Graña

En 1937 HORTON, MAC LEAN y CRAIG de la Clínica Mayo, describieron un curioso tipo de cefalalgia con el nombre de eritromelalgia de la cabeza. En 1941 HORTON¹ sobre la base de 112 observaciones, da nociones precisas diagnósticas y terapéuticas de esta nueva entidad nosológica, dándole el nombre de cefalalgia histamínica. Es una cefalalgia que aparece de la cuarta a la quinta década de la vida, ataca sobre todo al hombre y tiene un tiempo de duración variable que puede ir de 2 meses a 35 años, acusando a veces remisiones espontáneas duraderas en el curso de su evolución.

Se caracteriza por un dolor de cabeza intenso, con sensación de quemadura, casi siempre unilateral y localizado en la región temporal, aunque a veces toma al mismo tiempo el cuello, ojo, región temporal y a veces la cara, teniendo una franca tendencia a seguir las ramas de distribución de la carótida externa; dura casi siempre menos de una hora, empieza y termina súbitamente, tendiendo a atacar al paciente durante la noche; una o dos horas después que ha tomado el sueño y es aliviado en su intensidad cuando el paciente se sienta en la cama o se para. Este dolor se acompaña de calor en la región atacada, saliencia de los vasos temporales y profusa secreción traducida por congestión del ojo, lagrimeo y rinorrea no se acompaña de síntomas gastro-intestinales ni de disturbios visuales y cuando ataca a la mujer no es influenciado por el período menstrual como sucede en la jaqueca. Al lado de este cuadro típico, existen casos en los cuales el dolor es bilateral, sucesiva o simultáneamente y otros en los cuales el dolor no sólo aparece en la noche, sino que repite varias veces durante el día, lo que unido a su intensidad, hace que mu-

chos pacientes, como lo dice HORTON, hayan pensado en el suicidio.

Causas que agravan el ataque. — La posición decúbito dorsal, por la congestión cefálica que provoca, agrava el ataque y de ahí que los enfermos busquen alivio en su dolor sentándose en la cama o parándose; la ingestión de alcohol precipita el ataque, pero la experiencia enseña que aun evitando tal ingestión, el ataque aparece igual. El dolor es provocado en forma típica, y éste es el hecho más importante, por la inyección subcutánea de 0.1 de miligramo de histamina, lo que tiene un interés diagnóstico de primer orden.

Procedimientos que alivian el ataque. — En las primeras etapas de aparición de la cefalalgia, la compresión de la carótida y a veces de la arteria temporal alivia el dolor, cosa que hacen espontáneamente algunos enfermos. Se alivia también por todos los fármacos que producen la vasoconstricción, como la adrenalina por vía endovenosa al 1:400.000, el tartrato de ergotamina (gibergeno) y el hielo local.

Etiología y patogenia. — Desde el punto de vista etiológico, no se trata de un proceso alérgico y como patogenia Horton sugiere la de una vasodilatación intensa en la carótida y sus ramas, por liberación in-situ de histamina.

Diagnóstico diferencial. — Se diferencia de la jaqueca porque no es hereditaria, ataca sobre todo al hombre, y cuando ataca a la mujer no es influenciada por la menstruación. Aparece en edad más avanzada que la jaqueca, los ataques empiezan y terminan bruscamente, sin dejar secuelas y tienen una escasa duración (en general menos de una hora). Los ataques de cefalalgia histamínica, pueden repetirse varias veces en el día acompañándose de congestión del lado afectado, con manifestaciones secretorias; no existen los fenómenos digestivos (náuseas y vómitos), ni visuales (fotofobia, fosfenos o escotomas) de la jaqueca.

Como ya fué destacado, la cefalalgia histamínica empeora con la posición horizontal y por eso los enfermos tienden a pararse y a caminar, actitud que contrasta con las postraciones del jaquecoso, a quien el menor movimiento, ruido o luz exacerba las

molestias. Por otra parte es posible provocar el cuadro típico de la cefalalgia histamínica en un sujeto que ya la sufre, por la inyección de histamina en dosis adecuadas, mientras que en un jaquecoso tal inyección sólo provoca una cefalea difusa como sucede en el sujeto normal. La inyección de microdosis de histamina subcutánea en este tipo de cefalalgia, permite obtener éxitos espectaculares, constituyendo así una prueba diagnóstico-terapéutica de primer orden.

El diagnóstico diferencial con la neuralgia del trigémino se hace recordando que esta afección presenta los puntos dolorosos en la emergencia de las ramas del nervio, mientras que el dolor en la cefalea histamínica tiende a seguir el trayecto de distribución de las ramas de la carótida externa.

Tratamiento. — HORTON recomienda dar durante 20 días, dos inyecciones subcutáneas diarias de una solución de histamina que tenga 0.1 miligramo por c.c., empezando con 0.25 c.c. y llegando a dar 1 c.c. por cada inyección. Luego de esta cura de ataque, se hace una de estabilización dando dos inyecciones semanales. Pero esto es sólo un esquema de tratamiento y las dosis a dar se ajustarán a cada enfermo en particular, puesto que en muchos casos, como en el nuestro, tales dosis desencadenan el ataque, que es lo que hay que evitar.

Nuestra observación. — Describiremos a continuación un caso típico de este curioso tipo de cefalalgia, que hemos observado durante 2 años. N. C., 39 años. Desde hace 8 años padece de una intensa cefalalgia localizada en la región temporal y ojo derecho, que le sobreviene bruscamente mientras duerme, durando 10 minutos y terminando rápidamente con una transpiración profusa del lado afectado.

El dolor se acompaña de una sensación de quemadura y es de tal intensidad que el enfermo en el afán de aliviarlo se colocó en cierta ocasión una plancha caliente en la región, sin lograr calmarlo. A veces el dolor lo ha sentido del lado opuesto y se ha acompañado de un ligero estado nauseoso. En ciertas ocasiones ha sido atacado durante el día, sobre todo en el invierno, donde además está atacado durante todas las noches; en verano en general pasa mejor. El alcohol le determina el ataque y le provoca además una profunda astenia. Sus familiares han podido observar que cuando pasa algunos días bien, la repetición de los ataques es precedida por la aparición durante el día de una mancha roja y caliente encima de la ceja derecha. Carece de antecedentes personales patológicos alérgicos o de cualquier otra afección. Tiene una hermana con jaqueca, pero el enfermo espontáneamente manifiesta que la enfermedad que él tiene es muy diferente a la de su hermana.

Todos los exámenes clínicos son negativos, así como la radiografía de cráneo y el Wassermann en el suero. Las investigaciones alérgicas a alimentos e inhalantes, no revelan nada de interés y la histaminemia determinada cuando estaba sin ataques, da 5 gamas por ciento. (normal: 2 a 8 gamas por ciento).

Este enfermo recorrió durante 8 años numerosos consultorios con los más variados diagnósticos, pero sin encontrar nunca alivio a su mal. Con el cuadro clínico descrito hacemos el diagnóstico de cefalalgia histamínica y lo sometemos a la terapéutica correspondiente, obteniendo a los tres días de tratamiento y en un período en que estaba intensamente atacado, una desaparición de sus dolores. Al cabo de 20 días el enfermo encontrándose bien abandona el tratamiento; nos vuelve a ver al cabo de 2 años porque empieza a sentir nuevamente los dolores de cabeza. Lo sometemos de nuevo a la terapéutica por histamina, y nos encontramos con que las dosis iniciales le provocan la cefalalgia (prueba diagnóstica) por lo cual damos dosis iniciales de 10 gama (gama = milésima de miligramo) con lo cual el enfermo entra de nuevo en la normalidad.

En resumen. — Describimos un caso típico de cefalalgia histamínica de 8 años de duración y cuyos trastornos desaparecieron durante 2 años después de recibir corto número de inyecciones de histamina. De la historia clínica detallada, destacamos la influencia del alcohol que provoca el cuadro, aunque la supresión de él no lo evita, y esa mancha roja y caliente encima de la ceja derecha que los familiares le observan, precediendo al ataque; esta mancha parecería similar a la que se ve a veces en las manos de los sujetos afectados de eritromelalgia. En los antecedentes familiares señalamos la existencia de una jaqueca en una hermana, hecho ya destacado por Horton, quien encontró en algunos de sus casos tal antecedente en el mismo enfermo o en sus familiares.

Hemos determinado la histaminemia en un período en que el enfermo estaba libre de síntomas, encontrándola normal. El primer caso descrito en nuestro medio fué hecho por SORIANO² y su enfermo presentaba como dato de gran interés y previo al establecimiento de la cefalalgia histamínica, un dolor intenso en un miembro inferior, que fué interpretado por el autor como un cuadro de eritromelalgia.

QUIRNO, SALLARES y ODORIZ³ han presentado un caso muy documentado en el cual hacen el trazado electro-encefalográfico y encuentran fuera de la crisis, modificaciones de los ritmos normales del tipo que se ven en la epilepsia (espigas, ondas agudas, ondas lentas). Provocando la crisis con histamina, concomitantemente con la aparición del dolor característico, aparecen salvas de espigas de gran voltaje que desaparecen entre los 30 y 40 minutos, cosa que no sucede en los epilépticos o sujetos normales.

Sumario

Describimos un caso típico de cefalalgia histamínica. La determinación de la histaminemia, fuera del ataque es normal.

BIBLIOGRAFIA

- 1) HORTON (B. T.). — J. A. M. A., 1941, **116**, 377.
 - 2) SORIANO (V.). — Día Médico Uruguayo. 1943, **9**, 202.
 - 3) QUIRNO (N. S.), SALLAREZ (S. A.) y ODORIZ (J. B.). — Día Médico, 1942, **14**, 1180.
-

Eosinófilos, eosinofilia y alergia

R. Canzani

El estudio de la eosinofilia sanguínea, a la cual puede agregarse la comprobación de la eosinofilia en la médula ósea y de las eosinofilia locales, tiene un real interés particularmente dentro del campo de las afecciones alérgicas, dada la creciente evidencia de que su aumento es provocado por los mismos variados factores, capaces de producir un estado de sensibilización.

Como ocurre con los estados alérgicos, puede ser muy difícil descubrir su causa en algunos casos; pero ello no quita valor a este interesante dato hematológico, que más de una vez pone sobre la pista de la naturaleza de un cuadro patológico de difícil interpretación.

I) Datos fisiológicos

A) CARACTERES Y ORÍGENES DE LOS LEUCOCITOS EOSINÓFILOS DE LA SANGRE.

Son células algo mayores que los neutrófilos, de 12 a 14 micras de diámetro, con un núcleo a menudo bilobado; protoplasma ligeramente acidófilo (método de tinción de May-Grünwald-Giemsa); más raramente con zonas ligeramente basófilas. Lo más característico son sus *granulaciones*: voluminosas, redondeadas, de tamaño bastante igual, amarillentas en fresco y de color rojo ladrillo con la tinción antes citada. Con la coloración

supravital los vemos dotados de movimientos, aunque menos activos que en los neutrófilos.

Se originan en la médula ósea *a partir del mieloblasto* (Naegele), o del hemocitoblasto (Ferrata), pasando por el promielocito y mielocito. Se admite que en la mayoría de las acumulaciones locales de eosinófilos, éstos provienen de la sangre. Pero es evidente que a veces el mesénquima primitivo, tejido de origen de los órganos hematopoyéticos en el embrión, entre otras actividades hemofórmadoras, es capaz de producir eosinófilos localmente; esto es evidente en las leucemias mieloides (metaplasia mieloide de diversos órganos).

Se ha estudiado intensamente la *constitución de las granulaciones*; sólo sabemos que son ricas en hierro (5 a 11 % según Petry), aunque BUÑO³ recientemente no pudo confirmar su existencia. Además contienen cuerpos de naturaleza lipóide o lipoproteica.

Los *cristales de Charcot-Leyden* que tan a menudo aparecen junto con estas células en las secreciones (coriza alérgico, esputos del asma y del síndrome de Loeffler, en la colitis muco-membranosa, etc.), derivarían de materiales de los eosinófilos destruidos. (53)

B) VALORES FISIOLÓGICOS.

En la fórmula leucocitaria del adulto normal, *sus valores conservan una gran constancia*, por un mecanismo de regulación entre la producción y destrucción que desconocemos casi en absoluto. En la sangre hay de 1 a 3 % de estas células; *máximo 4 %*. Cuando llegan a 6 % sobre todo en exámenes repetidos, decimos que existe *eosinofilia*. Para determinar con precisión el porcentaje de eosinófilos en la sangre, además de disponer de un buen frote, necesitamos clasificar de 200 a 300 leucocitos, porque dado su escaso número porcentual y su distribución irregular, el coeficiente de error puede ser muy elevado clasificando sólo 100 células. *Eosinofilia absoluta* es el número de estas células por mm.³ de sangre, y oscila alrededor de 150, con un máximo de 300. Un paciente con 20.000 leucocitos y 4 % de eosinófilos, tiene una *eosinofilia relativa normal*, pero la absoluta es de 800, es decir *está cuadruplicada*. En el niño se admite que los valores fisioló-

glicos pueden llegar al 6 % y en los prematuros se han visto cifras de 9 % y aún mayores. (12)

El ayuno disminuye su número; la menstruación provoca a veces aumentos discretos. La mucosa intestinal es rica en eosinófilos, disminuyendo su número con el ayuno; se ha pensado que el contacto continuo con las proteínas heterólogas de origen alimenticio, provocando quizá fenómenos de sensibilización local, podría explicar estos hechos.

II) Eosinofilia, anafilaxis y alergia

EHRlich y LAZARUS¹³ comprobaron que los *parásitos intestinales*, suministrando sustancias que pasan a la circulación, provocan entre otros efectos, una eosinofilia sanguínea, que a menudo es bien marcada. Esos estudios se extendieron a muchos parásitos, debiendo señalarse los de SCHLEIP⁴⁷ y los de STAUBLI⁴⁴ sobre la eosinofilia en la *triquinosis*; de WEIMBERG y SEGUIN⁵⁶ sobre la eosinofilia *hidatídica*. MOSCHOWITZ³⁹ se refiere a las relaciones entre eosinofilia y anafilaxis. SCHLECHT⁴⁵ y SCHLECHT y SCHWENKER⁴⁶ en gran número de experiencias; establecieron definitivamente que *la administración parenteral de proteínas extrañas*, en el hombre y en diversos animales, *producen eosinofilia*, después de una dosis inicial preparante de estas sustancias. Se ha visto que son activas hasta el estado de albumosas y peptonas; pero no en sus productos más avanzados de desdoblamiento, como son los ácidos aminados. Se comprobó también que las grasas y los hidratos de carbono no producen estos resultados. Un número grande de sustancias no proteicas, uniéndose a proteínas, generalmente del organismo receptor, pueden obrar como sensibilizante, y por lo tanto producir eosinofilia local o general. LANDSTEINER³² las ha llamado *haptenos* y entre ellas se encuentran gran número de medicamentos; sustancias manipuladas en la industria; etc.

Probablemente las únicas lesiones que pueden ser consideradas como características de la alergia humana, son el *edema* y una *infiltración celular* que consiste principalmente en eosinófilos, algunos plasmazellen, células migrantes y hemohistioblastos movilizados". Este edema es rico en proteínas y a este conjunto de modificaciones se ha llamado *inflamación alérgica*.

KLINE, COHEN y RUDOLPH ³⁰ creen que en el sujeto sensibilizado, la *pápula dérmica* provocada por el antígeno específico contiene entre sus elementos celulares, *más de 58 % de eosinófilos*. Su mayor número se encontraría entre los 20-25 minutos. Según estos autores, en el alérgico la inyección intracutánea de histamina, provocaría una eosinofilia local mayor que en el normoérgico. Un alérgeno no específico provoca también migraciones de eosinófilos, pero en menos cantidad.

¿Que funciones desempeñan los eosinófilos en los fenómenos de sensibilización?

CODE ⁷ supuso que eran ricos en histamina y así quizá, captando y neutralizando a esta sustancia o sus similares, daban protección al organismo. Las investigaciones de RANDOLPH y RACKEMANN ⁴⁰ y de GRAÑA, RECARTE y BALEA ¹⁷ han demostrado la falta de consistencia de esta suposición. JIMÉNEZ ASÚA ²⁵ entre otros, supone que es posible que las granulaciones de estas células contengan un fermento proteolítico específico, dirigido contra las proteínas heterólogas, o desnaturalizadas, del organismo.

LA EOSINOFILIA EN LA CLINICA

El número de estados que pueden acompañarse de eosinofilia local y sobre todo sanguínea, es muy grande; pero nosotros nos limitaremos a tratar en mayor detalle aquellos que por su constancia e intensidad o por su significado biológico adquieren un especial interés.

Dada la frecuencia con que se comprueba eosinofilia sanguínea en clínica, se ha pretendido quitarle valor semiológico; pero relacionada al cuadro clínico-biológico general del paciente y aún al tipo de patología regional es un índice que orienta nuestras búsquedas en muchas circunstancias. Dada también la frecuencia con que eosinofilia y sensibilización marchan juntas, la presencia de un número elevado de estas células en un proceso de etiopatogenia oscura induce a buscar un elemento alérgico, como factor fundamental o colateral en su génesis.

En el cuadro siguiente se indican las causas que con máxima frecuencia provocan una eosinofilia:

CAUSAS MÁS FRECUENTES DE EOSINOFILIA EN LA CLÍNICA

Enfermedades alérgicas	{ Asma. Rinitis vasomotora. Síndrome de Loeffler. Colitis muco - membranosa. Administración parenteral de proteínas heterólogas (sueros, vacunas, extractos hepáticos, etc.).
Infecciones parasitarias	{ Triquinosis. Equinococosis. Teniasis. Amibiasis. Ascariidiosis. Anquilostomiasis. Filariosis. Bilarziosis. Oxiuriasis.
Inflamaciones e infecciones	{ Eosinofilia post-infecciosa (y linfocitosis). Escarlatina. Osteomielitis crónica (y linfocitosis).
Dermatosis	{ Pénfigo. Dermatitis herpetiforme. Psoriasis. Eczemas y prurigos, etc. Eritrodermias descamativas.
Medicamentos	{ Digitalina (rara). Arsenicales, sales de oro (sobre todo en eritrodermias descamativas). Alcanfor.
Hemopatías	{ Enfermedad de Hodgkin. Leucemia mielóide crónica. Leucemia a eosinófilos. Eosinofilia esencial (a veces familiar). Policitemia (moderada). Post-esplenectomía.
Eosinofilia local	{ En la vecindad de los parásitos (quiste hidatídico, quistes de triquina). Mucosa intestinal. En los tumores. Órganos y tejidos de choque en los fenómenos alérgicos (mucosa bronquial, nasal, intestinal, pulmón, etc.)

a) **Triquinosis.** — En estos últimos años, se inicia en Estados Unidos, el estudio de diafragmas humanos recogidos en autopsias, sometidos a un proceso de digestión y concentración para la búsqueda de larvas de triquina con el resultado sorprendente de que alrededor del 15 al 20 % de la población, contiene larvas de este parásito.

En 1940 estudiamos un brote epidémico en Soca, departamento de Canelones, demostrando que existían posibilidades de infestaciones más o menos masivas y la necesidad de un mejor control sanitario (*). Luego TALICE y FIANDRA ⁵² estudiando diafragmas humanos por el método antes citado, en 100 casos encuentran larvas de triquina en 3 %, demostrando que en nuestra población un buen número de sujetos albergan el parásito en sus músculos y por tanto que más de un cuadro clínico de interpretación obscura puede ser causado por este agente.

La fuente de infección del hombre es el consumo de carne de cerdo cruda o insuficientemente cocida, parasitada con larvas vivas de triquina. Estas larvas conservan allí su vitalidad durante meses y aún años. A los 2 días de la ingestión ya hay formas adultas en el intestino delgado; al tercer día las hembras son fecundadas y pasan a la submucosa donde liberan más de 1.000 embriones cada una. Siguen luego la vía linfática, el canal torácico, el corazón derecho, la pequeña circulación, alcanzan el corazón izquierdo y se distribuyen en el organismo, fijándose por un tropismo peculiar en los *músculos estriados* más móviles (diafragma, intercostales, cuello, ojo, músculos de las extremidades). Alrededor de los ocho días de la ingestión, comienza la localización muscular de los embriones. Poco después se inicia el aumento de los eosinófilos en la sangre.

Eosinofilia. — Es clásico el detallado estudio que SCHLEIP ⁴⁷ realizó en 100 casos. Nuestros hallazgos coincidieron con los ya conocidos: eosinofilia sanguínea porcentual de 20, 40 y 60 % en casi todos los pacientes con síntomas clínicos. A ello se agrega a menudo una leucocitosis de 10,000, 20.000 y aún más de 30.000 lo que lleva la eosinofilia absoluta a cifras enormes. Esta modificación sanguínea disminuye junto con la mejoría de los síntomas y en uno o dos años se normaliza pero se le ha visto persistir varios años. Tres de nuestros pacientes en medio familiar fuertemente infectado *tenían eosinofilias de 26, 50 y 56 % sin acusar la menor molestia.* Esto muestra una vez más con qué prudencia debemos hablar de eosinofilias esenciales y que entre las investigaciones en estos casos debemos incluir la búsqueda de triquinosis (antecedentes, estudio del medio familiar, intradermorreac-

ción de Bachman, biopsia muscular). La eosinofilia sanguínea puede faltar en casos graves de triquinosis, en particular cuando hay complicaciones infecciosas.

Quieste hidático. — Es estudiada por GRAÑA (pág. 195). En nuestro medio H. ROSELLO ^{42 bis} había hecho un estudio detallado en 1907. Es muy variable, estaría presente en alrededor del 20 % de los casos (^{42 bis}). BOTTERI propuso la llamada prueba “de la eosinofilia provocada” con inyecciones de líquido hidático, prueba estudiada detalladamente en nuestro país por GRAÑA (pág. 199).

b) **Otras parasitosis.** — Hablando en general, una causa de eosinofilia de frecuencia variable según los países y regiones la constituyen las numerosas parasitosis, que citamos en la tabla de la pág. 731). La frecuencia y el grado de la eosinofilia es variable; pero frente a un aumento de estas células en la sangre cuyo origen no aparezca claro, deberá practicarse un minucioso examen coprológico; examen parasitológico de la bilis; reacciones de desviación del complemento (hidatidosis, enfermedad de Chagas, etc.); intradermorreacciones (triquinosis, ascaridiosis, equinocosis, etc.). Quizás el tipo de la exploración llamada “triple respuesta” por GRAÑA pueda extenderse a algunas de estas afecciones (pág. 199).

c) **Asma.** — La eosinofilia sanguínea en estos casos no es estática sino sometida a variaciones amplias, (²⁴) además es corriente la presencia de eosinófilos en la expectoración, donde pueden encontrarse también cristales de Charcot-Leyden. También numerosas de estas células se eliminan por la orina.

En la *rinitis vasomotora*, la eosinofilia sanguínea es inconstante e interesa más el estudio del porcentaje que se elimina en las secreciones, donde pueden ser muy abundantes y también alguna vez encontrarse numerosos cristales de Charcot-Leyden (Cap. XII). En este grupo pueden estudiarse las eosinofilias del síndrome de LOEFFLER que se tratan in extenso más adelante.

CHAFEE, ROSS y GUNN ⁸ en la autopsia de un paciente de 27 años muerto en estado de mal asmático, encuentran en la sangre 8.100 leucocitos con 14 % de eosinófilos; en la médula ósea 22 % (normal, de 0,6 a 4 %) y hecho muy llamativo: en el miocardio había áreas de degeneración de las fibras musculares con enorme infiltración de eosinófilos, tomando difusamente el órgano.

d) **Colitis crónica ulcerosa.** — ROWE ⁴², entre otros, cree que esta afección puede ser una forma grave de alergia cólica. Afirma haber obtenido mejorías y aún curaciones con los regímenes de eliminación en sus pacientes. Sabemos que la eliminación de eosinófilos en las heces puede ser muy abundante y que también pueden encontrarse cristales de Charcot-Leyden.

e) **Inyecciones de proteínas heterólogas.** — El caso más frecuente lo constituye la inyección de sueros terapéuticos, que se trata en detalle en otro capítulo (Cap. III). La eosinofilia es en general moderada e inconstante en este caso.

Las inyecciones de *extractos hepáticos* poco purificados pueden provocar aumentos, a veces considerables, de los eosinófilos de la sangre en casos de anemia perniciosa durante la fase de mejoría. Las eosinofilias sanguíneas más considerables sin embargo se observaban durante las remisiones provocadas por la ingestión de grandes cantidades de hígado crudo por vía bucal (20-30 y aún más de 50 %).

A veces la proteína heteróloga puede ser originada por desnaturalización de las propias albúminas del organismo. Ha sido referida la observación en que *ataques repetidos de pancreatitis hemorrágica*, provocaban en los últimos episodios leucocitosis con marcado aumento transitorio de los eosinófilos (9,800 leucocitos con 15 % de eosinófilos siguiendo a uno de los ataques). Es por un mecanismo semejante que se produce la intensa eosinofilia local, siguiendo a las inyecciones de trementina.

La eosinofilia que puede encontrarse en los derrames pleurales (²²) tiene seguramente una causa análoga.

f) **Procesos infecciosos e inflamatorios.** — Es un hecho general que los procesos infecciosos agudos, que habitualmente cursan con reducción del número de estas células sanguíneas, hacen una *eosinofilia de convalecencia*. Esto se ve también en la *fiebre tifoidea*, donde con una gran constancia hay una *enorme reducción o desaparición durante su evolución*. Una excepción interesante es la *escarlatina*, que produciendo una leucocitosis con polinucleosis, da al mismo tiempo una eosinofilia sanguínea habitualmente moderada. Eosinofilia y linfocitosis puede dársele un foco de *osteomielitis crónica*. El *reumatismo muscular agudo* puede acompañarse de eosinofilia sanguínea; es claro que habrá que tener muy en cuenta una posible infección con triquinias, sobre todo si el aumento es muy neto, persiste o hay otros síntomas propios de esta enfermedad.

g) **Dermatosis.** — Es bien conocida la eosinofilia sanguínea y local que acompaña a un gran número de procesos de la piel.

Es común encontrar grandes aumentos en el *pénfigo*, en la *dermatitis herpetiforme*, en las *eritrodermias* descamativas de distinto origen. SULZBERGER (51) hace notar con razón, que falta en muchos casos de indudable patogenia alérgica y que en cambio está presente en ciertas reacciones tisurales, que no pueden considerarse como alérgicas. Nuestro conocimiento de la alergia y de las funciones de los eosinófilos, no son suficientes para generalizaciones que parecen contradichas por algunos hechos; pero sigue siendo cierto que cada día aumenta la evidencia de la frecuencia con que la eosinofilia y los fenómenos de sensibilización anormal aparecen relacionados.

h) **Hemopatías y tumores.** — En la *leucemia mieloide crónica* hay aumento de los eosinófilos de grado variable y según algunos autores puede llegarse sin transición a los grandes aumentos de la llamada *leucemia a eosinófilos*, que no sería así nada más que una variante de la leucemia mieloide (49), ocurriendo lo mismo para la llamada *leucemia a basófilos*. Como diversos alérgenos pueden provocar grandes leucocitosis, con enorme porcentaje de eosinófilos en la sangre, en la médula ósea y aún en otros tejidos, que pueden luego retroceder, se ha discutido mucho la naturaleza de estos casos. Parece probable que existan pacientes afectados por una verdadera leucemia con abundancia de eosinófilos y otros que con cuadros clínico-hematológicos semejantes, sean provocados por un mecanismo alérgico y tengan así la posibilidad de una regresión completa.

En la *enfermedad de HODGKIN*, aunque inconstante, la *eosinofilia* puede alcanzar los más altos valores conocidos. También es un hallazgo frecuente la gran infiltración de eosinófilos en los ganglios. He visto una fuerte infiltración por eosinófilos en un ganglio de leucemia linfoide bien probada. Es bien conocida la eosinofilia local que puede encontrarse en los tumores malignos. STICKNEY y HECK 49 han visto elevadas eosinofilia sanguíneas, en varios casos de *tumores con metástasis hepáticas*.

Puede aparecer eosinofilia sanguínea, en general transitoria, en algunos casos de *esplenectomía*. Algunos han pretendido que la eosinofilia hemática pudiera ser a veces signos de hipofunción esplénica y avanzando en este camino han propuesto la inyección de extractos esplénicos en afecciones alérgicas, sobre todo cutáneas.

III) Síndromes con infiltrados ricos en eosinófilos y eosinofilia sanguínea

1) INTRODUCCIÓN

En 1931 LOEFFLER describiendo los infiltrados pulmonares fugaces, acompañados de fuerte eosinofilia sanguínea transitoria, explicados luego por un mecanismo alérgico, inicia un nuevo e interesante capítulo en el estudio de la patología por sensibilización.

En los años sucesivos, otros autores amplían los conceptos primitivos para incluir casos que no caían dentro de los límites primitivamente trazados por LOEFFLER; pero que con toda evidencia tenían una patogenia idéntica. Además la extensión de los estudios hematológicos, ha permitido descubrir pacientes presentados a menudo como formando parte de entidades independientes, pero en los cuáles un examen más preciso muestra en seguida caracteres comunes que son los siguientes:

a) *Presencia de alérgenos* de diversa naturaleza, provocando un estado de sensibilización del organismo (revelado por la frecuencia de urticaria, edema angioneurótico, crisis asmátiformes, reacciones hiperérgicas de piel al alérgeno causal, etc.).

b) *Infiltrados* generalmente fugaces, ricos en eosinófilos, con localización predominante pero no exclusiva, en el pulmón.

c) Con mucha frecuencia marcada *eosinofilia sanguínea* y también de la médula ósea, ambas transitorias.

d) Desaparición habitual de todos los síntomas y signos, con retorno al estado previo del paciente.

e) Los límites clínico-evolutivos y patológicos, entre los distintos estados mencionados, son poco precisos, y existen todas las formas de transición, lo que subraya su patogenia alérgica común.

Se ha visto después que en el propio *síndrome de LOEFFLER* además de los pulmonares, pueden encontrarse infiltrados a eosinófilos de variada localización: hígado, testículo, músculos, ganglios, etc. Estas comprobaciones han llevado últimamente al autor suizo, a afirmar que se trata en realidad de un estado de sensi-

bilización general del organismo, idea que nos parece enteramente acertada.

Pasaremos en revista: 1º) El síndrome de LOEFFLER. 2º) Estado pseudo-tuberculoso, asociado con eosinofilia; 3º) El síndrome leucemoide eosinofílico de tipo infeccioso febril y la eosinofilia tropical; 4º) La llamada "Alergia vascular"; 5º) La periarteritis nudosa.

2) SÍNDROME DE LOEFFLER

(Sinonimia: Infiltrado a eosinófilos. - Neumonía alérgica)

En 1931 LOEFFLER^{34 bis}, estudiando los tiempos de regresión de los infiltrados pulmonares, encontró un paciente que con trastornos generales mínimos y sintomatología respiratoria muy discreta, tenía una sombra bastante difusa y homogénea que hacía pensar en un derrame pleural. 6 días después la sombra había desaparecido. Los exámenes de sangre muestran una leucocitosis de 9.000 con 31 % de eosinófilos, que desciende a 13 % en cuando se hace el segundo examen radiológico y disminuye luego poco a poco. Encuentra nuevos casos que comunica al Congreso de Radiología de Zurich en 1934 y en 1936 ha reunido 51 observaciones. FREI en el examen de 6283 reclutas del ejército, encontró anomalías radiológicas en 53, de los cuales se diagnosticó síndrome de Loeffler en 13. (15 bis).

Queda así separado del frondoso grupo de las sombras radiológicas pulmonares fugaces, este interesante síndrome que como veremos luego parece *ligado a un estado de desensibilización del parénquima pulmonar a diversos alérgenos.*

A) CARACTERES GENERALES DEL SÍNDROME DE LOEFFLER

El diagnóstico de acuerdo con la descripción primera, se basaba en 3 caracteres: a) *manifestaciones clínicas generales y respiratorias poco prominentes*; b) *sombras pulmonares fugaces*; c) *eosinofilia sanguínea concomitante, a menudo muy elevada y transitoria*. Si bien la mayoría de los casos llenan las premisas señaladas por Loeffler, hoy lo importante es demostrar más o menos acabadamente, que estamos frente a un caso de infiltrados pulmonares provocados por una *inflamación alérgica del pa-*

rénquima pulmonar y el número de pacientes incluidos ha crecido: porque se ha visto que la sintomatología puede ser de relativa intensidad de acuerdo con la causa en juego; que *la eosinofilia sanguínea puede faltar o ser escasa*, como ocurre en el resto de la patología alérgica, y recientemente ha sido descrita *una forma crónica*.

B) ASPECTOS RADIOLOGICO - EVOLUTIVOS DE ESTOS INFILTRADOS

Se localizan con mayor frecuencia en las bases; son de tamaño variable, uni o bilaterales; únicos o múltiples; esfumándose a menudo en un sitio para reaparecer en otro; de contornos habitualmente poco precisos; densidad no muy marcada, y que desaparecen habitualmente en pocos días sin dejar secuelas. Pueden encontrarse sombras densas de contornos bien definidos y límite neto al nivel de una cisura. En algunos casos autopsiados después de muerte accidental por Meyenburg³⁷, este autor señala la importante participación inflamatoria de la pleura de la gran cavidad y de las cisuras interlobares; detalle no revelado por el examen clínico radiológico.

C) MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En general muy atenuadas, en particular fiebre escasa o ausente. Es precisamente en estos casos que el hallazgo de sombras pulmonares constituye una "sorpresa radiológica". Los síntomas concomitantes más comunes, cuando existen, suelen ser: moderado quebrantamiento general, falta de apetito, tos seca y con escasa expectoración, algún discreto dolor torácico. El examen del aparato respiratorio puede ser completamente negativo o mostrar solamente algunos estertores bronquiales gruesos, una disminución del murmullo vesicular, un foso de estertores subcrepitantes, una zona de submatidez, roces pleurales, etc. Es también muy importante buscar si hay manifestaciones de tipo alérgico concomitante, en la historia personal o familiar o en ambas. Los más frecuentes son: eczemas pruriginosas, urticaria, edema angioneurótico, crisis asmátiformes, hemicránea, rinitis vasomotora. Es claro que la sintomatología clínica variará con el agente alergizante que esté en juego en cada caso y veremos que la lista crece rápidamente.

D) ESTUDIO HEMATOLÓGICO

Es común encontrar en estos casos eosinofilia sanguínea muy altas, pero que pueden variar en una amplia gama desde 6 a más de 60 % en algunas observaciones. El máximo se ve a menudo cuando ya se inicia la regresión de las sombras pulmonares. La eosinofilia sanguínea disminuye rápidamente y se normaliza en días o semanas, siendo raro que persista más tiempo. *Esta gran eosinofilia sanguínea subraya el carácter alérgico del síndrome y su presencia es uno de los pivots del diagnóstico, pero como ocurre en otros fenómenos de sensibilización, puede faltar, siendo entonces de suma importancia la comprobación de síntomas tales como urticaria, edema angioneurótico, etc.*; es claro que en este caso las exigencias del diagnóstico diferencial se harán más rigurosas. El número de leucocitos, en general vecinos a lo normal; la velocidad de sedimentación muy variablemente afectada, etc., oscilan en realidad dentro de amplia escala de acuerdo con el agente alérgico único o múltiple y la idiosincrasia del organismo atacado.

E) NATURALEZA DEL SÍNDROME DE LOEFFLER

Es hoy evidente que los infiltrados fugaces pulmonares constituyen la expresión dominante, pero no única, de un estado de sensibilización del organismo a diversos alérgenos.

•Su naturaleza alérgica es subrayada por una serie de hechos clínicos y biológicos: *la gran eosinofilia sanguínea transitoria; el alto porcentaje de estos elementos en la expectoración donde pueden constituir hasta el 80 % de las células; la concomitancia frecuente de manifestaciones clínicas de indudable filiación alérgica; la rápida regresión de estas sombras con restitución en breve plazo del parénquima; la observación por BICKEL² de estos infiltrados en un caso de enfermedad del suero; la de HENNING MAGNUSSON de la desaparición rápida temporaria de una sombra pulmonar, en un caso de síndrome de Loeffler, por inhalación de adrenalina al 12 %.*

MEYENBURG³⁷ ha logrado la autopsia en 5 casos. Se había pensado que las lesiones pulmonares, por su fugacidad, corresponderían al tipo del edema de Quincke. El aspecto macroscópico no tiene nada característico; microscópicamente se trata de una

infiltración neumónica con edema intraalveolar y numerosos eosinófilos en el alvéolo y en el tejido intersticial. El exudado es muy pobre en fibrina, lo que explicaría su rápida regresión. En estas lesiones no aparecieron B. de Koch ni larvas de áscaris. Un hecho de interés no revelado por el estudio clínico-radiológico, es la intensa inflamación de la pleura de la gran cavidad y de las cisuras interlobares. En un caso se encontró infiltrados a eosinófilos en el hígado y también se señala presencia de numerosos eosinófilos en los ganglios periféricos y en los músculos de algunos pacientes.

Se comprende todo el interés que tienen estos hechos para la mejor interpretación de los infiltrados eosinófilos en general, y que en el síndrome que estudiamos se trata en realidad de un estado de sensibilización con manifestaciones habitualmente dominantes, pero no exclusivas, en el tejido pulmonar.

F) ALÉRGENOS QUE CON MAYOR FRECUENCIA PROVOCAN LA SENSIBILIZACIÓN DEL PARÉNQUIMA PULMONAR

Su lista es ya numerosa y crece cada día. Los más frecuentes se señalan entre los *parásitos, las bacterias y virus, pólenes, etc.*

a) **Ascaridiosis.** — Ya en la discusión de los primeros trabajos de Loeffler, Wild afirma que entre muchas probabilidades, hay que pensar en la migración de larvas de áscaris. Recordaremos que ya antes KOINO³¹ había provocado un cuadro agudo respiratorio por la ingestión de 2000 huevos de áscaris, comprobando la eliminación de larvas en la expectoración. VOGEL y MINNING⁵⁵ repitieron esta prueba en condiciones de gran rigor y acercándose lo más posible en el número de huevos ingeridos a la infección espontánea, utilizaron 6 individuos sanos, libres su máximo entre el 19º y 25º, con valores entre 52 y 15 %, de huevos de áscaris, apareciendo la imagen del infiltrado pulmonar entre el 9º y 12º día; al final de la primera semana de la prueba, comienza el aumento de los eosinófilos en la sangre, alcanzando su máximo entre el 19º y 25º, con valores entre 15 y 52 %, de estas células que comienzan a disminuir a la cuarta semana, normalizándose en general con el tratamiento antihelmíntico. La ingestión de huevos de triquina en cobayos y ratones también provocó la aparición de infiltrados pulmonares. Y MAIER, de la clí-

nica de Loeffler, en el estudio de 100 casos, encuentran huevos de áscaris en 23; el examen ulterior de 60 de ellos mostró estos huevos sólo en uno, lo que revela la enorme dominancia de este parasitismo durante la enfermedad. No encontraron larvas de áscaris en la expectoración de sus pacientes. La búsqueda de huevos de áscaris en las heces y la prueba intradérmica de Fulleborn con extracto de estos parásitos deberán emplearse con frecuencia en estos casos.

b) **Triquinosis.** — Hace ya largo tiempo que MINOT y BACKEMAN³⁸ se ocuparon de las lesiones pulmonares que aparecen en la triquinosis, comprobando en uno de los pacientes lo que llamaríamos un síndrome de Loeffler. Nosotros, en el estudio de los enfermos parasitados por triquinas a los que nos referimos antes (6), encontramos una participación del aparato respiratorio con relativa frecuencia. En general clínicamente aparece tomando el parénquima si bien en algunos casos los síntomas de pleuritis se destacan claramente. Radiológicamente, aparecen infiltrados pulmonares fugaces y en otros parece evidente una participación pleural, particularmente en las partes bajas. Están reunidas en la triquinosis todas las condiciones para la producción de estos infiltrados: intensa sensibilización del organismo por un alérgeno parasitario y aún el pasaje de las larvas por los vasos pulmonares en camino hacia la gran circulación. La presencia de eosinófilos en las lesiones locales darían la demostración acabada. Posteriormente a nuestra publicación SLOWEY⁵⁰ vió un típico síndrome de Loeffler en un caso de triquinosis e insiste en la búsqueda de este parásito en casos similares.

c) **Quiste hidatídico pulmonar.** — Para el estudio detallado de la alergia hidatídica ver pág. 200.

•Queremos recordar que en nuestro medio JAUREGUY y SOTO²⁶ muestran que después de las punciones o vómicas de quistes hidatídicos de pulmón, pueden aparecer sombras pulmonares periquísticas transitorias, que ellos creen producidas por un mecanismo alérgico, lo que parece muy probable.

d) **Amibiasis.** — STEFANO⁴⁸ estudia un paciente con ataques recurrentes de asma donde radiológicamente aparecieron

infiltrados pulmonares transitorios y amibas histolíticas en la expectoración (no en las heces). Las amibas y los ataques asmáticos desaparecieron después del tratamiento emetínico. HOFF y HICKS²³ han visto una mujer de 40 años con violenta tos paroxística, síndrome respiratorio asmatiforme, dolor sordo en la región hepática; la eosinofilia asciende hasta 41 %. Aparecen quistes de amiba histolítica en las heces. Este estado que persistió, agravándose durante 3 meses, mejoró rápidamente y curó con el tratamiento emetínico.

e) **Distomatosis hepática.** — LAVIER, BARIETY, CAROLI y BOULENGER²³ observaron un extenso infiltrado pulmonar transitorio en un paciente con una hepatitis por Fasciola Hepática y una gran eosinofilia sanguínea.

f) **Brucelosis.** — DASSEN, LOMBARDI y FISHER⁹ han estudiado una paciente de 26 años que presentó fiebre intensa, sudores copiosos y edema de los párpados; la reacción de aglutinación para brucella fué fuertemente positiva. El 23 de agosto con una leucocitosis de 6.000, hay una eosinofilia de 44 %. El 5 de setiembre es sólo de 21 %. Aunque los autores no hacen referencia a infiltrados pulmonares, es interesante colocar esta observación al lado de otros más recientes de ELSOM y YNGELFINGER¹⁴ que en 2 pacientes con aglutinaciones fuertemente positivas para brucella, encuentran una fuerte eosinofilia sanguínea transitoria e infiltrados pulmonares fugaces. Aunque en estos casos no se aisló el agente causal el diagnóstico parece bastante seguro.

g) **Neumonías a virus.** — KARAN y SINGER²⁷ en 5 observaciones de síndrome de Loeffler, anotan infiltraciones pulmonares fugaces *que fueron clasificadas erróneamente como bacilares*, en 2 pacientes atacados de bronconeumonía a virus. MAIER³⁵ se refiere a neumonías a virus, donde sin existir eosinofilia sanguínea, se encontró gran cantidad de eosinófilos en la expectoración. En la llamada bronconeumonía a virus, la enfermedad tiene un comienzo agudo con chuchos y fiebre, como en la neumonía típica; pero a diferencia de ésta, existe eosinofilia sanguínea desde los primeros días que aumenta rápidamente, la temperatura cae en lisis y reacciona pobremente a la quimioterapia. El infiltrado se reabsorbe con bastante rapidez.

h) Mononucleosis infecciosa. — Con VARELA FUENTES y DI BELLO ⁴ vimos un niño de 9 años con ataques recidivantes de fiebre ganglionar con hepatitis, que presentó infiltrados pulmonares fugaces, con una eosinofilia transitoria de 22 %.

i) Alergia a plantas y pólenes. — ENGEL ¹⁵ es el primero que en una auto-observación, en Shanghai, nota la aparición de sombras pulmonares fugaces, con eosinofilia sanguínea, etc., episodio que se repite al año siguiente en el mismo mes de mayo. Luego ve una docena de casos con iguales caracteres y apareciendo en la misma época. El autor cree que se trata de una sensibilización al ligustro. Se han señalado casos provocados por sensibilización a los flores de tilo, el diente de león, etc. (³⁵)

j) Sombras pulmonares fugaces en los asmáticos. — Hace largo tiempo que se conocen las sombras pulmonares fugaces en los asmáticos. LOEFFLER y MAIER ³⁵ creen que deben incluirse en el grupo común de los infiltrados a eosinófilos. SPANGEMBERG; MUNIST y ARDAIZ ⁴³ en 3 pacientes con antecedentes de crisis asmáticas comprueban infiltrados pulmonares fugaces, al parecer no atelectásicos, y eosinofilia de 24 % en uno de ellos. Quizá aquí la patogenia de estas sombras pulmonares fugaces tenga el mismo mecanismo.

k) Las formas prolongadas del infiltrado pulmonar a eosinófilos. — En estos casos las sombras pulmonares no desaparecen en días sino que persisten semanas o meses. LOHR ³⁴ y simultáneamente LEON KINDBERG y colab. ²⁹, los han visto dentro de un cuadro clínico más bien severo y del tipo séptico, prolongándose durante varios meses. ACUÑA ZAMORA y FLUHMANN ¹ en una niña de 15 años con antecedentes de asma, ven aparecer accesos febriles; síndrome catarral y espasmódico de vías respiratorias y leucocitosis de 22.000 sin eosinófilos. Alrededor de un mes más tarde se agregan intensos infiltrados pulmonares bilaterales y leucocitosis de 40.600 con 40 % de eosinófilos que sube luego a 65.400 con 77 % de estas células. Mejora luego rápidamente, durante su evolución unos 3 meses. Los infiltrados pulmonares que nosotros observamos en algunos pacientes parasitados por triquinias, entrarían dentro de esta modalidad. *Creemos que las*

observaciones estudiadas en el grupo 3º bajo otras rúbricas, pertenecen a estos tipos. KARTAGENER²⁸ agrega un tipo crónico a sintomatología ligera: mujer de 40 años con dolores vagos en el tórax y en el dorso. El examen radiológico muestra pequeños focos de condensación en el campo pulmonar superior derecho, que persisten más de 15 meses. La eosinofilia sanguínea varió de 10 a 34 %. A veces temperatura sub-febril, sudores nocturnos y cefalalgia. Ningún estado patológico bien definido. Los esputos contenían cantidades variables de eosinófilos, sin bacilos de Koch. Sigue una evolución favorable. LOEFFLER y MAIER³⁵ han visto dos casos de este tipo con eosinofilia sanguínea considerable, encontrándose en uno de los pacientes una bronquiectasia como elemento etiopatogénico. Quizá la disponibilidad de agentes quimioterápicos tan potentes como la penicilina puedan ser de utilidad en el tratamiento de algunos de estos casos, cuando la bacteria o bacterias en juego sean sensibles a su acción.

G) RELACIONES DEL SÍNDROME DE LOEFFLER CON LA TUBERCULOSIS PULMONAR

Durante cierto tiempo, Loeffler y otros autores creyeron en la estrecha relación de este síndrome con la infección tuberculosa del pulmón. Su estudio detallado de más de 100 casos, muestra *que sólo 2 pacientes tenían una tuberculosis activa en el momento de hacer el infiltrado a eosinófilos* y señalan que en la literatura, donde se anotan ya más de 200 casos, *no pasan de cuatro los que tenían lesiones bacilares activas o cicatriciales.* En otros 2 apareció luego una tuberculosis evolutiva. Muchos de ellos, además, *han presentado una tuberculino-reacción repetidamente negativa.* Es claro que frente a un caso concreto de infiltrado pulmonar cuya etiología no aparece clara, agotaremos el estudio clínico-biológico y evolutivo para descartar la presencia de una tuberculosis activa. El infiltrado perihiliar, la epituberculosis, la inflamación perifocal de la lesión primaria, pueden dar sombras pulmonares que se modifican rápidamente. Cuando el infiltrado persiste, no olvidaremos que en algunos casos de naturaleza tuberculosa, se ha visto eosinofilia, aunque en general es moderada.

3) ESTADO SEUDO TUBERCULOZO, ASOCIADO CON EOSINOFILIA

FRIMODT - MOLLER y BARTON¹⁰ han observado en la India, 600 casos de un estado patológico que han llamado: Pseudo-Tuberculous condition associated with Eosinophilia. Los pacientes tenían síntomas clínicos y radiológicos de tuberculosis pulmonar y más de 20 % de eosinófilos en la sangre. En 175 casos, *la imagen radiológica era semejante a la vista en la tuberculosis miliar o la silicosis; pero ninguno de estos tenía bacilos de Koch en los esputos y 69 % eran tuberculino-negativos.* Entre los 600 se encontraron 194 con Bacilos de Koch en el esputo, descendiendo rápidamente los hallazgos positivos con el crecimiento de la eosinofilia sanguínea que llegó hasta el 92 %. Con una eosinofilia menor de 20 %, no se observó el cuadro radiológico descrito antes. El parasitismo intestinal (helmintos, amiba hisolítica o giardia) fué de 48 % en el grupo de 175 y mayor, 64,65 % en total. Los autores concluyen que las lesiones no pueden explicarse por la tuberculosis, la sífilis o una cardiopatía. La persistencia de estos infiltrados durante el período de observación lo llevan a creer que no deben incluirse en el grupo que estudiamos antes. Como ya dijimos, el mismo Loeffler ha ensanchado mucho los límites de su síndrome a medida que aparece en su etio-patogenia un estado de sensibilización orgánica general con variada expresión sintomática. Los autores plantean la posibilidad de que *la causa se encuentre en una sensibilización a polvo inhalado.*

4) EL SÍNDROME LEUCEMOIDE EOSINOFÍLICO DE TIPO INFECCIOSO FEBRIL Y LA EOSINOFILIA TROPICAL

VALLEDOR, FERNÁNDEZ BALTRONS y EXPOSITO^{54 bis} ven en 6 niños y 3 adultos un síndrome caracterizado por fiebre, de grado variable y en general bien tolerada, a veces ausente; catarro de vías respiratorias altas y bronquitis; a menudo micropoliadenopatía generalizada, alguna vez gruesos ganglios de cuello, ingle o axila; esplenomegalia discreta, raramente voluminosa; a menudo ligera hepatomegalia. Desde el comienzo leucocitosis persistente entre 20.000 y 70.000 con eosinofilia muy elevada, siendo estos casi todos maduros, en la médula ósea también gran eosinofilia con predominio de formas maduras apareciendo también los ganglios infiltrados con estas células.

Radiográficamente, desde el inicio de la enfermedad **imagen pulmonar reticular** muy marcada, a veces, **retículo-micronodular**, con aspecto granúlico; los ganglios traqueo-brónquicos pueden estar engrosados. Estas lesiones regresan en 2-4-5 meses y el cuadro todo en 6 meses a un año, con curación persistente. Los autores suponen que puede tratarse de una enfermedad infecciosa particular. Debe notarse la semejanza con lo que LOHR³⁴ y LEON KINBERG y colabs.²⁹ describen como formas prolongadas febriles del síndrome de LOEFFLER.

WEINGARTEN⁵⁷ estudia 81 casos de un síndrome que llama *cosinofilia tropical*. Los ha visto en la India sobre todo en pacientes que viven cerca del mar. Los síntomas fundamentales son: fiebre en general moderada, signos y síntomas asmáticos y catarrales respiratorios, esplenomegalia moderada, leucocitosis que llega a 20, 30 y 60.000 a base de un enorme incremento de los eosinófilos, no estando afectados los otros leucocitos ni la serie roja; radiológicamente, *infiltrado nodular* o *nódulo-reticular bilateral*. Habían sido considerados erróneamente como *asmáticos*, *bronquíticos crónicos* o *tuberculosos*. *La evolución dura meses o años* y el estado asmático puede ir a la cronicidad si no es tratado. *Desaparecen todos los signos y síntomas, aún los radiológicos*. La adrenalina alivia los ataques asmáticos y los *arsenicales actúan como remedios específicos*. El autor no encontró ningún alérgeno parasitario u otro; pero CARTER, WEDD y ABRERA⁵ describieron casos semejantes en Ceilán, encontrando en sus pacientes diversos parásitos. La afección ataca también a los europeos que residen en esos países y EMERSON^{15bis} la vió en un recluta norteamericano 8 meses después del regreso de la India. El efecto notable del arsénico le hace suponer que puede existir un *espiroquete* o *protozoario* como agente causal.

5) "ALERGIA VASCULAR"

Con el título de "Alergia vascular en la patogenia del asma bronquial con infiltraciones pulmonares recurrentes y poliserositos eosinofílica" HARKAVY²¹ estudia sujetos cuyos trastornos muestran una identidad o similitud patogénica con los citados antes.

Describe 8 pacientes; 7 con ataques asmáticos y 1 con es-

pasmo bronquial y tos. 6 tenían una sensibilización bacteriana por infección sinusal y en 2 una polisensibilización a pólenes, alimentos y a secreciones de focos de sinusitis crónica.

Durante los accesos asmáticos más severos aparecieron sombras pulmonares migratorias y expectoración rica en eosinófilos; participación pleural en 6; en tres se agregó exudado peritoneal y síntomas pericárdicos; en uno hubo una verdadera pericarditis aguda que regresó en tres semanas. Los exudados eran amicrobianos y con eosinófilos hasta 100 %. En el acmé aparecieron modificaciones electrocardiográficas, transitorias en 4 y persistentes en 2 que fallecieron. Otros síntomas fueron: polineuritis y poliartrosis en tres; necrosis hemorrágica del muslo en 1; urticaria, edema angioneurótico y púrpura en 2: uno de estos tuvo luego nódulos sub-cutáneos y la biopsia de uno de ellos y de piel mostraron infiltraciones perivasculares de eosinófilos, teniendo el primero, además, áreas de periarteritis nudosa. En todos hay *marcada eosinofilia sanguínea y en la médula ósea*. Según este autor se trataría de una *sensibilización vascular con aumento de la permeabilidad permitiendo el paso del antígeno circulante, que sensibiliza a su vez a los tejidos próximos*: mucosa bronquial, tejido pulmonar, glándulas, etc. La *reversibilidad* es rápida y fácil en general; pero a veces sobre todo cuando *las bacterias actúan sinérgicamente con otros alérgenos*, pueden producirse lesiones *más extendidas y profundas*. A pesar de las variaciones del cuadro clínico el mecanismo básico sería el mismo.

Ya citamos antes un paciente de CHAFF, ROSS y GUNN⁸ muerto en estado de mal asmático, con gran eosinofilia sanguínea y de médula ósea y zonas de necrosis en las fibras miocárdicas que aparecían infiltradas por las mismas células.

WALDBOTT (discusión del trabajo de Harkavy) ha visto dos casos similares, uno de ellos con 65.000 leucocitos y 75 % de eosinófilos. Se pensó en una leucemia a eosinófilos. Además se comprobó una infiltración extendida del pulmón. Sometido a tratamiento antialérgico curó por completo. Cree que no está justificado asimilar estos casos al asma habitual.

PINESS, en la misma discusión, aporta observaciones semejantes, incluyendo lesiones radiográficas pulmonares similares y

prácticamente todos con historia de sinusitis. Este autor no cree en una patogenia puramente alérgica en los casos de Harkavy.

6) PERIARTERITIS NUDOSA

Es muy frecuente encontrar grandes leucocitosis y sobre todo marcadas eosinofilias en esta enfermedad de sintomatología tan polimorfa, ligada fundamentalmente a lesiones de las arterias de mediano y pequeño calibre. Entre sus síntomas clínicos pueden verse algunos de filiación alérgica: edemas fugaces, urticaria, intensas crisis de asma, etc. Sabemos que las lesiones focales arteriales y de los tejidos próximos aparecen infiltradas con leucocito eosinófilos.

RICH y GREGORY ⁴¹ en conejos que han recibido una gran dosis única de suero de caballo, encuentran lesiones vasculares extendidas que según los autores son muy semejantes a las que se observan en los casos humanos de periarteritis nudosa. Como se ve gana terreno la idea de que existe un factor provocador de hipersensibilidad vascular en estos casos. Empieza así a comprenderse mejor esta afección con lesiones y sintomatología tan singulares, se abren con ello perspectivas mejores para el diagnóstico, a menudo tan difícil, y el tratamiento. Una vez más se confirmaría que una eosinofilia marcada debe inducirnos a buscar la patogenia alérgica.

Sumario

Conocemos muy poco de las funciones de los leucocitos eosinófilos y la naturaleza íntima de los fenómenos de sensibilización, pero cada nuevo progreso en este campo muestra la conexión entre el aumento de estas células (sangre, médula ósea, tejidos) y la acción de alérgenos completos o incompletos (hapténeos).

En países o zonas semejantes a la nuestra por su patología, la comprobación de una eosinofilia sanguínea no es muy frecuente. A veces su causa es evidente (asma, rinitis vaso-motora, dermatosis, enfermedad de Hodgkin) otras debe buscarse el alérgeno con mucho mayor cuidado (inhalante, ingestante, bacterias, parásitos, etc.). A un examen clínico-biológico muy minucioso del paciente debe agregarse un buen conocimiento de este tipo de patología y no raramente una buena dosis de sagacidad en el médico para su identificación.

A partir de la individualización por Loeffler de los infiltrados pulmonares fugaces con fuerte eosinofilia sanguínea se han descrito una serie de síndromes (eosinofilia tropical, síndrome leucemoide eosinófilico de tipo febril, alergia vascular, etc.) de indudable patogenia alérgica (presencia frecuente de síntomas asmátiformes, urticaria, edema de Quincke) en los cuales son muy frecuentes las manifestaciones clínicas o radiológicas pulmonares a las que pueden agregarse derrames serosos, infiltrados viscerales y tisurales de localización variada, ricos en eosinófilos, y atribuidos al pasaje persistente o reiterado del alérgeno por un aumento de la permeabilidad vascular. Se ha ensanchado así mucho y en una vía muy promisoría el estudio de la llamada inflamación alérgica con posibilidades de un mejor tratamiento de estos estados patológicos (eliminación de alérgenos, desensibilización).

BIBLIOGRAFÍA

- 1) ACUNA ZAMORA (M.) y FLUHMANN (G.). — Síndrome de Loeffler. Rev. med. de Chile. 1942, **70**, 368.
- 2) BICKEL. — L'Europa Médicale. 1937, 11 de marzo. (Citado en ¹⁰).
- 3) BUÑO (W.). — Sobre reacciones de los leucocitos eosinófilos. Ann. de la Fac. de Medicina. 1942, **27**, 92.
- 4) CANZANI (R.), VARELA FUENTES (B.) y DI BELLO (R.). — Reacciones serológicas de sífilis "falsas positivas" de la mononucleosis infecciosa. La Semana Médica. 1941, pág. 502.
- 5) CARTER (H. F.), WEDD (G.) y ABRERA (P.). — Indian Med. Gaz. 1944.
- 6) CLAVEAUX (E.), MAGNONE (P.), SALVERAGGIO (F.) y CANZANI (R.). — Sobre un foco de triquinosis en pueblo Soca. Anal. de la Clín. e Inst. de Enf. Infecc. 1940-42, T. II, pág. 343. Montevideo.
- 7) CODE (C. F.). — The source in blood of the histamine-like constituent. J. Physiol. 1937, **90**, 349.
- 8) CHAFEE (F. H.), ROSS (J.) y GUNN (F. M.). — Eosinophilia in fatal asthma: studies of bone marrow and myocardium. Ann. of Inst. Med. 1943, **17**, 45.
- 9) DASSEN (R.), LOMBARDI y FISHER. — Forma pseudo-triquinosa de la melitococia o melitococia despertando reacciones alérgicas. La Semana Médica. 1939, **2**, 545.
- 10) DEPASSE (J.). — Le Syndrome de Loeffler. Edic. G. Poin. Paris. 1939.
- 11) DI BELLO (R.), AMARGOS (A.) y BREA (R.). — Arch. Urug. 1940, pág. 70.
- 12) DICK (C.). — Eosinofilia en prematuros. Monatsschr. f. Kinderh. 1939, **78**, 64.
- 13) EHRLICH (P.) y LAZARUS — Die Anaemie. Nothnagels Spez. Path und Ter. 1898. VIII.
- 14) ELSOM (K. A.) e YNGELFINGER (S.). — Ann. of Int. Medic. 1942, **16**, 995.
- 15) ENGEL (D.). — The Chinese Med. Jour. 1935. (citado en ⁷).
- 16) FRIMODT MOLLER (C.) y BARTON (R. M.). — Indian Med. Gaz. 1940, **75**, 607.
- 17) GRAÑA (A.), RECARTE (P.) y BALEA. — Histaminemia en la alergia hidatídica. Medicina (B. Aires), 1943, **3**, 198.
- 18) GRAÑA (A.). — Eosinofilia producidas en pacientes con quiste hidatídico inyectados con líquido hidático. Medicina. 1944, **4**, 290.
- 19) GILL (A. J.). — Local eosinophilia in malignant neoplasms. The J. of Lab. and Clin. Medic. 1944, **20**, 820.
- 20) HALL (M. C.) y COLLINS (B. J.). — The incidence of trichinosis as indicated by post-mortem examinations of 300 diaphragms. Public Health Reports. 1937, **52**, 468.
- 21) HARKAVY (J.). — Vascular allergy. Arch. of Inter. Medic. 1941, **67**, 709.
- 22) HENNING MAGNUSSON. — Rev. franc. de Pédiat. 1938. N° 4.
- 23) HOFF (A.) y HICKS (A. M.). — Amer. Rev. Tuberc. 1942, **45**, 194.
- 24) HUNT (H. B.). — Some observations on the blood eosinophilic count in asthmatics. The J. of Allergy. 1938, **10**, 146.
- 25) JIMENEZ ASUA (F.). — Los leucocitos eosinófilos y la eosinofilia. Edit. Calpe. Madrid. 1920.
- 26) JAUREGUY (M. A.) y SOTO (J. A.). — Alergia hidática pulmonar. Monografía N° 6 del Inst. de Clín. Pediátrica. 1941. Montevideo.
- 27) KARAN (A. A.) y SINGER (E.). — Ann. of Int. Medic. 1942, **17**, 106.
- 28) KARTAGENER (M.). — Schweiz med. Wchnschr. 1942, **72**, 862.
- 29) KINDBERG (L.), AIDA (P.) y ROSENTHAL (L.). — Pneumopathie a eosinophiles. La P. Médicale. 1940, N° 24, pág. 277.
- 30) KLINE (B.), COEN (C.) y RUDOLPH (E.). — The Jour. of Allergy 1932, **3**, 531.
- 31) KOINO. — The Japan Med. World. 1922, **34**, 143.
- 32) LANDSTEINER (C.). — The spicifity of serological reactions. Ch. Thomas. Baltimore. 1936.
- 33) LAVIER, BARIETY, CAROLI y BOULANGER. — Bull. et mém. de la Soc. Méd. del Hôp. de Paris. 1939, N° 15, 3ª serie.
- 34) LOHR. — Citado en el Year Book of General Med. 1943, pág. 231.
- 34bis) LOEFFLER. — Schweiz Med. Wchnschr. 1936, **66**, 1069.
- 35) MAIER (C.). — Das Flüchtige eosinophile Lungeninfiltrat. Helvetica Med. Acta. 1943, **10**, 95.
- 36) MENKIN (V.). — Dynamics of inflammation, 1940. Edic. Moemillians New York.
- 37) MEYENBURG (V. M.). — Infiltraciones pulmonares a eosinófilos. Patología y patogenia. Schweiz med. Wchnschr. 1942, **72**, 809.

- 38) MINOT (G. R.) y RACEMAN (F.). — M. Amer. J. of Med. Scs. 1915, 150, 571.
- 39) MOSCHOWITZ. — Eosinophilie and anaphylaxis. New York med. Jqur. 1911, pág. 15.
- 39bis) PRIETO CASANOVA. — Contribución al estudio de los infiltrados pulmonares transitorios. Revist. Policlin. Caracas. 1942, 11, 323.
- 40) RANDOLPH (Th.) y RACKEMANN (F.). — The blood histamine level in asthma and in eosinophilia. Jour. of Allergy. 1940, 12, 450.
- 41) RICH (A.) y GREGORY (J.). — The experimental demonstration that periarteritis nodosa is a manifestation of hypersensitivity. Bull. J. Hopkins Hosp. 1943, 72, 65.
- 42) ROWE (A.). — Chronic ulcerative colitis. Allergy in its itiology. Ann. of Int. Medicin. 1942, 17, 83.
- 42bis) ROSELLO (H.). — Eosinophilie hydatique. — C. R. Soc. Biol. 1907, 63, 423.
- 43) SPANGENBERG, MUNIST y ARDAIZ. — Síndrome de Loeffler en los asmáticos. Libro de Oro al Prof. A. Ceballos. B. Aires, 1942, pág. 597.
- 43bis) STACHELIN (R.). — Schweiz. med. Wochnschr. 1942, 72, 785.
- 44) STAÜBLI. — Klinische und experimentelle Untersuchungen über Trichinosis und über die Eosinophilie in allgmein. Deut. Arch. f. Klin. Medicin. 1905, 85, 286.
- 45) SCHLECHT (H.). — Ueber experimentelle eosinophilie nach parenteraler zuphur artfrenden Einveisses nud uber die Berzuchungen dr Eosinophilie zur anafilaxis. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1912, 67, 137.
- 46) SCHLECHT (H.) y SCHWENKER (G.). — Ueber die Berzuchungen der eosinophilie zur anafilaxie. Deut. Arch. f. Klin. Med. 1912, 108, 405.
- 47) SCHLEIP. — Die Homberger Trichinosis epidemie und die fur pathomonische Eosinophilie Deut. Arch. f. klin. Medi. 1904, 80, Nos. 1-2.
- 48) STEFANO (J.). — Síndrome asmático por amibiasis pulmonar. La Semana Médica, 1940, 2, 749.
- 49) STICKNEY (J. M.) y HECK (F. J.). — The Med. Clin. of North Amer. 1944, 28, 915.
- 50) SLOWEY (J.). — A. case of transient successive pulmonary infiltration (Loeffler's syndrome) associated with trchiniasis. Ann. of Inter. Medic. 1944, 21, 130.
- 51) SULZBERGER (M. B.). — Dermatologic Allergy. Ch. C. Thomas, 1940, p. 29.
- 52) TALICE (R.) y FIANDRA (O.). — Primeros hallazgos en el Uruguay de triquinas en cadáveres humanos. Arch. Urug. de Med. Cirug. y Esp. 1943, 23, 521.
- 53) THOMPSON (J. H.) y PADDOCK (F. K.). — Significance of Charcot-Leyden crystals. New. Eng. Jour. Medic. 1940, 223, 936.
- 54) TUFT. — Clinical Allergy. Saunders. Philadelphia, 1938.
- 54bis) VALLEDOR (T.), FERNANDEZ BALTRONS (A.) y EXPOSITO (L.). — Bolet. de la Soc Cubana de Pediat. 1942, 14, 18.
- 55) VOGEL y MINNING. — Beitr. z. k. Tbk. 1942, 98, 620.
- 56) WEINBERG SEGUIN. — Recherches biologiques sur l'eosinophilie. Ann. Instit. Pasteur, 1914, pág. 470 y 1915, pág. 323.
- 57) WEINGARTEN (R. J.). — Tropical Eosinophilia. Lancet. 1943. Pág. 244.

Preparación de extractos

P. P. Recarte, A. Graña, C. Oehninger y B. Varela Rodríguez

I) Consideraciones generales

A partir de muy numerosos materiales alérgicos se preparan extractos de diverso tipo con el fin de practicar con ellos, en el momento oportuno, sin riesgos y en las mejores condiciones, las pruebas de diagnóstico específico y eventualmente el tratamiento desensibilizante.

Cada extracto debe contener la sustancia alérgica que realmente interesa (generalmente de carácter proteico) y carecer en la medida de lo posible de otros elementos extraños; si es destinado a la prueba intradérmica, debe ser isotónico, aproximadamente neutro, límpido, incoloro o casi incoloro, estéril, no irritante y dotado de una actividad apropiada y bien definida; es conveniente además que se conserve en buenas condiciones y sin pérdida apreciable de actividad durante varios meses.

En la práctica se preparan y utilizan dos tipos de extractos: 1) *los extractos en polvo*, que contienen la proteína del material original; 2) *las soluciones alérgicas*, de diversa concentración. Los primeros se conservan en buenas condiciones durante largo tiempo y son apropiados para la prueba de escarificación así como para obtener diluciones acuosas en el momento deseado. Los segundos se obtienen sometiendo el material original, adecuadamente dividido y en general desengrasado, a la acción de una solución extractante apropiada. Las soluciones concentradas se usan para la prueba de escarificación; para la prueba intradérmica y para el tratamiento desensibilizante, se hacen diluciones de título conveniente, cuya actividad se de-

fine por la *relación peso/volumen* (peso del material original expresado en gramos, referido al volumen correspondiente de la solución expresado en cc.) o por la *concentración de nitrógeno* (proteico o total) expresada en microgramos (gamas) por cc.

Ambas maneras de definir la actividad de los extractos son útiles para orientarse en la elección de las diluciones que han de usarse en el diagnóstico y en el tratamiento, pero ninguna de ellas es del todo precisa y la decisión final corresponde a la "*prueba clínica*" del extracto: si la fuerza es correcta y si el extracto no es irritante, el resultado de las pruebas cutáneas será negativo en los sujetos normales y positivo en aquellos reconocidos como sensibles al alérgeno correspondiente.

La estandarización cuidadosa de los extractos es de la mayor importancia para la prueba intradérmica, que constituye un método diagnóstico mucho más delicado y riesgoso que la prueba de escarificación; cuando se manejan extractos de alta alergenidad (carnes de pescado o caspa de caballo, por ej.) es conveniente no confiar demasiado en la estandarización, siendo más prudente recurrir primeramente a la prueba de escarificación y sólo cuando el resultado de ésta ha sido negativo, proceder a la prueba intradérmica, más sensible que aquélla. Algunos alérgenos (cola de pescado, trigo sarraceno, semilla de ricino) presentan una actividad extrema, siendo tal vez lo más prudente no recurrir a la prueba intradérmica con tales sustancias.

Las concentraciones de nitrógeno que se escogen en cada caso para la prueba intradérmica dependen así de la mayor o menor actividad del alérgeno: para los alérgenos epidérmicos y los pólenes, por ej., se elige una concentración comprendida entre 1 y 10 gamas de N por cc.; para los alimentos vegetales de hoja, la mayor parte de las frutas y las carnes de ave y de mamífero, se usan en cambio concentraciones de cien, doscientos, y más gamas de N. por cc.

Si se escoge el método de la relación p/v para expresar la fuerza del extracto, la dilución elegida para la prueba intradérmica dependerá, no sólo de la actividad alérgica, sino también de la mayor o menor riqueza en proteína del material original, lo que varía mucho para el caso de los alimentos haciendo poco clara la forma en que se corresponden ambas maneras de expresar la actividad.

Presentamos a continuación una lista de alimentos clasificados por su contenido en nitrógeno, lo que permitirá relacionar fácilmente, y con satisfactoria aproximación, las concentraciones de los extractos expresadas en peso/volumen y en gamas de nitrógeno por cc.

Se da a continuación el contenido en N, (proteico) expresado en mg. por gramo o por cc.

n) Hasta 2 mg. de nitrógeno por gramo o c.c.

ananá	cardo	dátiles	higo	membrillo	sandía
apio	cebolla	durazno	lechuga	naranja	tangerina
banana	cereza	frutilla	limón	pepino	tomate
berenjena	ciruela	guayaba	manzana	pera	uva
berro	damasco	guinda	melón	pimiento (ají)	zapallito
				pomelo	zapallo

Nota. — Dentro de este grupo los que tienen menor contenido en nitrógeno (muy pobres en proteínas) no alcanzando a 1 mg., son los siguientes: ananá, damasco, durazno, manzana, melón, membrillo, pera, pomelo y sandía.

b) De 2 a 5 mg. por gramo:

acelga	canela	chauchas	leche de mujer	rábano
alcaucil	castaña	chirivía	mostaza	remolacha
boniato	brócoli	espárrago	nabo	repollo
café	coliflor	espinaca	papa	té
		hinojo	puerro	zanahoria

c) De 5 a 9 mg. por gramo:

ajo	leche de vaca	perejil
coco (leche de)	lúpulo	salsifí
leche de cabra	nuez moscada	vainilla

d) De 9 a 15 mg. por gramo:

alpiste	mandioca
arveja	ostras
arroz	suero de caballo (y otros sueros)
centeno (parcialmente purificado)	trigo (parcialmente purificado)
clavo de especia	yerba mate
haba	

e) De 15 a 26 mg. por gramo:

Comprende la mayor parte de los cereales y leguminosas, algunos crustáceos, moluscos, etc.:

alfalfa	centeno (grano completo)	nuez
avellana	clara de huevo	pimienta
avena	comino	porotos
berberechos	farifia (de mandioca)	soja
cacao	garbanzos	sorgo
calamares	langostinos	trigo (grano completo)
caracoles	lentejas	trigo sarraceno
castaña del Pará	maíz	yema de huevo
cebada	mejillones	

f) De 26 a 50 mg. por gramo:

Comprende las carnes de mamíferos, aves, peces, etc., y algunas "nueces"

almendra	congrio	nuez (algunas variedades)
anchoa	cordero	pato
atún	corvina	pavo
bacalao (deshuesado y seco)	lenguado	pejerrey
bagre	liebre	perdiz
brótola	lisa	pescadilla
camarones	maní	pollo
cerdo	merluza	salmón
conejo	mostaza	sardina
	mulita	tararira

g) De más de 50 mg. de nitrógeno por gramo:

Comprende las proteínas en polvo: (caseína, extractos proteicos en polvo), los que tienen alrededor de 150 mg. de nitrógeno por gramo.

Describimos a continuación la forma detallada de preparar los diversos extractos.

II) Procedimientos de preparación de extractos en particular

A) PÓLENES

a) Obtención de pólenes para preparación de extractos.

Para la búsqueda de las especies en floración debe usarse como guía el calendario polínico regional; en el caso de los árboles, la vigilancia de la floración debe ser cuidadosa, ya que en éstos el polen es liberado rápidamente, durando la polinación (que comienza repentinamente, en los días secos y calurosos) muy pocos días. Para el caso de las plantas con periodo de polinación largo, es conveniente realizar la recolección al comenzar aquél, pues el polen que se produce más tarde se encuentra infestado por multitud de pequeños insectos.

Es muy conveniente recoger las flores de mañana temprano, pues en muchas especies el polen se libera en las primeras horas del día, y conservarlas húmedas hasta que sean llevadas al lugar en que se les extraerá el polen. Las hojas que puede haber en los tallos deben ser eliminadas.

El método que permite obtener polen de mayor número de especies anemófilas es el de colocar las flores en floreros, resguardados en gabinetes de vidrio o simplemente en habitaciones bien iluminadas. Los floreros deben ser de tamaños variados: para algunas Gramíneas (*Cynodon dactylon*, p. ej.) se necesitan floreros muy pequeños (para estos casos también se pueden usar platos); para árboles y malezas se pueden usar floreros de zinc de tamaño grande (0,20 m. de arista, 0,10 de ancho y 0,30 de largo, p. ej.). Los floreros se colocan sobre estantes, y deben quedar inclinados 45° con respecto a éstos, de modo que las flores queden fuera de la base del recipiente y el polen caiga así íntegramente sobre un papel o vidrio que se coloca al efecto en el estante. El polen depositado se recoge pasando un cuchillo o una navaja sobre la superficie del papel o vidrio.

Los ambientes más adecuados para colocar los floreros son gabinetes de vidrio, que deben tener capacidad suficiente para que se pueda trabajar entrando a ellos (2 m. de largo por 1,80 de ancho por 1,70 de altura, p. ej.); por otra parte, si la capacidad del gabinete es escasa, su atmósfera se satura fácilmente de humedad y los pólenes son invadidos por hongos; como precaución tendiente a evitar esta posibilidad, aun los gabinetes grandes, deben tener pequeñas ventilaciones en la parte superior. También se obtienen resultados satisfactorios colocando los floreros en habitaciones corrientes, con ventanales amplios.

En caso de trabajarse con gabinete de vidrio hay que protegerlo durante el verano con esteras de paja, porque si no el sol seca inmediatamente las flores sin que produzcan polen.

Para recoger el polen de plantas anemófilas, y de algunas entomófilas, GISCAFRE y RAGONESE^o han utilizado con éxito unas cajas de construcción especial, de un metro de largo por 0,50 m. de ancho y 0,50 m. de altura, abiertas por un lado (el inferior, que corresponde al plano de la mesa sobre la cual se colocan las cajas) y cerradas por varios espesores de gasa en todas sus restantes caras, excepto una que está cerrada por una lámina de vidrio y que quedá al frente, orientada hacia la luz. La gasa permite una buena ventilación a la vez que evita que el polen recogido se contamine con partículas extrañas procedentes del exterior. Los tallos floríferos, despojados de las hojas para evitar que en ellas quede retenido el polen, se colocan en el interior de la caja, con su extremo cortado sumergido en recipientes adecuados (de 40 cm. por 30 cm. y por 5 cm. de altura). A ambos lados de este recipiente se colocan dos láminas de vidrio, sobre las cuales se recoge el polen. Una vez al día se levantan las cajas para sacudir suavemente las plantas.

MARTORELLI⁹ recomienda poner los tallos floríferos recién cortados en bolsas de papel celofán; se cierra y ata la boca de la bolsa sobre los tallos, de modo que la parte inferior de los mismos quede afuera para poder colocarla en floreros. Otras veces no es necesario colocar las plantas en floreros: una vez introducidas las flores dentro de la bolsa, se sacude para que caiga el polen.

La recolección de pólenes presenta algunos problemas particulares: algunas plantas anemófilas no dañan el polen si sus tallos floríferos son cortados; en estos casos puede envolverse las flores, sin sacarlas de la planta, con una bolsa de papel celofán, o de papel, que se deja algunos días.

Algunas plantas, especialmente entre las entomófilas, no ceden su polen por ninguno de los procedimientos anteriores; puede utilizarse en estos casos la técnica propuesta por WODEHOUSE¹⁵, que utiliza el tetracloruro de carbono para separar el polen.

El procedimiento es el siguiente:

Se comienza por secar las flores (no completamente) en el desecador, se quitan luego los receptáculos y otras partes separables y se empapa la parte restante en tetracloruro de carbono triturándolo luego suavemente en un mortero, se pasa entonces a una muselina que se exprime y que se lava varias veces con tetracloruro de carbono. Pasa así a través de la muselina arrastrado por el tetracloruro todo el polen, el cual debe recogerse sobre un filtro, provisto de bomba de aspiración, donde queda retenido; se lava con un poco más de tetracloruro de carbono y luego se deja pasar aire para que el polen se seque; el polen es luego tamizado y pasado al desecador.

Cualquiera que sea el método de obtención empleado se separan con pinza las partículas extrañas de mayor tamaño, se tamiza si es necesario y se coloca el polen en desecadores con cloruro de calcio o ácido sulfúrico y luego es envasado en recipientes herméticos.

b) Preparación del extracto.

Se pesa el polen; se le desengrasa agregándole éter, con el cual se mantiene en contacto durante 24 horas, agitando periódicamente. Se retira el éter y se seca el polen; se le somete luego a extracción con la solución de ÜNGER (pueden usarse también la de STIER o la de COCA) en la proporción de 33 c.c. o de 50 c.c.

por cada gramo, según que se desee obtener un extracto de 30.000 o de 20.000 unidades NOON respectivamente (pág. 472). Tiempo de extracción: 24 horas a la temperatura de la pieza, agitando periódicamente (pueden agregarse unas perlas de vidrio para favorecer la agitación. Luego se filtra por papel, el filtrado se pasa por el SEITZ, se envasa y se comprueba la esterilidad.

El extracto obtenido es apropiado para la prueba de escarificación. Para la prueba intradérmica se utilizan diluciones de 500 o de 1000 unidades NOON y aún más fuertes. Si se empieza por la prueba intradérmica conviene utilizar concentraciones menores.

B) EPIDÉRMICOS (plumas; caspa y pelos; lana)

Las *plumas* se obtienen directamente del ave (gallina, pato, etcétera); deben ser limpias, no manchadas de sangre ni mojadadas. No se les lava después de su obtención. Se les divide en pequeños trozos.

Los *pelos* se obtienen también directamente del animal, de preferencia peinándolo, frotándolo o rasqueteándolo, en condiciones de limpieza, etc., análogas al caso anterior. Para obtener la *lana* se esquila una oveja que tenga la lana limpia y seca.

El material así obtenido se desengrasa con éter anhidro; en algunos casos, para desengrasar mejor, conviene usar tetracloruro de carbono o toluol, y luego éter. Se retira el éter; si éste arrastra muchas partículas epidérmicas, se las recoge para hacer el extracto a partir de ellas o, por lo menos, para reunir las con el resto del material, pues tales partículas son especialmente favorables para obtener un extracto de fuerte actividad (1).

El material desengrasado se seca bien evaporando el éter que lo impregna, luego se le pesa y se le agrega la solución extractante (salina tamponada, solución de UNGER, solución extractante de COCA mezclada o no con igual volumen de glicerina, solución glicerosalina de STIER) en la proporción de 5 c.c. a 10 c.c. de solución por cada gramo. Se cubre con una delgada capa de toluol.

Tiempo de extracción: 48 a 72 horas (a la temperatura de

(1) Las partículas epidérmicas arrastradas por los lavados etéreos, separadas por filtración o sedimentación y desecadas, sirven para la prueba de escarificación y se conservan perfectamente.

la pieza), al cabo del cual se filtra por filtro común (o se exprime utilizando una tela apropiada); luego se dializa frente a la solución extractante, se determina el pH (se le corrige si es necesario) y se filtroesteriliza por Seitz. Se envasa y se prueba la esterilidad.

Utilización. — El extracto concentrado (al 1:5 ó al 1:10) sirve para la prueba de escarificación; diluyéndolo diez, cien o mil veces (según la actividad del alérgeno) sirve para la prueba intradérmica. Si ésta es precedida por una prueba de escarificación negativa con el extracto concentrado, bastará la dilución al 1:10 y en algún caso al 1:50 del extracto madre.

La concentración (expresada por la relación peso/volumen, o por el contenido en nitrógeno total) que resultará más apropiada para la prueba intradérmica, será aproximadamente la siguiente para los distintos extractos:

pelo y caspa de caballo	1:10000 a 1:1000	1 a 5 γ por cc.
" de perro, gato, cobayo, etc. .	1:1000 " 1:200	2 " 10 " " "
" " conejo	1:1000 " 1:200	1 " 5 " " "
" " cabra, camello y vaca ...	1:500 " 1:100	5 " 20 " " "
lana de oveja (1)	1:200 " 1:100	20 " 50 " " "
plumas (de gallina, etc.) (1) ..	1:200 " 1:100	

Extractos en polvo.

Puede prepararse un extracto en polvo (que se conserva duraderamente) para usar en la prueba de escarificación o con el fin de preparar periódicamente soluciones de título apropiado para la prueba intradérmica o para la desensibilización.

Se extrae el material desengrasado y seco con solución normal/20 o normal/50 de Na OH. Se filtra y se neutraliza cuidadosamente con ácido clorhídrico diluido o con ácido acético diluido hasta llegar al pH que corresponde a la precipitación máxima. El precipitado se recoge, se seca y se envasa. Del líquido residual puede obtenerse una segunda fracción, dializándolo frente a agua destilada hasta que no produzca enturbiamiento con una solución de Ag NO³; se le concentra luego a pequeño volumen y se precipita por 3 volúmenes de acetona. El precipitado se recoge y seca; se le envasa reuniéndolo o no con el anterior.

(1) Los extractos de plumas y de lana suelen resultar poco activos para la prueba de escarificación. Para obtenerlos suficientemente activos, pueden extractarse con el mismo líquido extractante dos, tres o más porciones del material desengrasado seco, exprimiendo bien cada porción al retirarla para que la pérdida de solución extractante sea mínima.

C) OTROS INHALANTES

a) Polvo de habitación (común o individual).

Se recoge el polvo con aspirador, principalmente de los dormitorios, particularizándose con los materiales de la cama (colchón, almohada, almohadores, etc.) y con los restantes rellenos existentes en la pieza.

Es conveniente recoger el polvo en un trozo limpio de tela que se dispone a la entrada de la bolsa del aspirador.

Para el extracto "común", se reúne polvo de varias casas, preferentemente de casas de asmáticos, estornudadores, etc., que tengan historia clínica y pruebas diagnósticas positivas respecto de polvo de habitación.

El polvo más fino es el mejor para extraer. Se le desengrasa con toluol (o con tetracloruro de carbono) durante varias horas y luego de separado el toluol se le lava con éter, el que se retira a su vez. Se extiende, se deja secar bien durante unas 24 horas. Se le mezcla con la solución extractante; si no se piensa concentrar posteriormente por evaporación, son convenientes la STIER o la de UNGER, agregadas en la proporción de 4 a 5 c.c. por cada gramo de polvo seco. Agitar de vez en cuando durante las 24 a 48 horas de la extracción.

Si se piensa concentrar el extracto, se usará para la extracción agua destilada o solución extractante alcalina de COCA; en caso de usar ésta, se hará burbujear anhídrido carbónico desde antes de agregarla al polvo y durante todo el período de concentración por evaporación y de diálisis (cuando el extracto ha sido concentrado por evaporación, es necesaria la diálisis para isotonizar).

Exprimir bien a través de tela, filtrar por papel, determinar el pH y luego filtroesterilizar (SEITZ). Envasar y comprobar la esterilidad.

Utilización. — El extracto obtenido, sin ulterior dilución es utilizable para la prueba de escarificación (a veces resulta de fuerza insuficiente); diluido 1:10 ó 1:100 p/V (1:100 a 1:1.000 si es autógeno) es apropiado para la prueba intradérmica y para la desensibilización.

La determinación del contenido en N total no tiene utilidad en este caso. BOATNER et al.¹ lograron obtener extractos de polvo de habitación muy purificados y de gran potencia mediante fraccionamiento con disolventes orgánicos miscibles con el agua seguido de precipitación por sulfato de amonio u otras sales.

b) Raíz de lirio.

Se extracta la raíz de lirio en polvo, con 5 a 10 cc. de solución extractante (de STIER o de UNGER) por cada gramo. Se cubre con una delgada capa de toluol. Extracción durante 48 a 72 horas.

Filtrar por papel, comprobar la neutralidad del filtrado y filtroesterilizar (Seitz). Envasar y comprobar la esterilidad (no es necesario dializar).

Sin ulterior dilución, este extracto (lo mismo que el material original en polvo) puede ser usado para la prueba de escarificación; a la dilución 1 en 1 000 ó en 2.000 aproximadamente, servirá para la prueba intradérmica.

Si se determina el N del extracto, se le diluirá hasta una concentración de una a diez gamas de N por cc., para la prueba intradérmica.

c) Piretro.

Se usa la flor desecada, que se tritura, o el producto ya pulverizado. Se lo mezcla con 5 a 10 cc. de solución extractante (STIER o UNGER) por cada gramo; se cubre con toluol. Se deja 48 horas; se filtra por papel, se dializa y se filtroesteriliza, se envasa y se comprueba la esterilidad.

El extracto resultante es apropiado para prueba de escarificación: para prueba intradérmica, se usa al 1:500 a 1:1.000 p/v, aproximadamente.

d) Tabaco.

Las hojas trituradas, que pueden ser lavadas con alcohol-éter, se someten a extracción con solución de STIER o de UNGER, en la proporción de 5 cc. a 10 cc. por cada gramo, durante 48 a 72 horas bajo una delgada capa de toluol.

Puede utilizarse como solución extractante la solución de EVANS, a razón de 10 cc. por cada gramo.

Una vez llegada a su término la extracción, se filtra y se dializa durante un período prolongado. Se filtroesteriliza, etc.

El extracto resultante sirve para escarificación; para la intradérmica resultará apropiada una concentración de 1:100 aproximadamente.

Puede obtenerse un extracto de humo de tabaco en solución glicerosalina.¹⁰

e) Seda.

La crisálida, retirada de los capullos y desecada, es triturada en un mortero; se le agrega éter para desengrasar. Al material desengrasado y seco se le trata por solución de STIER o de UNGER, o con solución de EVANS, a razón de 5 cc. a 10 cc. por gramo. Después de 48 horas de extracción se filtra por papel de filtro, se filtroesteriliza, etc.

En lugar de la crisálida, puede extractarse también la fibra del capullo, o ambos (capullo y crisálida) en forma similar a la descrita.

El extracto obtenido, sin diluir, sirve para la prueba de escarificación; para la intradérmica se usará una concentración de 1:1.000 a 1:10.000 aproximadamente. Si se ha determinado el contenido en nitrógeno, se diluirá hasta una concentración de 0,5 a 5 gamas. aproximadamente, por cc. para usar en la prueba intradérmica.

Con este extracto conviene practicar primero la prueba de escarificación, y si ella resulta negativa, puede procederse entonces, sin peligro, a la prueba intradérmica con la dilución 1:500 ó 1:1.000.

Puede prepararse un extracto en polvo, precipitando por ácido diluido el extracto obtenido con solución normal/50 de hidróxido de sodio, en forma similar a la descrita para los productos epidérmicos.

f) Kapok.

Triturar las semillas, desengrasar con toluol y luego con éter; secar y agregar 5 cc. o 10 cc. de solución extractante (STIER, UNGER, salina tamponada) por cada gramo. Cubrir con toluol. A las 48 horas filtrar por filtro de papel; si el extracto es algo turbio, agitarlo con éter en un cilindro separador.

Ajustar el pH si es necesario y filtroesterilizar (Seitz); se envasa y se comprueba la esterilidad.

El extracto así obtenido sirve para la prueba de escarificación; para la prueba intradérmica será apropiada una concentración de 1:100 a 1:500 p/v. aproximadamente. Si se ha determinado el nitrógeno, se diluirá hasta la concentración de 1 a 10 gamas por cc., aproximadamente, para la prueba intradérmica.

El extracto puede obtenerse también a partir de la fibra fresca, a veces mezclada con cierta cantidad de semilla. Se divide la fibra, se lava con éter (esta operación puede omitirse) se seca y se le agrega la solución extractante, en la proporción ya mencionada. Se cubre con toluol. Se filtra, se ajusta el pH si es necesario, y se filtroesteriliza, y envasa; se comprueba la esterilidad. El extracto que resulta algo menos potente que el procedente de las semillas, sirve directamente para la prueba de escarificación. Para la intradérmica: 1:50 a 1:200 aproximadamente. (p/v).

g) Semilla de algodón. Semilla de lino.

Se tratan como la semilla de Kapok. Después de filtrar por papel se dializa el extracto de lino; el de algodón no necesita diálisis, ajustándose en cambio el pH si es necesario.

El extracto resultante, diluido veinte a cincuenta veces (queda a una concentración comprendida entre 1:100 y 1:500 p/v.) sirve para la prueba de escarificación (son alérgenos de alta actividad).

Para la prueba intradérmica, que conviene practicar sólo cuando la de escarificación fué negativa, se usan aproximadamente las siguientes concentraciones: el extracto de algodón al 1:5.000 o al 1:10.000; el de lino, al 1:1.000 o al 1:2.000.

Si para orientarse sobre la concentración adecuada para la prueba intradérmica se usa el procedimiento de determinar el nitrógeno del extracto, las concentraciones que convendrá usar a ese fin serán aproximadamente las siguientes: para el de algodón, de 1 a 5 gamas por cc.; para el de lino, 1 gama por cc.

Debe ponerse especial cuidado de no usar concentraciones excesivamente altas de estos extractos en la prueba intradérmica, pues son de alta alergenicidad y podrían producirse reacciones alérgicas generales de grado intenso. No se practicarán intradérmicas sin antes haber comprobado que la prueba de escarificación es negativa.

h) Semilla de ricino.

Es un alérgeno de *extrema potencia*; no debe practicarse prueba intradérmica o, en todo caso, seguirá a una de escarificación que ha resultado negativa; para la de escarificación puede usarse aunque no es aconsejable, el polvo de semillas trituradas de ricino, desengrasado (por toluol o tetracloruro y luego éter) y desecado (puede producir reacciones intensísimas).

Las semillas tienen hasta un 24 % de su peso de proteínas; de él, la octava parte aproximadamente es una albúmina extremadamente tóxica, que puede producir la muerte cuando se inyecta intradérmica en una cantidad que corresponde a 100 gamas de nitrógeno o mayor; dicha toxalbumina se *inactiva por el calor*.

El polvo seco procedente de las semillas desengrasadas puede extractarse con solución salina tamponada (o con solución de UNGER) en la proporción de 1.000 cc. por cada gramo; el extracto obtenido se calienta durante 15 minutos al baño-maría a 90° (para destruir la toxina), luego se filtra y se conserva bajo toluol; sirve para la prueba de escarificación.

Algunos autores han practicado pruebas intradérmicas con extractos que contenían *de una milésima a una centésima de gama por cc.*; concentraciones mayores podrían ser muy peligrosas.

i) Semilla de membrillo.

La semilla triturada y tratada por éter, se somete a extracción agregándole 20 cc. de solución salina tamponada o de solución de UNGER. Se cubre con toluol y se deja 48 a 72 horas. Se filtra por filtro de papel y el extracto resultante sirve para la prueba de escarificación.

Para la prueba intradérmica puede utilizarse una concentración de 1:100 ó 1:200 p/v.

j) Arábiga. Karaya. Tragacanto.

Para la prueba de escarificación pueden usarse estas gomas diluídas al 1:10 o al 1:20 con agua o con solución centésimo normal de hidróxido de sodio (la goma tragacanto suele no disolverse completamente).

Para la prueba intradérmica es apropiada la dilución al 1:1000 p/v. en solución de EVANS o de UNGER; algunas muestras de goma suelen ser algo irritantes a esta concentración.

Si la filtroesterilización es muy dificultosa o impracticable, puede esterilizarse por larga conservación bajo toluol o por calentamiento repetido (después de llevar el contenido en fenol a la concentración final del 5‰) a una temperatura comprendida entre 55 y 60° durante una hora cada día, repetido 4 a 7 días seguidos.

k) Cola de pescado.

Es preferible no practicar pruebas cutáneas con este alérgeno, que es potentísimo, y en caso de hacerlo tomar todas las precauciones evitando la realización de pruebas intradérmicas que serían muy peligrosas en sujetos sensibles. En caso de disponerse a practicar la prueba de escarificación, conviene comenzar por soluciones muy débiles (de 1 a 5 gamas de N por cc.) y, en caso de resultar negativa, puede usarse luego una concentración 10 ó 20, y hasta 100 veces mayor si las anteriores dan todas resultado negativo.

Si no se ha determinado el nitrógeno, puede procederse con seguridad, comenzando la prueba de escarificación con una concentración 1:10.000 p/v. (y aún algo más débil si se teme estar frente a un caso de alta hipersensibilidad); en caso de reacción negativa, se puede probar con la concentración 1:1.000 y si ésta es también negativa, con la concentración a 1:100.

Para preparar el extracto, si se dispone de la cola, puede diluírsela con solución salina tamponada; filtrar y filtroesterilizar. Puede obtenerse también el extracto a partir de cabezas de pescado; se las lava con agua, se pesan, se agrega uno o dos litros de agua por cada 500 gramos; se agregan finalmente 2 cc. de ácido acético fuerte por cada litro de agua y se las somete a ebullición durante una a dos horas, (puede usarse con ventaja la autoclave). Sin dejar enfriar se exprime a través de una tela.

Puede determinarse la sustancia seca en una parte del extracto y hacer las diluciones p/v de acuerdo con el resultado obtenido; o puede concentrarse por evaporación al baño de maría a presión reducida en un balón destilatorio y precipitar finalmente por acetona, empleando este precipitado (una vez recogido, lavado por acetona y desecado) para hacer las diluciones.

Jamás se intentará desensibilizar con este alérgeno.

l) Yute.

La fibra o preferentemente el polvo de la fibra (o el polvo de arpillera) se somete a extracción, con solución salina tamponada (o con solución de UNGER o con glicerosalina) en la proporción de 10 cc. por cada gramo, durante 48 a 72 horas, bajo toluol. Se filtra; el extracto sirve para prueba de escarificación. Para prueba intradérmica se utiliza la concentración 1:1000 p/v aproximadamente. Puede usarse para desensibilizar, recordando que suele provocar reacciones alérgicas generales.

m) Licopodio.

El polvo de licopodio se humedece con un poco de toluol, luego se le desengrasa por alcohol-éter. Una vez seco se le extrae con solución de EVANS o de UNGER, a razón de 10 cc. por gramo, durante 48 a 72 horas, bajo toluol. El filtrado sirve para la prueba de escarificación; para la intradérmica se utiliza la concentración 1:1000 p/v, aproximadamente.

D) HONGOS, INFECTANTES

a) Hongos.

En líneas generales, el procedimiento seguido consiste en sembrar en medio sólido o líquido una cepa que se haya mostrado buena productora de esporos; se deja varios días o semanas, según los casos, a la temperatura de la pieza (hasta alcanzar la máxima abundancia de esporos). El aspecto del cultivo, la coloración y otras características son buenos índices del momento apropiado para hacer la extracción.

Se prefiere el medio sólido por ser en él más intensa la esporulación; el medio líquido presenta la ventaja de ser más fácil la separación de la "película".

Pueden utilizarse los siguientes medios sólidos:

Aga-papa-dextrosa^{5a}

papa	500 gramos
dextrosa (1)	10 "
agar	18 "
Agua	cantidad suficiente

Preparación: cortar la papa en pequeños trozos, colocarlos en un litro de agua y hervir hasta consistencia blanda (no pastosa o de "puré"). Exprimir el jugo, filtrar y agregar al filtrado la dextrosa y el agar. Calentar hasta disolver. Completar con agua a 1000 cc. Envasar y esterilizar en autoclave.

Medio de Sabouraud

Peptona	10 a 15 gramos
Maltosa	20 " 40 "
Agar	20 "
Agua	hasta 1.000 cc

Puede agregarse 0,5 % de glicerina.

Preparación: se ponen la peptona y el agar en el agua, se calienta para disolver bien, se agrega la maltosa, se filtra; se reparte en frascos (o cajas de Petri, etc.) y se esteriliza a la autoclave.

Entre los medios líquidos FEINBERG^{5a} recomienda un tipo especial de caldo, maltosa al 2 %:

Cloruro de sodio	5 gramos
Extracto de carne (Armour)	5 "
Peptona (Armour)	10 "
Maltosa	20 "
Agua hasta	1000 cc.

(1) La dextrosa puede ser sustituida por jarabe de "glucosa de maíz", agregado en proporción algo mayor.

Preparación: Se ponen el cloruro de sodio, la peptona y el extracto de carne en el agua; se calienta para disolver bien, se agrega la maltosa, se filtra, se reparte en frascos y se esteriliza a la autoclave.

Algunos autores han usado otros tipos de caldo (por ej., con 1 % de peptona, 4 % de dextrosa (1) impura y de pH 5,5), diluciones de extracto de malta, o medios de constitución definida (sin peptona). Estos últimos tendrían la ventaja de no contribuir con sustancias irritantes, extrañas a la especificidad del extracto, y cuya presencia en éste podría ser causa de reacciones pseudo positivas; como inconveniente se ha hecho notar que en los medios sintéticos la esporulación es, por lo general, pobre.

Si el cultivo se ha hecho en medio líquido, puede volcarse y escurrirse el caldo. La película obtenida se carga en una pinza y se transvasa a otro recipiente donde se le puede someter ya a la solución extractante (2), aunque es preferible proceder del siguiente modo: se le cubre con alcohol de 95° y se le deja así durante dos o tres días (esterilización de los esporos). Una vez retirado el alcohol, se trata por éter (esta operación puede ser omitida), luego se seca (evaporación, desecador, etc., la desecación puede llevar 2 a 7 días) y se tritura la película en un mortero hasta obtener un polvo fino. Este puede guardarse en un tubo limpio y seco, bien tapado, y sirve para prueba de escarificación o para hacer extractos líquidos de la concentración que se desee.

El polvo se somete a extracción con solución de STIER (o solución de EVANS o de COCA mezclada con glicerina en partes iguales; o solución de UNGER) en la proporción de 20 cc. de la solución por cada gramo de polvo. La extracción prosigue durante 4 a 6 días, agitando periódicamente. Se filtroesteriliza y envasa. Se controla esterilidad. Este extracto (al 1:20) sirve para la prueba de escarificación o para obtener nuevas diluciones destinadas a la prueba intradérmica (al 1:1.000 aproximadamente) o al tratamiento desensibilizante.

Una reacción positiva inmediata con el polvo seco o con el extracto concentrado tiene casi siempre significado clínico (5^b). La desensibilización proporciona a menudo resultados muy satisfactorios; el tratamiento debe ser conducido con cuidado para evitar las reacciones alérgicas generales.

(1) Ver nota de la pág. anterior.

(2) A este fin, se agrega a la película húmeda la solución extractante (glicerina-EVANS; glicerina-COCA; solución de STIER; solución de UNGER) en la proporción de 5 cc. a 10 cc. por cada gramo.

b) Bacterias.

Se siembra en medio sólido, se lleva a la estufa a 37°; cuando se ha obtenido un buen desarrollo, se lava la superficie del medio con solución fisiológica de cloruro de sodio; la suspensión se pasa a un tubo de ensayo o a otro recipiente adecuado, se le agrega cresol hasta la concentración del 4 ‰ y se esteriliza calentando a 62° durante una hora. Se comprueba la esterilidad. Se diluye con solución de EVANS hasta la concentración deseada.

c) Ascaris.

Los helmintos desecados y triturados son tratados por toluol y luego extractados por solución de EVANS; se deja 3 ó 4 días a la heladera, se dializa, filtra y filtroesteriliza. Es un alérgeno extrordinariamente activo; conviene diluirlo hasta 1 gama de N por c.c., aproximadamente, y proceder con cautela.

d) Antígeno hidático.

Lo más sencillo, y completamente satisfactorio en la práctica, consiste en emplear el líquido retirado de quistes fértiles de oveja y cerdo; dado que el contenido en nitrógeno proteico de las diferentes muestras de líquido varía entre límites amplios conviene mezclar líquidos de distintas procedencias ("pool"), pudiendo conservarse entre tanto los ya retirados (mientras se consiguen nuevas muestras), en la heladera, bajo una delgada capa de toluol. Una vez reunido un número suficiente, se filtroesteriliza por el filtro de Seitz. La mezcla de líquidos hidáticos de cerdo y oveja, en nuestro país, contiene alrededor de 30 gamas de nitrógeno proteico por cc.

Para la prueba intradérmica, se le puede emplear sin ulterior dilución, o agregándole uno o dos volúmenes de solución de EVANS.

Las reacciones se manifiestan ya entre los 10 y los 30 minutos, pudiendo persistir hasta 24 a 48 horas después.

Puede emplearse la proteína obtenida por DENNIS⁴ a partir del líquido (mediante el empleo de ácido tricloracético a la concentración final del 5%), y obtenida también por PIROSKY y colab.¹¹ a partir del líquido o de extractos acuosos de escólices o de membranas germinativas (mediante el empleo de cloruro de sodio a saturación en un pH de 3,2; el precipitado se redissuelve con solución fisiológica de cloruro de sodio al 8 ‰, en un pH de 7,8). Para

la prueba intradérmica, se emplea habitualmente 0,05 ó 0,10 cc. de una dilución que contiene 10 gamas de nitrógeno proteico por cc.

Puede utilizarse también un extracto de membranas mezcladas y desecadas; se practica la extracción con solución decinormal de hidróxido de sodio y se diluye después con solución de EVANS hasta una concentración de 1:2000 a 1:4000 p/v.

Ha sido utilizado también el polisacárido aislado de los escólices por SENEKJI, PIROSKY y colab., que han aislado este mismo polisacárido de membranas y líquido hidatídico, lo usan a la concentración de 25 a 250 gamas por cc.; inyectan 0,10 cc. de dicha solución.

E) ALIMENTOS DE ORIGEN VEGETAL

a) Cereales, otros granos y alimentos molidos o en polvo.

Este grupo comprende los *cereales* (alpiste, arroz, avena, cebada, centeno, maíz, sorgo y trigo; se agrega a ellos el trigo sarraceno, que pertenece a otro grupo botánico), las *leguminosas* (alfalfa, arveja, chauchas, garbanzos, habas, lentejas, maní, porotos, soja), los *cafeicos* (cacao, café, té, yerbamate) y el *lúpulo*.

Los granos enteros (o la hoja desecada, en el caso de yerbamate, té, etc.), en su estado original (no tostados, ni descortados, etc.) son triturados o molidos, se les trata por éter o por otros disolventes de las grasas. Retirado el éter, se seca el material y si es necesario se tritura o pulveriza en forma más completa. Cuando el caso lo requiere (maní, soja, porotos, arveja) se repite el tratamiento por éter (o por alcohol-éter) varias veces.

Al material seco pulverizado y desengrasado (humedeciendo o no previamente con toluol) se le agrega la solución extractante (EVANS; STIER; UNGER; COCA; glicerina-COCA) en la proporción de 5 cc. por cada gramo (cereales) o de 10 cc. por gramo (leguminosas, cafeicos, trigo sarraceno y lúpulo).

A las 48 horas se exprime el líquido, se filtra por papel y luego se dializa (la diálisis puede omitirse en algunos casos, pero es conveniente realizarla).

Se filtroesteriliza, envasa y comprueba la esterilidad.

El extracto obtenido (al 1:5 o al 1:10) puede utilizarse para la prueba de escarificación. En el caso del trigo sarraceno, conviene usar las concentraciones 1:50 o 1:100 p/v. para la prueba de escarificación.

Para la prueba intradérmica convienen aproximadamente las siguientes diluciones (en peso de material desengrasado y seco por volumen del extracto líquido):

1:50 a 1:100. Avena.

1:100. Alpiste, arroz, cebada, centeno, maíz, sorgo.

1:100 a 1:200. Café, lúpulo, té, trigo (también: gliadina, globulina, glutenina, leucosina y proteosa de trigo), yerbamate.

1:200 a 1:500. Cacao, chauchas.

1:1000. Alfalfa, arveja, garbanzo, haba, lenteja, porotos.

1:1000 a 1:5000. Maní, soja.

1:10000. Trigo sarraceno; es preferible no practicar pruebas intradérmicas con este alérgeno o, por lo menos, hacerlo solamente después del resultado negativo de la prueba de escarificación.

Si se determina el contenido en nitrógeno de los extractos, pueden tomarse las siguientes concentraciones como una guía aproximada (para la prueba intradérmica):

20 a 40 gamas por c.c.: alpiste, arroz, avena, cebada, centeno, maíz, sorgo, té, trigo, yerbamate.

10 a 20 " " " alfalfa, arveja, café, chaucha, garbanzo, haba, lenteja, porotos.

5 a 10 " " " cacao, lúpulo, maní, soja.

1 (o menos) " " " trigo sarraceno.

Extractos en polvo. — Se les puede preparar de la siguiente manera:

El material desengrasado, seco y pulverizado (en la forma descrita) es extractado con sucesivas porciones de solución vigésimo normal de hidróxido de sodio, agregado en la proporción de 5 c.c. por gramo, cada vez. Se reúnen los extractos y se neutralizan con ácido clorhídrico diluído hasta alcanzar el punto de máxima precipitación. Se recoge y seca el precipitado; sirve éste para la prueba de escarificación o para preparar extractos líquidos en cualquier momento.

Gliadina, globulina, glutenina, leucosina y proteosa de trigo.

El polvo de grano total de trigo, desengrasado y desecado, se extrae con sucesivas porciones de agua destilada; se exprime cada vez, se reúnen los líquidos obtenidos y se filtra hasta filtrado claro. Contiene éste la leucosina y la proteosa. Se separa la leucosina acidificando ligeramente y calentando a la temperatura de 65°C; el precipitado que se produce (leucosina o albúmina del trigo), es recogido por filtración y se seca. Del filtrado se obtiene la proteosa, concentrando en el vacío para reducir el volumen y precipitando luego por 4 volúmenes de acetona. El precipitado (proteosa) se recoge, deseca y pulveriza.

El residuo de la extracción por agua destilada se extrae con solución al 10 % de cloruro de sodio para extraer la globulina;

ésta es precipitada del extracto, dializando frente a frente a agua destilada. El precipitado se recoge, se lava con agua destilada y se seca (globulina).

Para obtener la gliadina y la glutenina, se extrae el residuo de las anteriores extracciones con alcohol al 75 - 80 %; el extracto (gliadina) se concentra al vacío, se seca y se pulveriza. El residuo de esta extracción se trata con solución décionormal de hidróxido de sodio; neutralizando con ácido clorhídrico diluido precipita, la glutenina o glutelina.

La gliadina del centeno parece ser idéntica a la del trigo; la glutelina, en cambio, es diferente. La zeína (del maíz) y la hordeína (de la cebada) son también gliadinas que pueden aislarse mediante extracción por alcohol al 75 % - 80 %.

F) OTROS ALIMENTOS DE ORIGEN VEGETAL

a) Verduras de hoja, etc.

Se consiguen frescas, limpias, en la estación; se cortan y trituran (máquina de picar alimentos). Se pesan ambas partes, sólida y líquida, mezcladas y se agrega la solución extractante (de STIER; de UNGER, glicerina-EVANS, etc.) en la proporción de 1 cc. ó 2 cc. por cada gramo. Puede cubrirse con una delgada capa de toluol, aunque no es necesario. A las 48 - 72 horas se exprime el líquido, se filtra, se determina el pH y se ajusta si es necesario; se filtroesteriliza, envasa y comprueba la esterilidad. El extracto así obtenido (al 1:2 ó al 1:3) es apropiado para la prueba de escarificación; diluido 10 ó 20 veces, lo es para la prueba intradérmica.

No hay mayor interés ni conveniencia en determinar el N. de estos extractos; si ello se hace, pueden ajustarse todos ellos a una concentración de 50 a 200 gamas por c.c. para la prueba intradérmica.

Son tratados de la manera antedicha los siguientes vegetales: acelga, alcaucil, apio, berenjena, berro, cardo, coliflor, escarola, espárrago, espinaca, ninojõ, lechuga, nabo perejil, puerro, rábano, repollo.

b) Frutas y vegetales con jugo.

Se consiguen frescos, limpios, en la estación, en buen estado de madurez. Se rallan, trituran, o pasan por la máquina; se ex-

prime bien el jugo a través de un paño o en la prensa. A este jugo que contiene en suspensión partículas de la "carne", si es muy abundante (limón, naranja, pomelo, tangerina, tomate, sandía), se le agrega la mitad de su volumen de glicerina (o la cuarta parte de solución concentrada de COCA) y se cubre con toluol; se deja en la heladera durante 48 horas, al cabo de los cuales se filtra, se ajusta el pH, se filtroesteriliza, etc.

El extracto obtenido sirve para la prueba de escarificación; para la prueba intracutánea se le diluye 10 ó 20 veces.

Coco. — Se abre un coco maduro y se retira el jugo lechoso. Se le desengrasa con éter; se le agregan dos o cuatro volúmenes de una de las soluciones extractantes ya mencionadas; se cubre con toluol y se pone a la heladera durante 48 a 72 horas. Luego se filtra, se determina el pH y se filtroesteriliza (Seitz). El extracto servirá para la prueba de escarificación; para la intradérmica se utiliza la dilución al 1:50 o al 1:100 p/v.

Otras frutas. — Si el jugo no es tan abundante (ananá, banana, ciruela, damasco, durazno, frutilla, guayaba, guinda, higo, manzana, melón, membrillo, pepino, pera, zapallito), se extrae la totalidad del material (jugo y carne), ésta bien deshecha, con dos veces su volumen de solución de STIER (o solución de UNGER o con mezclas glicerina-EVANS, o glicerina-COCA) durante 48 a 72 horas, en la heladera, bajo capa de toluol. Terminada la extracción, se exprime bien, se filtra por papel, se desengrasa por éter si es necesario (banana), agitando con el éter en un cilindro de decantación; se ajusta el pH y se filtroesteriliza.

El extracto así obtenido sirve para la prueba de escarificación; para intradérmica se usa al 1:20 o 1:40 peso/volumen, aproximadamente. Concentración de nitrógeno por cc. para la prueba intradérmica: alrededor de 100 gamas.

Vegetales de poco jugo. Dividirlos en pequeños trozos, tritularlos en la máquina, pesar y agregar la solución extractante (STIER; UNGER; EVANS o COCA, mezcladas cada una de éstas con igual volumen de glicerina) en la proporción de 1 cc. a 2 cc. por cada gramo. Se cubre con toluol y se deja a la heladera 48 - 72 horas. Se exprime a través de paño, se filtra por papel, se ajusta el pH si es necesario, se filtroesteriliza, etc. Se obtiene así un

extracto apropiado para la prueba de escarificación; diluído 10 ó 20 veces (con solución de EVANS; o de COCA; o de UNGER) sirve para la prueba intradérmica.

Esta manera de proceder es aplicable a boniato, chirivía, mandioca, papa, remolacha, salsifí, zanahoria y zapallo.

Extractos en polvo. — Los extractos de los diversos vegetales aquí considerados no presentan sino una actividad moderada; para practicar las pruebas de piel debe usárseles en concentraciones relativamente altas y deben ser renovados frecuentemente. A veces resulta difícil obtener un buen extracto y sobre todo, conservarlo durante meses. Es por lo tanto ventajoso en estos casos, obtener extractos en polvo que se conservan en buenas condiciones durante largo tiempo, que sirven directamente para la prueba de escarificación y a partir de los cuales, si se desea practicar la prueba intradérmica, pueden prepararse cómodamente extractos líquidos para utilizarlos durante períodos limitados de tiempo.

En sus líneas generales el procedimiento para preparar los extractos en polvo es el siguiente: se tritura, ralla o divide el material original; se alcaliniza con hidróxido de sodio normal o decinormal hasta llegar a un pH comprendido entre 9 y 10; se agita y se deja hasta el día siguiente. Luego se filtra y se neutraliza cuidadosamente con ácido clorhídrico diluído, hasta obtener la precipitación máxima. Se recoge el precipitado, se seca, se pulveriza y se le envasa en frasco limpio y seco, bien tapado.

c) Aceituna. Almendra. Avellana. Castaña. Castaña de Pará. Nuez.

Se deshace o tritura bien la parte comestible, se desengrasa por éter (otros disolventes: toluol, tetracloruro de carbono, mezcla de alcohol y éter por partes iguales). Una vez retirado el éter, se deseca, pudiendo completarse la división del material, y se somete a extracción, con una de las soluciones extractantes antes indicadas, en la proporción de 5 cc. por cada gramo (oliva), o de 10 cc. (los restantes) durante 48 a 72 horas. Luego se filtra, se desengrasa aún una vez más con éter si se considera necesario; se determina el pH; se filtroesteriliza.

Sirve así para la prueba de escarificación; para la intradérmica se utilizan aproximadamente las siguientes concentraciones p/v.: del 1:50 al 1:200 (aceituna); del 1:1000 al 1:10.000 (los restantes). Si se determina el N total de los extractos, las concentraciones apropiadas para la prueba intradérmica oscilan entre 1 y 5 gamas por c.c.

d) Condimentos y aromáticos.

Se les consigue habitualmente en polvo; de lo contrario, se les tritura. Se trata el material pulverizado por toluol, acetona, alcohol-éter y éter. Finalmente se separa el éter y se deseca el material desengrasado. Se le extrae con una de las soluciones extractantes ya mencionadas, en la proporción de 10 c.c. ó 20 c.c. por cada gramo, durante 48 a 72 horas. Se filtra y el filtrado se dializa durante varios días frente a la misma solución extractante. Al final se comprueba el pH, se filtroesteriliza, etc.

Para la prueba de escarificación se usan a las concentraciones de 1:20 a 1:40 p/v. Para la intradérmica: 10 veces más diluidos con solución de EVANS o solución de UNGER (ajo, canela, pimiento, vainilla); 50 veces más diluidos (clavo, nuez moscada); 100 veces (comino, pimienta); y 200 veces (mostaza).

Este procedimiento es aplicable a: ajo, canela, clavo, comino, mostaza, nuez moscada, pimienta, pimiento, vainilla, etc.

A veces estos extractos resultan irritantes (reacciones pseudopositivas) debiéndose entonces volver a dializar las soluciones madres, o recomenzar su preparación.

Con el material desengrasado y seco pueden prepararse extractos en polvo, según el modo de proceder ya expuesto.

G) ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL

a) Leche.

1. *Proteínas totales.* Se obtienen precipitando por acetona las proteínas de la leche descremada. Una vez separado el precipitado, se le lava con acetona y se seca.

Caseína. — Puede partirse de la caseína comercial en polvo (tiene impurezas, en cantidad variable). Se la desengrasa por éter, y una vez seca se la disuelve con solución decinormal de hidróxido de sodio, agregada en la proporción de 7,5 c.c. a 10 c.c. por gramo de polvo; luego se agrega un igual volumen de solución de EVANS, y se dializa frente a esta última solución. Se filtroesteriliza.

El extracto resultante (al 1:15 o al 1:20) tiene alrededor de 10 mg. de N por c.c.; sirve para la prueba de escarificación; en los niños conviene practicar la escarificación con la dilución 1:100 p/v.

Para la prueba intradérmica es apropiada una concentración de 1:2000 o 1:5000 p/v.

Es mejor partir de la leche fresca descremada; se precipita la caseína agregando lentamente y agitando, ácido clorhídrico (o ácido acético) vigésimo normal. El precipitado se filtra por Büchner y se le trata con agua destilada, alcohol-éter y luego con éter. Se seca luego por succión y evaporación. El polvo obtenido se trata como se ha mencionado.

Dado que la hipersensibilidad a la caseína, en los niños pequeños, es mucho menos frecuente que la hipersensibilidad a la lactalbúmina, se plantea frente a una reacción positiva a la caseína la posibilidad de que ella se debe a pequeñas cantidades de lactalbúmina presentes en el extracto de caseína. Para obtener una solución pura de caseína puede procederse así ⁽¹²⁾:

Una vez precipitada por adición de ácido, como se ha dicho, la caseína, se centrifuga; se lava el precipitado repetidamente con agua destilada; se disuelve nuevamente en la solución decinormal de hidróxido de sodio y se reprecipita por ácido, se centrifuga, etc.; la redisolución y reprecipitación se llevan a cabo en forma similar dos veces más; al precipitado finalmente obtenido, después de lavarlo con agua destilada, se le lava con alcohol y éter, y se le seca en una corriente de aire caliente. Se le disuelve después con sucesivas porciones de solución decinormal de hidróxido de sodio; para la prueba de escarificación en los niños de primera infancia, se usa la concentración 1:100 p/v.

Lactalbúmina. — El filtrado de la operación precedente (después de precipitar la caseína de la leche descremada) se neutraliza exactamente con solución décimonormal de hidróxido de sodio; luego se concentra en el vacío hasta pequeño volumen y se agrega sulfato de amonio a semisaturación, con lo que precipita la lactoglobulina; se filtra y se precipita la lactalbúmina por saturación con sulfato de amonio. En caso de que se desee obtener una lactalbúmina muy purificada, se redisuelve el precipitado en agua destilada y se reprecipita por saturación con sulfato de amonio, pudiendo repetirse dos veces más esta operación. Se recoge el precipitado finalmente obtenido y se le disuelve en una pequeña cantidad de agua destilada; se filtra y se dializa frente a agua destilada, hasta que el líquido exterior no produzca enturbiamiento con el agua de barita; luego se precipita la albúmina agregándole 3 volúmenes de acetona. Se recoge el precipitado, se le lava por acetona y se seca (aspiración, evaporación, estufa a 37°, corriente de aire caliente). El polvo se extrae por solución

de STIER o solución de UNGER o por una solución salina, en la proporción de 50 c.c. por cada gramo.

Sirve así para la prueba de escarificación (para el caso de niños de primera infancia, puede usarse al 1:100). Para la prueba intradérmica, es apropiada la concentración 1:1000 p/v.

El método de COCA^{2a} permite obtener soluciones límpidas de las proteínas de la leche (exceptuando caseína), fáciles de filtrar y que se conservan bien, sin tendencia a producir precipitado. El procedimiento es el siguiente:

A 800 cc. de leche descremada se les agregan 2,5 cc. de una solución al 1 % de renina; se deja en reposo al baño-maría a 37° durante media hora. Se retira y se deja enfriar en reposo durante otra media hora; luego se exprime a través de un paño, se filtra; se le agregan 7 cc. de solución saturada de carbonato de sodio (o mejor poco a poco, hasta alcalinidad ligera) y se filtro-esteriliza. En lugar de la solución de carbonato de sodio, puede agregarse al filtrado $\frac{1}{4}$ de su volumen de la solución concentrada de COCA, filtroesterilizando después. La solución resultante, diluida 2 a 20 veces, es apropiada para la prueba intradérmica. Para la prueba de escarificación, puede obtenerse una solución concentrada, dializando el filtrado (después de retirar el coágulo) frente a la solución de COCA y concentrando después (al vacío) hasta mitad de su volumen.

Queso. Suelen practicarse pruebas de escarificación con quesos de diferentes tipos; un procedimiento simple consiste en dividir bien el material, tratarlo luego por acetona y por éter y finalmente desecarlo, tritularlo y tamizarlo. Este polvo puede ser extractado también con solución alcalina de COCA, en la proporción de 5 cc. por cada gramo de polvo; a las 48 horas se filtra, si es necesario se trata aún una vez por éter, se le agrega igual volumen de glicerina; se agrega fenol, a la concentración final de 5‰. Esta solución puede servir también, para la prueba de escarificación. Diluyéndola 10 a 50 veces con solución salina tamponada puede servir para la prueba intradérmica (previa filtroesterilización, etc.).

b) Huevos.

1. *Yema.* — Se separa bien la yema. Para evitar mejor las trazas de clara que la rodean, se la sumerge entera durante 15 a 20 segundos en agua hirviendo (1); de inmediato se escurre el agua (la delgada capa de clara que rodea a la yema aparece coagulada); se abre la yema cortando la membrana vitelina en un polo mientras se le suspende por el polo opuesto, y se deja gotear

(1) Aunque la yema coagula por encima de 80°, no hay inconvenientes debido a la brevedad del tiempo de exposición; sólo se coagula la ovoalbúmina de la delgada capa de clara que entra en contacto directo con el agua caliente.

el contenido pastoso adentro de una probeta graduada. Se mide el volumen, se agregan 9 volúmenes de solución de STIER o de UNGER (u otras), con ayuda de la cual se pasa la yema a otro recipiente apropiado, se cubre con toluol y se deja la heladera durante 48 a 72 horas. Se desengrasa después con éter, se filtra y se filtroesteriliza.

Esta solución sirve para la prueba de escarificación; para la intradérmica se la diluye 20 veces (queda al 1:200).

La hipersensibilidad a la yema de huevo es mucho menos frecuente que la hipersensibilidad a la clara.

Ovovitelina. Se desengrasan las yemas con acetona y éter y se somete el residuo a extracción con solución de cloruro de sodio al 10 %. Se filtra y luego se dializa, frente a agua destilada, precipita así la ovovitelina. Se recoge el precipitado, se le lava con agua destilada y se seca.

2. *Clara.* — Se recoge la clara en una probeta, se mezcla con 9 volúmenes de solución de STIER o de solución de UNGER; se deja 48 a 72 horas en la heladera, bajo toluol. Se filtroesteriliza.

Esta solución (al 1:10) sirve para la prueba de escarificación; para la intradérmica se diluye 100 veces (queda al 1:1000 p/v.).

Puede diluirse simplemente la clara con 4 ó con 9 volúmenes de solución de EVANS, filtroesterilizando después. El extracto no se conserva activo tanto tiempo como cuando se usan las soluciones extractantes anteriormente mencionadas.

Pueden precipitarse las proteínas totales de la clara: se diluye la clara con dos volúmenes de agua, se deja en reposo hasta el día siguiente, se filtra y se precipita por acetona. Se recoge el precipitado, se lava con acetona y se seca. Puede usarse así para la prueba de escarificación, o puede someterse a extracción (sol. de STIER; sol. de UNGER) con 50 cc. de solución por cada gramo.

Ovomucoide. — La clara, bien mezclada con 2 veces su volumen de agua destilada, se calienta a 80° acidificando ligeramente; se forma un precipitado que es separado por filtración. Se recoge el filtrado, se mide y se le agrega dos veces y media su volumen de acetona. Se recoge y seca el precipitado, etc.

c) **Carnes** (mamíferos, aves, peces, crustáceos, moluscos, etcétera.)

Se utiliza para la extracción la carne fresca, exenta en lo posible de grasa, sangre, tejido conjuntivo, etc. Se la divide bien

en la máquina de picar alimentos y se la somete a extracción (1) con la solución elegida (de STIER; de UNGER; de COCA o de EVANS, mezclando cada una de éstas últimas con glicerina en partes iguales); se utilizan 5 c.c. a 10 c.c. de solución extractante, por cada gramo de material. Se cubre con toluol y se deja en la heladera durante 48 a 72 horas; al cabo de este tiempo se exprime a través de un paño, y se desengrasa con éter en un embudo de separación; agitando varias veces a lo largo de una a dos horas con varias porciones de éter. Al extracto desengrasado se le agrega igual volumen de solución de EVANS o de COCA y se le dializa (esta operación puede omitirse en muchos casos). Si no se ha dializado, se determina el pH, se le ajusta si es necesario, y se filtroesteriliza.

El extracto obtenido sirve para la prueba de escarificación; con los extractos de pescados es prudente usar una dilución 1:100 p/v. para la prueba de escarificación, pues suelen existir casos de hipersensibilidad extraordinariamente intensa.

Para la prueba intradérmica, se usan las concentraciones 1:100 ó 1:200 p/v. para el caso de las carnes comunes (vaca, pollo, perdiz, cordero, etc.), corresponde aproximadamente a una concentración comprendida entre 100 y 300 gamas de nitrógeno por cc.

En el caso de los extractos de carnes de pescados, es conveniente practicar la prueba intradérmica solamente cuando la de escarificación ha resultado negativa, y usar entonces una concentración de 1:1000 a 1:2000 (que corresponde a unas 10 a 30 gamas de N por cc.). Si se desea practicar la prueba intradérmica como método habitual del diagnóstico específico (no precediéndola de la de escarificación), pueden usarse los extractos de pescado a la concentración de 1:100.000 ó 1:200.000 p/v.; advertimos que aún estos extractos de tan baja concentración pueden constituir un peligro de reacción alérgica general severa para los sujetos afectados de extrema hipersensibilidad al pescado; cuando haya datos en la historia clínica que lo hagan sospechar, debe evitarse de todas maneras la prueba intradérmica.

Pueden prepararse *extractos en polvo*, en la forma acostumbrada: extracción del material ya desengrasado y seco, con solución decinormal de hidróxido de sodio; filtrar y neutralizar con ácido clorhídrico decinormal, lentamente agregado hasta precipitación máxima. Se recoge y seca el precipitado.

(1) Puede desengrasarse previamente con éter (dos o tres porciones sucesivas), luego con toluol y finalmente con éter otra vez.

III) Métodos de laboratorio

a) Determinación del nitrógeno, total o proteico.

Se recurre al método de KJELDAHL, utilizando cantidades pequeñas de los extractos.

En principio el método consiste en transformar el nitrógeno del extracto en sulfato de amonio (digestión del extracto mediante ebullición con ácido sulfúrico) y separar luego el amoníaco mediante destilación, previo agregado de un álcali fijo (solución concentrada de hidróxido de sodio). El amoníaco que destila, se recoge en volumen conocido de ácido titulado y una vez terminada la destilación, se determina el exceso de ácido por volumetría.

Procedimiento. — Se coloca en el pequeño balón de Kjeldahl 0,5-a 2 cc. del extracto o de una dilución apropiada del mismo, de modo que la cantidad de nitrógeno contenida en la toma quede comprendida entre 0,5 y 1,5 mg., o que no difiera mayormente de esos límites (para los extractos de alimentos, orientarse por la lista de pág. 755; se agregan 5 cc. de ácido sulfúrico concentrado y exento de nitrógeno (es una cantidad ampliamente suficiente para las mencionadas cantidades de extracto); se agrega, como adyuvante de la digestión, aproximadamente 1 gramo de la siguiente mezcla:

Sulfato de potasio pulverizado	19 partes
Sulfato de cobre pulverizado	1 parte

(En lugar de ella, puede agregarse con el mismo fin 2 a 3 cc. de solución de oxalato de potasio al 30 %).

Se introducen en el balón algunas perlas de vidrio.

(Conviene hacer las determinaciones por duplicado, cargando otro balón en la misma forma).

Se calientan los balones (bajo campana) al principio moderadamente, usando micromecheros; se va eliminando así el agua por evaporación, y el líquido comienza a oscurecerse; luego aparecen vapores blancos, densos, de ácidos sulfuroso y sulfúrico; cuando ellos llenan el cuello, es conveniente cubrir la boca del balón con un vidrio de reloj o mejor con un embudito, por cuyo pico resbalan los vapores condensados volviendo a caer. Si las gotas al caer hacen un ruido neto característico, ello indica que todavía se desprende una cantidad apreciable de vapor de agua; se retirará entonces el embudito por unos momentos, hasta eliminación completa del agua.

Debe vigilarse la producción de espuma al principio y si amenazara subir demasiado se disminuye o retira momentáneamente la llama o se agregan unas gotas de alcohol o una gota de alcohol caprífico. Luego se regula

la llama de modo que la ebullición continúe activamente y sin interrupciones. Al cabo de un tiempo variable el líquido comienza a aclarar; se prosigue aún hasta unos 15 ó 25 minutos después de haber aclarado por completo. La operación, en total, puede consumir un tiempo muy variable, desde media hora a dos horas, según los casos; en general entre una y dos horas. Luego se apagan los mecheros y se deja enfriar.

Destilación del amoniaco. — Se agrega a los balones agua destilada (exenta de nitrógeno) hasta cerca de la mitad de su capacidad, por gotas al principio, agitando y enfriando en los intervalos; se agregan unos trozos de piedra pómez lavada y una o dos gotas de solución alcohólica de fenoltaleína (ésta para indicar, cuando se agregue la soda, que el líquido ha quedado alcalino) (1). Se llevan los balones al aparato de destilación, se ajustan bien los tapones (que están atravesados por un tubo de seguridad, por el que se vierte la soda, y por el tubo de desprendimiento (2) que va al refrigerante). En los tubos de salida del refrigerante se colocan los vasitos de Erlenmeyer (chicos, de alrededor de 25 cc. de capacidad) en los que se ha colocado 2 cc. ó 3 cc. e ácido sulfúrico vigésimonormal, exactamente medidos, diluidos con una cierta cantidad de agua destilada (exenta de amoniaco) hasta formar una capa que permita introducir suficientemente sumergidos los extremos de los tubos de desprendimiento. Se agrega entonces la soda a los balones hasta alcalinidad del medio; se pone en operación el refrigerante y se encienden los mecheros.

Se vigila la espuma al principio, y después de asegurarse que el líquido no sube por el cuello del balón, y que todo marcha bien, se calienta más fuertemente.

La operación termina cuando ha destilado todo el amoniaco; cuando se cree que haya terminado, para cerciorarse al respecto, se sustituye el matracito de Erlenmeyer (en el extremo del tubo de desprendimiento) por un tubo que contenga unos dos o tres cc. de agua destilada a la que se ha agregado una gota de un indicador apropiado, sumergiendo ligeramente el extremo del tubo en el líquido (3).

Como indicios de que la operación probablemente ha terminado, pueden anotarse los siguientes: a) el líquido ha estado en ebullición activa más de media hora; b) el volumen del líquido se ha reducido a la mitad o menos; c) la ebullición se ha vuelto irregular, sobreviniendo periódicamente golpes bruscos o sobresaltos del líquido.

Titulación. — Se titula el ácido en exceso (en el matracito de Erlen-

(1) Puede agregarse un pequeño trozo de parafina, para prevenir el exceso de espuma, pero no es necesario.

(2) En su porción vertical, que emerge del tapón, consiste de un "tubo de bola", que impide el pasaje de gotitas líquidas que pudieren haber sido arrastradas.

(3) Puede prescindirse del agregado de indicador al agua destilada; en tal caso, se reconoce si aun sale amoniaco, de la siguiente manera: después de uno o dos minutos de colocado, se retira el tubo (volviendo a colocar el matraz de Erlenmeyer) y se le agregan unas gotas de reactivo de Nessler, lo que dará lugar a la coloración característica si ha pasado amoniaco.

meyer) con solución vigésimonormal de hidróxido de sodio (1), usando metil naranja y rojo de fenol como indicadores (2) (el primero, solamente para indicar la proximidad de la neutralización; en las proximidades de pH:6, el líquido se pone amarillo canario y desde entonces hay que poner mayor cuidado al agregar la soda, para no pasarse del punto de viraje del rojo de fenol).

Sea "n" el volumen de solución de hidróxido de sodio, expresado en cc.; la cantidad de nitrógeno, en miligramos, presente en la toma inicial del extracto, es:

$0,7 (V - n)$, donde V es el volumen expresado en cc., de H²SO⁴ normal/20 que se colocó en el Erlenmayer.

El resultado obtenido se toma como base para las diluciones del extracto, destinadas a la prueba intradérmica; es recomendable tener en cuenta al mismo tiempo las correspondientes concentraciones en p/v. y hacer el ajuste final, si es considerado necesario, después de una cautelosa prueba clínica del extracto en sujetos apropiadamente seleccionados.

Para determinar el N proteico se precipitan las proteínas por ácido tricloracético o por ácido fosfotúngstico, en la forma acostumbrada.

b) Soluciones extractantes.

Se usan con frecuencia las siguientes:

Solución de STIER:

Glicerina	450 g.
Na Cl	40
Agua dest. c. s. p.	1000 c.c.

Los extractos hechos con esta solución se conservan en general muy bien, y pueden ser utilizados para la prueba de escarificación; las diluciones

1. Determinar previamente la equivalencia de ambas soluciones (ácido sulfúrico e hidróxido de sodio). Deben tomarse las precauciones debidas para evitar el acceso del anhídrido carbónico a las soluciones tituladas de hidróxido de sodio.

En el momento de la titulación, conviene usar microburetas; son muy prácticas las buretas de "puesta automática en cero", montadas en permanencia sobre una de las bocas de un frasco de Wulff, en el que se ha colocado la solución vigésimonormal de hidróxido de sodio; por la otra boca se introduce un tubo a través del cual se ejerce presión insuflando aire depurado de anhídrido carbónico (se le hace pasar por un frasco que contiene cal sodada).

2. El metilnaranja vira del rojo al amarillo al pasar desde pH:3 hasta las proximidades de pH:5. Puede usarse una solución al 1‰ en alcohol al 50 %; de ella se utilizan una o dos gotas.

El rojo de fenol (o fenolsulfoneftaleína) vira del amarillo a un rosado neto entre pH7 y pH:7,5 y pasa al rojo franco entre pH:8 y pH:8,7. Puede usarse la dilución al 1:5000 en alcohol, de la que se ponen varias gotas.

para la prueba intradérmica y para la prueba conjuntival deben hacerse utilizando soluciones que no contengan glicerina, pues ésta se manifiesta apreciablemente irritante en concentraciones superiores a 4 %.

Solución de UNGER: ¹⁴

Glucosa	50 g.
Bicarbonato de sodio	2 g.
Fenol	5
Agua dest. c. s. p.	1000 c.c.

Como la anterior es aplicable a la generalidad de los casos y es también muy satisfactoria en lo que concierne a la conservación de los extractos. No se comporta como irritante y es perfectamente tolerada en el tratamiento desensibilizante por vía subcutánea, lo que no sucede con la de STIER.

Solución de EVANS:

Se preparan dos soluciones madres, que tienen los diversos ingredientes a una concentración 10 veces mayor que la correspondiente a la solución que ha de usarse.

Solución madre N° 1:

NaCl	5 g.
KH ² PO ⁴	0,363
Na ² HPO ⁴ . ₁₂ H ² O	1,431
Agua dest. c. s. p.	100 c.c.

Solución madre N° 2:

Acido félico	4 g.
Agua dest. c. s. p.	100 c.c.

La solución extractante de EVANS se obtiene mezclando 1 volumen de cada una de las soluciones madres con 8 volúmenes de agua destilada.

Es una solución tamponada o amortiguada, debido a la presencia del sistema amortiguador constituido por el fosfato monopotásico y el fosfato disódico; se le usa con mucha frecuencia, pero es de notar que los extractos (sobre todo de pólenes), no conservan su actividad por mucho tiempo en este medio. Para obviar este inconveniente suele mezclarse la solución de EVANS con glicerina (en partes iguales por ej.).

Solución de PINESS:

Es muy similar a la EVANS, glicerina de la que difiere sobre todo por su alto tenor en fosfatos y por no contener cloruro de

sodio. Se la prepara a partir de glicerina y de las dos soluciones madres siguientes:

Sol. madre N° 1:	Sol. madre N° 2:
KH ² PO ⁴ 40,85	K ² HPO ⁴ 52,275
Agua dest. c. s. p. 1000 c.c.	Agua dest. c. s. p. 1000 c.c.

Para preparar la solución de uso, se mezclan: 1 volumen de la solución N° 1; 4 volúmenes de la solución N° 2; y 5 volúmenes de glicerina químicamente pura. Las concentraciones finales que resultan, son las siguientes:

KH ² PO ⁴	4,085 ‰
K ² HPO ⁴	21,21 ‰
Glicerina	50 por ciento

La solución es isotónica y tiene un ph:7,4 aproximadamente, siendo más rica en mezcla amortiguadora que la solución de EVANS.

Solución de COCA:

Na Cl	5 g.
NaHCO ³	2,75
Fenol	4
Agua dest. c. s.p.	1.000 cc.

Antes de usarla conviene hacer burbujear anhídrido carbónico a través de ella, hasta que la adición de fenoltaleína (a una pequeña muestra retirada) no produzca color rojo.

Al filtrar por el filtro Seitz los extractos hechos con esta solución, conviene asimismo aplicar presión positiva, usando filtros de tapa hermética y conectando el tubo de ésta a un cilindro de anhídrido carbónico comprimido.

La solución de COCA puede usarse también mezclándola con glicerina (generalmente en partes iguales).

Solución concentrada de COCA (“Preserving fluid”):

Difiere de la anterior solamente en la concentración, cinco veces mayor, de las sustancias disueltas. Contiene, pues:

Na Cl	5 g.
NaH CO ³	2,75
Fenol	4
Agua dest.	c.s.p. 200 cc.

Es especialmente apropiada para la extracción de algunos materiales muy ricos en jugo (muchas frutas y algunos otros alimentos vegetales). Se la mezcla con el material a extraer, a razón de una parte de solución extractante por cada cuatro partes de jugo.

Solución de STRAUSS - SPAIN ¹³

En ciertos extractos (de papa, trigo, pera, apio, espinaca, etc.) existen sustancias que, por un lento proceso de oxidación, dan lugar a la aparición de un color oscuro capaz de ser apreciado, durante un tiempo prolongado, en los sitios de piel en que se ha practicado la prueba intradérmica. STRAUSS y SPAIN ¹³ han propuesto varias soluciones extractantes que contienen metanalsulfoxilato de sodio, un poderoso agente reductor cuya presencia en el extracto impide el desarrollo de color oscuro. La "solución extractante y de dilución" contiene por litro:

2,723 g. de KH^2PO_4 ; 78,68 cc. de hidróxido de sodio 0,2 molar y 10 gramos de metanal-sulfoxilato de sodio. El pH de esta solución es 7,4.

Para los materiales con mucho jugo, puede utilizarse una solución concentrada que sólo difiere de la anterior en la concentración 5 veces mayor de sus componentes.

El metanalsulfoxilato de sodio puede obtenerse satisfactoriamente purificado a partir del producto comercial impuro llamado "Rongalita C", en la forma descrita por HUG ^{6a}.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) BOATNER (C. H.); EFRON (B. G.); DORFMAN (R. I.). — Studies with antigens. III. The preparation of purified house dust extract. *The J. of All.* **12**, 176-181, 1941.
 - 2) COCA (A. F.); WALZER (M.); THOMMEN (A. A.). — Asthma and hay fever in theory and practice. a) p. 104 Bailliere, Tindall & Cox. London, 1931.
 - 3) CHOBOT (R.); DUNDY (H.). SCHAFFER (N.). — Relationship of mold reactions to clinical symptoms. *The J. of All.* **12**, 46-54, 1946.
 - 4) DENNIS (F. W.). — A stable concentrated purified antigen for immunological study of hydatid disease. *The J. of Parasitology.* **23**, 62-67, 1937.
 - 5) FEINBERG (S. M.). — Allergy in practice. a) p. 273; b) p. 280. *The Year Book Publ. Inc Chicago*, 1944.
 - 6) GISCAFRE (L.); RAGONESE (A. E.). — Técnica para la recolección de pólenes en grandes cantidades. *Rev. de la Asoc. Med. Argent.* **56**, 250-252, 1942.
 - 7) GRAÑA (A.); VARELA RODRIGUEZ (B.); OEHNINGER (C.). — Estandarización de los antígenos empleados en el tratamiento biológico de la hidatidosis. *Arch. de la Soc. de Biol. de Montev.* **11**, 65-70, 1943.
 - 8) HUG (E.). — Manual de tratamientos de urgencia de las intoxicaciones agudas a) p. 21. "El Ateneo". Buenos Aires, 1938.
 - 9) MARTORELLI (J.). — Fitografía alergológica. "El Ateneo". Buenos Aires, 1945.
 - 10) PIPES (D. M.). — A simple apparatus for extracting tobacco smoke. *The J. of All.* **12**, 314-315, 1941.
 - 11) PIROSKY (I.); PIROSKY (R. de); CASIRAGHI (J. C.). — Hipersensibilidad de infestación en la hidatidosis del hombre. *Rev. del Instit. Bacteriol. "Carlos Malbrán"*. **11**, 94-98, 1942.
 - 12) SCHLOSS (O. M.) ANDERSON (A. F.). — Treatment of milk allergy. *J.A.M.A.* **106**, 1025-1027, 1936.
 - 13) STRAUSS (M. B.); SPAIN (W. C.). — The preparation of active allergenic extracts. A method for the prevention of pigmentary oxidative products. *The J. of All.* **12**, 61-62, 1940.
 - 14) UNGER (L.). — Bronchial asthma. a) p. 627. Ch. C. Thomas. Springfield, Illin., 1945.
 - 15) WODEHOUSE (R. P.). — Pollen grains, a) p. 101. McGraw-Hill Book Comp. New York, 1935.
-

Relaciones de parentesco entre los alimentos vegetales

P. P. Recarte, R. Vaz - Ferreira y C. E. Giambruno

La actual taxonomía del reino vegetal realiza, en mayor o menor grado, una ordenación "natural" de las plantas, es decir, tiende a agruparlas de acuerdo a sus relaciones de origen (1) (filogenéticas); teniendo en cuenta esto, una familia botánica, p. ej. es una agrupación de géneros y especies semejantes no sólo morfológicamente sino también desde otros puntos de vista, entre los cuales nos interesa aquí particularmente el inmunológico: en términos generales plantas pertenecientes a grupos taxonómicos de mayor o menor jerarquía tienen entre sí menor o mayor capacidad para dar reacciones serodiagnósticas cruzadas; este hecho

(1) Todo grupo natural tiene, admitiendo las teorías de la evolución, un antepasado común a todos sus componentes, que habrá existido en tiempos más o menos alejados de nuestros días; a un grupo taxonómico de mayor jerarquía corresponderá un tronco común más antiguo que a uno de jerarquía menor. El estudio del desenvolvimiento de una especie desde su tronco de origen hasta la actualidad (filogénesis), comportaría un conocimiento completo de los fósiles de todos los vegetales que hayan vivido en los diversos períodos de la historia de la tierra: lo cual no puede lograrse; es por eso que la clasificación natural de las plantas sólo puede obtenerse recurriendo a otros conocimientos, entre ellos son de particular importancia, la morfología comparada, la ontología, la geografía botánica, la citología, la química y los métodos de serodiagnóstico. (Comportamiento del suero de un animal preparado frente a una especie vegetal, con respecto a otra especie cuyas afinidades se desea investigar). Las afinidades demostradas por el serodiagnóstico son aproximadamente paralelas a las que se deducen de la morfología.

se traduce también frecuentemente en los enfermos alérgicos por intolerancias frente a grupos de alimentos que guardan relaciones entre sí.

En el cuadro que sigue se da una enumeración de los alimentos vegetales más frecuentemente utilizados por el hombre, colocándolos en los grupos taxonómicos a que corresponden; el médico, al indicar regímenes alimenticios para enfermos alérgicos, deberá tener muy en cuenta las relaciones de las especies entre sí, evitando siempre incluir en la dieta alimentos vegetales que guarden parentesco de género o, en algunos casos, de familia con aquéllos frente a los cuales el enfermo ha mostrado intolerancia.

El nombre científico (1) de gran cantidad de plantas cultivadas es motivo de controversia o no está establecido de manera concordante por los distintos autores que hemos consultado; adoptamos en los casos de duda el nombre admitido por "American Joint Committee on Horticultural Nomenclature"¹.

A continuación de los nombres científicos se incluyen los principales nombres vulgares de la especie en castellano, francés, portugués, italiano, inglés y alemán; en algunos casos esos nombres no se refieren al mismo submúltiplo de la especie por no utilizarse en todos los países para la alimentación las mismas razas o variedades de la especie vegetal considerada.

En los casos en que varias especies de un mismo género son utilizadas para la alimentación, se indica el nombre del género seguido de la abreviatura spp. (que significa "varias especies").

La primera columna del cuadro contiene los órdenes, la segunda las familias, la tercera el nombre científico precedido de un numeral que permite ubicar la especie en el cuadro, las columnas subsiguientes contienen los nombres vulgares en los idiomas indicados antes. Cuando se desea, partiendo de un nombre vulgar, conocer las relaciones taxonómicas de una especie, su nombre científico y sus nombres vulgares en otros idiomas, debe buscarse aquel nombre en el índice del idioma correspondiente; el numeral que sigue al nombre en el índice deberá a su vez ser buscado en la tercera columna del cuadro.

(1) Debe insistirse (pág. 326) en la necesidad de incluir siempre el nombre científico en los trabajos técnicos, única manera de que esos trabajos puedan ser debidamente utilizables internacionalmente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) AMERICAN JOINT COMMITTEE ON HORTICULTURAL NOMENCLATURE. Standardized plant names. Second edition. J. H. McFarland C^o Harrisburg, 1942.
- 2) HEDRICK (U. P.). — Sturtevant's notes on edible plants. — J. B. Lyon C^o Albany 1919
- 3) HUXLEY (J.). — The new systematics. Clarendon Press, Oxford, 1940 (especialmente pp. 435-454: SPRAGUE (T. A.), Taxonomic botany, with special reference to the Angiosperms).
- 4) JACOBS (M. B.). — The chemistry and technology of food and food products. Interscience Publishers, New York, 1944.
- 5) VAUGHAN (W. T.). — Practice of allergy Mosby C^o, Saint Louis, 1939, pp. 288-302.
- 6) WATSON (E. V.). — The dynamic approach to plant structure and its relation to modern taxonomic botany. Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society. 1943, 18, 6b-77.
- 7) WETTSTEIN (R.). — Tratado de botánica sistemática. Trad. P. Fent Quer. Editorial Labor, S. A., Buenos Aires - Montevideo, 1944. (Especialmente pp. 17-32).

C U A D R O DE LOS PRINCIPALES

ORDEN	FAMILIA	GENERO Y ESPECIE	CASTELLANO
CONIFERAE (Clase)	Pinaceae	1. Pinus spp.	piñones
GLUMIFLORAE	Gramineae	2. Saccharum officinarum 3. Zea mays 4. Euchlaena spp. 5. Sorghum vulgare 6. Panicum mitaeum 7. Zizania spp. 8. Oryza spp. 9. Avena spp. 10. Hordeum vulgare 11. Secale cereale 12. Triticum spp.	caña de azúcar maíz, choclo teosinto sorgo mijo arroz silvestre arroz avena, cebada centeno trigo
PRINCIPES	Palmaceae	13. Metroxylon spp. 14. Cocos nucifera 15. Phoenix dactylifera 16. Butia spp.	palma de saguaro cocotero, coco datilero, dátil butiá, yatay
SPATHIFLORAE	Araceae	17. Colocasia esculentum 18. Monstera deliciosa	taro, aro deliciosa
FARINOSAE	Bromeliaceae	19. Ananas comosus	ananá
LILIIFLORAE	Liliaceae	20. Allium ascalonicum 21. " cepa 22. " fistulosum 23. " schoenoprasum 24. " porrum 25. " sativum 26. Asparagus spp.	escaluña, chalaca cebolla cebolleta cebollino (frajolito) cés) puerro ajo espárrago
	Dioscoreaceae	27. Dioscorea batatas	ñame
	Iridaceae	28. Crocus sativus	azafrán

TAXONÓMICO

ALIMENTOS VEGETALES

FRANCES	PORTUGUES	ITALIANO	INGLES	ALEMAN
pin pinier, pignon	pinhoes	pinoli	pinenut	Pinienzapfen
canne à sucre maïs	cana de assucar milho, maiz	canna di zuchero maïs, maiz	sugarcane maize, corn	Zuckerrohr Mais
grand millet millet	teosinto sorgo painço	teosinte sorgo miglio	teosinte sorghum millet, proso broomcorn millet wildrice	Mchrrirse Klebbirse Wildé Reis
riz	arroz	risso	rice	Reis
avoine	avea	avena	cat	Hafer
orge	cevada	orzo	barley	Gerste
seigle	ceñteio	segale	rye	Roggen
blé	trigo	frumento	wheat	Weizen
sagou	sagú	sagu	sago	Sago
cocotier. noix de coco	coco da Bafa	cocco	coconut	Kokosnuss
dattes	datileira, dátíl butiá, yatay	datteri	date brazilian butiapalm	Dattel Butia-Palme
	trioba, taro		taro, dasheen ceriman	Taro
ananas	ananás, abacaxi	ananasso	pineapple	Ananas
échalote oignon	cebola	scalogno cipolla	shallot onion, garden onion	Scalotte Zwiebel
ciboule ciboulette, civette	cebolinha cebolinho	cipolleta erba cipollina	welshonion chive	Schnittlauch Schnittlauch
poireau, porreau ail	porro alho	porro aglio	leek garlic	Lauch Knoblauch
asperge	espargo	asparago, spara- glo	asparagus	Spargel
igname	inhame	igname	yam, cinnamon- vine	Yamswurzel
safran	açafrão	zafferano	saffron, crocus	Safran

ORDEN	FAMILIA	GENERO Y ESPECIE	CASTELLANO
SCITAMINAE	Musaceae	29. Musa spp.	banana
	Zingiberaceae	30. Zingiber officinale 31. Elettaria cardamomum	jengibre cardamomo
	Cannaceae	32. Canna indica	achira
	Marantaceae	33. Maranta spp.	arrurruz
MICROSPERMAE	Orquidaceae	34. Platanthera bifolia 35. Vanilla spp.	salep vainilla
PIPERALES	Piperaceae	36. Piper spp.	pimienta
JUGLANDALES	Juglandaceae	37. Juglans spp.	nogal, nuez
		38. Carya spp.	hickoria
		39. " illinoensis	pecana
FAGALES	Betulaceae	40. Corylus spp.	avellano, avellana
	Fagaceae	41. Castanea spp.	castaño, castaña
URTICALES	Moraceae	42. Artocarpus, altilis 43. Ficus spp. 44. Humulus spp. 45. Morus alba 46. " nigra 47. " rubra	árbol del pan, castaño del Ma- labar higuera, higo lúpulo mora blanca morera, mora morera
POLYGONALES	Polygonaceae	48. Fagopyrum sagittatum	trigo sarraceno
		49. Rheum spp.	ruibarbo
		50. Rumex acetosella	acedera
CENTROSPERMAE	Chenopodiaceae	51. Beta vulgaris rapa rubra	remolacha roja
		52. " " cyclo 53. Spinacia oleracea	acelga espinaca
	Portulacaceae	54. Portulacca oleracea	verdolaga

FRANCES	PORTUGUES	ITALIANO	INGLES	ALEMAN
banane	banana	banano	banana	Banane
gingembre cardamome	gengibre cardamomo	zenzero cardamomo	ginger cardamon	Ingwer Kardamon
arrow-root du Queensland	cana da India	arrow-root del Queensland	india canna	
arrow-rott	araruta, aguti- guepe	arrow-root	arrow-root	Pfeilwurzel Stärke
salep vanille	salepo baunilha	vaniglia	salep vanilla	Salep Vanille
poivre	pimenta, pimenta do reino	pepe	pepper	Pfeffer
noyer, noix	nogueira	noce hickory	walnut hickory pecan	Nussbaum, Wal- nuss
noisetier, aveline	aveleira, avelã	nocciuolo	hazelnut, filbert	Haselnuss
châtaignier, ma- ronnier	castanheiro	castagno	chestnut, chinca- pin	Kastanie
figuier, figue houblon mûrier	fruta-pão figueira, figos lupulo amoreira branca	albero del pane foco luppolo gelso	breadfruit fig hops white mulberry	Brossinch Bau Feige Hopfen Weisser Maulbe baum
mûrier noir	amoreira, amoras	gelso	black mulberry	Schwarzer Mau beerbaum
mûrier	amoreira	gelso	red mulberry	Roter Maulber baum
sarrasin rhubarb, rhapon- tic oscille	fagópiro, trigo, mouro rhuibarbo azedas	 rabarbaro acetosa	buckwheat rhubarb sorrel	Buchweizen Rhapontik, Rha- barber Sauerampfer
betterave pota- gère poirée épinard	beterraba acelga espinafre	barbabetola bletola spinacio	beet, beetroot swiss chard spinach	Rote-rübe Bete, Mangold Spinat
pourpier	beldroega	porcellana	purslane	Portulak

ORDEN	FAMILIA	GENERO Y ESPECIE	CASTELLANO
RANALES	Magnoliaceae	55. <i>Illicium</i> spp.	badiana, anís estrellado
	Anonaceae	56. <i>Anona cherimolia</i>	chirimoya
		57. " <i>glabra</i>	palo bobo
		58. " <i>muricata</i>	guanábana
		59. " <i>reticulata</i>	mamón
		60. " <i>squamosa</i>	anón, manzana canela
	Myristicaceae	61. <i>Myristica fragrans</i>	nuez moscada, macis
	Monimiaceae	62. <i>Peumus boldus</i>	boldo
	Lauraceae	63. <i>Cinnamomum zeylanicum</i>	canela de Ceilán
		63 bis. " <i>cassia</i>	canela de China
64. <i>Laurus nobilis</i>		laurel	
65. <i>Persea americana</i>		aguacate	
RHOEADALES	Papaveraceae	66. <i>Chelidonium majus</i>	celidonia
	Cruciferae	67. <i>Brassica campestris</i>	nabina, nabo
		68. " <i>napus</i>	nabo
		69. " <i>oleracea acephala</i>	col
		70. " " <i>botrytis</i>	coliflor, brécol (brócoli)
		71. " " <i>bullata</i>	berza
		72. " " <i>capitata</i>	repollo
		73. " " <i>gongylodes</i>	collrábano, colina- naba
		74. " " <i>gemmifera</i>	repollitos de Bru- selas
		75. <i>Cochlearia armoracia</i>	rábano picante
		76. <i>Crambe maritima</i>	soldanela
		77. <i>Rorippa nasturtium-aqua- ticum</i>	berro
		78. <i>Raphanus sativus</i>	rábano
		79. <i>Brassica hirta</i>	mostaza blanca
		80. " <i>nigra</i>	mostaza negra
Capparidaceae	81. <i>Capparis spinosa</i>	alcaparro	

FRANCES	PORTUGUES	ITALIANO	INGLES	ALEMÁN
badiane, anis étoilé	badiana, anís estrelado	badiana, anice stellato	anisetree	Sternanisbaum
cherimoller	cherimolla, graviola araticú do Brejo guanabano araticú de cheiro, coração de boi.	anona	cherimoya	Flaschenbaum
anone	fruta do Conde, f. da condessa, atelro, pinheira	anona	pondapple soursop custard apple sugarapple	Flaschenbaum
noix muscade, macis	noz moscada, macis, moscadela	noce moscada	nutmeg, mace	Muskatnuss, Macis
boldo	boldo	boldo	boldutree	Boldo
cannelle de Ceylan	canella de Ceylão	canella	ceylon cinnamom	Ceylon Zimmt
cannelle de Chine	canella da china	canella del Coromandel	cassia	Zimmtcassie
laurier	loureiro	lauro	laurel, bay leaves sweet bay.	Lorbeerbaum
avocatier	abacate	avocado	avocado	Avogadbirne
chelidoine	celidonia	celandia	great celandine	Schöllkraut
navette navet	nabo	rapa	bird rape winter rape	Kohlsaart, Re Wasser-rübe, Kohl-rübe
chou vert	couve	cavolo	kale	Kohl
choufleur, chou-brocoli	couveflor	cavolobroccolo, cavolo fiore	cauliflower, broccoli	Blumenkohl, kohl
chou de Milan	repolho	cavolo verzotto	savoy	Blatterkohl
chou pommé	couverábano	cavolo cappuccio	cabbage	Weisskohl
chou-rave		cavolo-rapa	kohlrabi	Kohlrabe
chou de Bruxelles		cavolo de Bruxelles	brusselsprouts	Rosenkohl
raifort	rabão rusticano	barba forte, rabão rusticano	horseradish	Meer Rettich
crambé	soldanella	cavolo marino	seacole, colewort	Meer Kohl
cresson	agrião	orelione, nasturcio	watercress	Wasser Kress
radis	rábano	radice, rafano	radish	Radieschen
moutarde blanche	mostarda branca	senapa blanca	white mustard	Weisser Senf
moutarde noire	mostarda, mostardeira	senapa	black mustard	Schwarzer
câpres	alcaparras	cappero	caper, capers	Kapern

ORDEN	FAMILIA	GENERO Y ESPECIE	CASTELLANO
LES	Saxifragaceae	82. <i>Ribes uva-crispa</i> 83. " <i>rubrum</i>	grosellero espinoso, uva-espinoso grosellero rojo
	Rosaceae	84. <i>Rubus fruticosus</i> 85. " <i>nigrobaccus</i> 86. " <i>occidentalis</i> 87. " <i>idaeus</i> 88. <i>Fragaria vesca</i> 89. " <i>virginiana</i> 90. " <i>chiloensis</i> 91. <i>Crataegus azarolus</i> 92. <i>Cydonia oblonga</i> 93. <i>Chaenomeles lagenaria</i> 94. <i>Eriobotrya japonica</i> 95. <i>Malus</i> spp. 96. <i>Mespilus germanica</i> 97. <i>Pyrus communis</i> 98. " <i>malus</i> 99. <i>Sorbus domestica</i> 100. <i>Prunus amygdalus</i> 101. " <i>armeniaca</i> 102. " <i>avium</i> 103. " <i>cerasus</i> 104. " <i>domestica</i> 105. " <i>persica</i> 106. " <i>spinosa</i>	zarzamora, mora de zarza frambuesa mora frambuesa negra frambuesa roja frutilla, fresa frutilla americana frutilla de Chile acerolo membrillero, membrillo membrillero japonés níspero japonés manzana ácida níspero peral, pera manzano, manzana serbal almendro, almendra damasco, albaricoque guindo, guinda cerezo, cereza ciruelo durazno, melocotón ciruelo espinoso, endrino
	Leguminosae	107. <i>Ceratonia siliqua</i> 108. <i>Prosopis</i> spp. 109. <i>Arachis hypogaea</i> 110. <i>Cicer arietinum</i> 111. <i>Lathyrus sativus</i> 112. <i>Lupinus albus</i> 113. <i>Phaseolus</i> spp. 114. " <i>limensis</i> 115. <i>Pisum sativum</i> 116. <i>Vicia ervilia</i> 117. " <i>fava</i> 118. <i>Vicia sativa</i> 119. <i>Lens culinaris</i> 120. <i>Glycine soja</i>	algarrobo, garrofa algarrobo maní, cacahuete garbanzo almortas, chícharos altramuz, lupino porotos, judías chauchas porotos de Lima guisantes, chícharos yeros habas arvejas lentejas soja, soya

FRANCS	PORTUGUES	ITALIANO	INGLESE	ALLEMAN
groseille verte, g. à maquereau groseillier rouge, ribette		ribes ribes	gooseberry currant	Stachelbeere Johannisbeere
ronce	amora de Silva	rovo, rogo	brumble	Brombeere
framboisier ronce framboise noire framboise rouge fraise	amoreira preta amoreira morangueiro	lampone lampone lampone fragaria, fragola	blackberry blackraspberry redraspberry strawberry european straw- berry virginia straw- berry chiloe strawberry thornapple quince flowering quince	Himbeere Himbeere Erdbeere
azerollier coing	marmeleiro, mar- melo marmelo di Japon	lazzeruolo pomo cotogno	loguat-tree crab apple medlars pear apple	Azarollenbaum Quitten
bibassier	nespereira, ame- ixa amarela	nespolo del Giap- pone	loguat-tree	Japanesischer Mispelbaum
néflier poire pomme	macieira brava nespereira pereira, pera macieira, maçã	nespolo pero, pera pomo, mela	crab apple medlars pear apple	Mispel, Nespel Birnbaum, Birn- Apfelbaum, Apfel
sorbier	sorbo, sorvas, sorval	sorbo	sorbus, sorbapple, servicetree	Speierling
amande	amendoeira, amendoa	mondorlo	almond	Mandelbaum
abricot	damasqueiro, damasco	albicocca	apricot	Aprikose
griotte		ciliegio	egriot, mazzard cherry	Sauerkirsche
cerise	cerejeira, cerejas	visciola	cherry, sour che- rry	Kirschen
prunier, prune pêche	ameixeira, ameixa pecequeira	susina pesco	plum, prune peach	Pflaume Pfersichbaum
prunellier		spino nero	blackthorn, sloe	Schnehdorn
caroubier	alfarrobeira algarrobo	carrubo	carobtree mesquite, peanut chickpea	Johannisbrotd
arachide, cacaouette pois chiches, cice- roles gesse, pois carré	amendoim, manobi grao de bico, gra- vanço chicharo	arachide ceçe	peanut chickpea	Erdnuss Kickererbse
lupin haricots	tremoço branco feijão	lupinello fagiolo	mattarpeas, pea- vine lupine kidney bean, bean, snap beans Lima bean pea, garden pea	Platterbse Weisse Lupin Schminkbohne
haricots de Lima pois	ervilha	pisello	Lima bean pea, garden pea	Limabohnen Erbse
orobe fèves petit pois lentilles soja, pois chinois	favas ervilhaca lentilha soja	orobe fava veccia lonticchia soja	bitter vetch broad beans green peas, vetch lentil soybean	Ervensamen Puffbohne Sutterwicke Linse Sojabohne

ORDEN	FAMILIA	GENERO Y ESPECIE	CASTELLANO
ANIALES	Oxalidaceae	121. Oxalis spp. 122. Averrhoa carambola	machachín. carambolero
	Linaceae	123. Linum usitatissimum	lino
	Rutaceae	124. Citrus aurantium	naranja amarga
		125. " sinensis	naranja dulce
		126. " bergamia	bergamota
		127. " medica	lima, cidra, to- ronja
128. " limon		limonero, limón	
129. " grandis		pomelo, "grape- fruit"	
130. " nobilis	mandarina, tan- gerina		
Malpighiaceae	131. Malpighia spp.	cerezo de Jamaica	
Euphorbiaceae	132. Manihot esculenta	mandioca, tapioca	
VDALES	Anacardiaceae	133. Anacardium occidentale 134. Mangifera indica 135. Pristacia vera	anacardo mango alfoncigo, alhóci- go, pistacho
	Aquifoliaceae	136. Ilex paraguariensis	mate, yerbamate
	Aceraceae	137. Acer spp.	arce sacarino
	Sapindaceae	138. Paullinia cupana	guarana
INALES	Vitaceae	139. Vitis spp. 140. Zizyphus jujuba	vid, uva dátil de China, yu- yubas, azufaifa
ALES	Tiliaceae	141. Luehea divaricata 142. Tilia spp.	caobeti tilo
	Malvaceae	143. Gossypium spp. 144. Hibiscus esculentus	algodonero quimbombó
	Sterculiaceae	145. Cola acuminata 146. Theobroma cacao	cola cacao

FRANCES	PORTUGUES	ITALIANO	INGLES	ALFMAN
	caramboleiro, carambola		oxalis carambola	
lin	linho	lino	flax	Flachs, Lein
bigaradier	laranja amarga	arancio amaro	bitter orange, sour orange,	Pomeranze
orange douce	laranja doce	arancio dolce	common Sevilla common orange, sweet orange, orange	Orangen, Apfelsine
bergamotte	bergamota	bergamotta	bergamot	Bergamott
citronnier, citron	limão galego, cidra limão "grapefruit"	limone	citron lemon grapefruit, pumelo	Citronen "Grapefruit"
mandarin, tangerine	mandarina, tangerina, mexericica	mandarine	tangerine, mandarin orange, king orange	Mandarinen
	cerejeira		malpighia	
manioc, cassave	mandioca	manioca, tapioca	manioc, cassava	Maniok
pomme d'Acajou manguier pistache	cajueiro, cajú mangueira, manga pistacia, pistacio	noce di Cajú pistacchio	cashew nut mango pistache	Kaschunuss Mangopflaume Pistazien
maté	erva mate	mate	Paraguay tea, mate	Paraguaytee, Mate
	bordo		maple, silver maple	
guarana	guaraná		guarana, paullinia	Guarana
vigne, raisin jujube	videira, uva jujuba, macleira de anáfega	vigna, uva ginggole	grape, raisin jujube	Weinrebe Brustbeere
tilleul	azolta cavalo tilia	tiglio	whiptree linden	Linde
cotonier	algodceiro quiabeiro comum, quiabo, quigombo	cotone	cotton okra, gumbo	Baumwolle Okra
cola cacao	cola cacao	cola, noci di cola cacao, caccao	kola, colanut cacao, cocoa	Kola Kakaobaum, Kakao

ORDEN	FAMILIA	GENERO Y ESPECIE	CASTELLANO	
PARIETALES	Camellaceae	147. <i>Camellia sinensis</i> .	té	
	Guttiferae	148. <i>Mammea americana</i> .	mamey	
	Passifloraceae	149. <i>Passiflora</i> spp.	mburucuyá	
	Caricaceae	150. <i>Carica papaya</i>	papayero	
OPUNTIALES	Cactaceae	151. <i>Opuntia</i> spp.	higuera chumba, chumbera	
MYRTIFLORAE	Punicaceae	152. <i>Punica granatum</i>	granado	
	Combretaceae	153. <i>Terminalia catappa</i>	almendro de la India	
	Lecythidaceae	154. <i>Bertholletia excelsa</i>	nuez de Pará, castaña de Pará	
	Myrtaceae	155. <i>Eugetia</i> spp. 156. " <i>uniflora</i>	pitanga, ñangapiri cerezo de Cayena	
		157. <i>Feijoa sellowiana</i> 158. <i>Jambosa caryophyllus</i> 159. <i>Myrtus mucronata</i> .	guayabo del país clavo de especia guabiroba, arazá rastrero	
		160. <i>Pimenta officinalis</i>	pimienta de Jamaica	
161. <i>Psidium guajava</i> 162. <i>Ugni molinae</i>		guayaba uñi		
MBELLIFLORAE	Umbelliferae	163. <i>Apium graveolens</i>	apio	
		164. <i>Anethum graveolens</i>	eneldo	
		165. <i>Carum carvi</i>	alcaravea	
		166. <i>Coriandrum sativum</i> 167. <i>Cuminum cyminum</i> .	cilantro comino.	
		168. <i>Daucus carota</i> 169. <i>Foeniculum</i> spp. 170. <i>Pastinaca sativa</i>	zanahoria hinojo chirivía, pastinaca	
		171. <i>Petroselinum</i> spp. 172. <i>Pimpinella anisum</i> 173. <i>Anthriscus cerefolium</i>	perejil anis perifolio	
BICALES	Ericaceae	174. <i>Gaylussacia</i> spp. 175. <i>Vaccinium myrtillus</i>	arándano, raspino	

FRANCES	PORTUGUES	ITALIANO	INGLES	ALEMAN
thé	chá da India	thé	tea	Tee
	abricoteiro, abricó		mamey	
grénadille	mburucuyá		passion fruit passion ficwer	Passions Blume
papayer	mamoeiro, mamão		papaya	Melonenbaum
figuier d'Inde	figueira de Bar- baria	fico indiano	prickly pear	Feigenkaktus
grenadier	romeira, roman- zeira, romã	melagrana, gra- nato	pomegranate	Granatbaum
	amendoeira da India		terminalia	
	castanha de Pará		Brazilnut, nigger- toe	Paranuss-baum
girofle, clou guabiroba	pitanga cravo da India guabiroba	garotano	cayenne cherry, pitanga feijoa clove	Gewürznelken
toute épice	pimenta da Ja- maica	pepe della Giam- malca	allspice	Nelken Pfeffer, Jamaika Pfeffer
goyavier	goiaba	psidlo	guava chileguava	Djambu, Guayava
céleri	apio	applo	celery, wild ce- lery	Sellerie
aneth	endro	aneto	dill	Gartendill, Bergkümmer
carvi	alcaravia, comin- ho armenio	carvi	caraway	Kümmel, Wiese Kümmel
coriandre cumin	ccentro cominho	coriandolo comlno	coriander cumin	Koriander Cuminsamen, Kümmel
carotte fenouil panais	cenoura funcho, anis doce cherivia	carota finocchio pastinaca	carrot fennel parsnip	Möhre Fenchel Pastinak
persil anis vert cerfeuil	salsa anis, aniz cerifolla	prezzemolo anice, anise cerfoglio	parsley anise chervil	Petersilie Anis Kerbel
airelle, canneber- ges	urze sorveiro	mirtillo	huckleberry common bluebe- rry, wine berry	Büchelbeere

ORDEN	FAMILIA	GENERO Y ESPECIE	CASTELLANO
EBENALES	Sapotaceae	176. <i>Achras zapota</i>	sapotillo, sapote antillano
		177. <i>Labourdonnaisia albescens</i>	ácana
		178. <i>Calocarpum sapota</i>	sapote de Méjico
	Ebenaceae	179. <i>Dyospirus kaki</i>	kakí
CONTORTAE	Oleaceae	180. <i>Olea europaea</i>	aceituna, olivo
	Loganiaceae	181. <i>Buddleia madagascariensis</i>	cambará
	Apocynaceae	182. <i>Hancornia speciosa</i>	manguba
	Asclepiadaceae	183. <i>Araujia serificera</i>	taso, tas
TUBIFLORAE	Convolvulaceae	184. <i>Ipomoea batatas</i>	boniato, camote
	Verbenaceae	185. <i>Lippia citriodora</i>	cedrón, hierba Luisa
	Labiatae	186. <i>Melissa officinalis</i>	toronjil
		187. <i>Mentha</i> spp.	menta
		188. <i>Ocimum basilicum</i>	albahaca
		189. <i>Origanum vulgare</i>	orégano
		190. <i>Majorana hortensis</i>	mejorana
		191. <i>Salvia</i> spp.	salvia
	192. <i>Satureia</i> spp.	ajedrea, saborija	
	193. <i>Stachys sieboldi</i>	crose del Japón	
194. <i>Thymus vulgaris</i>	tomillo		
Solanaceae	195. <i>Capsicum frutescens</i>	pimiento, ají	
	196. " <i>longum</i>	pimiento de Cayena, ají picante	
	197. <i>Lycopersicum esculentum</i>	tomate	
	198. <i>Solanum tuberosum</i>	papa, patata	
	199. " <i>melongena</i>	berenjena	

FRANCES	PORTUGUES	ITALIANO	INGLES	ALEMAN
	sapotizeiro, sapoti	sapotilla	sapodilla, chicle mattree, white mattree sapote	Sapotillbaum
sapotier, sapote	sapota, niquê			
kakí, plaquemiler	caquizeiro, caquí		kakí, persimons	Persimone, Dattelpflaume
olive	oliveira, azeituna	oliva, olivo	olive, common olive	Oliven
	cambará		butterflybush	Sommerflieder
	mangabeira, mangaba			
	paina-cipô		bladderflower, white bladder flower	
patate douce	batata doce	patata dolce	sweetpotato	Süsse Kartoffel
verveine odorante	cedrão	erba cedrata	lippia, lemonverbenalippia	Lippia
melisse, celine	erva-cidreira	melissa, cedronella	balm	Melissen Kraut
menthe	hortelã	menta	mint	Münze
basilic, herbe royale	quioio, alfavaca	basilico	basil	Basilien Kraut
origan	ouregão	origano	wild marjoram, common origanum	Dost
marjolaine	manjerona	maggiorana	marjoram, sweet marjoram	Marjoran
sauge	salva	salvia	sage	Salbei
savourée, sariette	segurelha	santoreggia	savory	Bohnenkraut
croisne		croisne	Japanese artichoke	
thym, farigoule	tomilho, timo	timo	thyme	Garten Thymian
piment, poivre d'Espagne	pimentão doce	peperone	red pepper, paprika	Spanischer Pfeffer, Paprika
piment de Cayenne.	malagueta		cayenne pepper	Cayenne Pfeffer
tomate	comarí	pomodoro	tomato	Tomate
pomme de terre	tomate	pomo di terra	potato	Kartoffel
aubergine	batata inglesa, batata da terra beringela	melanzana, pe-toncliana	eggplant	Eierpflanze

ORDEN	FAMILIA	GENERO Y ESPECIE	CASTELLANO
RUBIALES	Rubiaceae	200. <i>Coffea</i> spp.	café
	Caprifoliaceae	201. <i>Sambucus nigra</i>	saúco
CUCURBITALES	Cucurbitaceae	202. <i>Citrullus vulgaris</i>	sandía
		203. <i>Cucumis sativus</i>	pepino
		204. " melo	melón
		205. <i>Cucurbita maxima</i>	calabaza, zapato de tronco
		206. " moschata	calabaza almoclada, zapalclada, zapal
		207. " pepo	zapallo, calabaza
		208. <i>Sechium edule</i>	chuchú
CAMPANULATAE	Compositae	209. <i>Artemisia dracunculus</i>	estragón, dragoncillo
		210. <i>Achyrocline saturejoides</i>	marcela hembra
		211. <i>Cichorium endivia</i>	escarola
		212. " intybus	achicoria
		213. <i>Cynara cardunculus</i>	cardo
		214. " scolymus	alcahucil
		215. <i>Helianthus annuus</i>	girasol
		216. " tuberosus	topinambur, patata brasileña
		217. <i>Gnaphalium cheirantifolium</i>	marcela macho
		218. <i>Lactuca</i> spp.	lechuga
		219. <i>Mikania amara</i>	guaco
		220. <i>Pluchea quitoc</i>	quitoco, yerba lucera
		221. <i>Scorzonera hispanica</i>	escorzonera
		222. <i>Sonchus</i> spp.	linzón, cerraja
		223. <i>Taraxacum officinale</i> .	amargón, diente de león
		224. <i>Tragopogon porrifolius</i>	salsiff blanco, barbón

FRANCES	PORTUGUES	ITALIANO	INGLES	ALEMAN
café	café	caffè	coffee	Kaffee
aureau	sabugueiro	sambuco	elder, elder berry european elder	Schwarze Holun- der
citrouille concombre melon	melancia pepino melão	cocomero cetriuolo popone	water melon cucumber cantaloupe, me- lon, muskmelon winter squash	Wassermelone Gurke Melone
potiron	jerimú, abobora di recheio			Kürbis
pepon	aboboreira, jeri- mú	zucca	cushaw	Kürbis
courge	abobora, jerimú chu-chú	zucca	pumpkin summer squash chayote	Kürbis
estragon	estragon macela do campo, marcela	estragon, dra- goncello	estragon, tarra- gon	Estragon
endive chicorée cardon artichaut hélianthe topinambour	endiva, escarola chicoria cardo, cinara alcachofra girassol topinambo	indivia cicoria, radicchie cardo carciofo girasole topinambur	endive chicory cardoon artichoke sunflower Jerusalem arti- choke cudweed lettuce pluchea	Endivie Zichorie Distel Artischocken Sonnenblume Topinambur
laitue guaco	alface guaco quitoco	lattuga		Lattich
scorsonère, sal- sifi noir		scorzonera	scorsoner, serpen- root, blacksal- sify	Schwarzwurz
dent de lion	taraxaco, dente de leão	dente di leone	sowthistle dandelion	Gänsedistel Löwenzahn
salsifi	salsifi	sassefrica, barba di becco	salsify, oyster plant	Bocksbart

ÍNDICE DE NOMBRES VULGARES CASTELLANOS

Acana	177	Badiana	55	Cocotero	14
Acedera	50	Banana	29	Col	69
Aceituna	180	Barbón	224	Cola	145
Acelga	52	Berenjena	199	Coliflor	70
Acerolo	91	Bergamota	126	Colinaba	73
Achicoria	212	Berza	71	Coli-rábano	73
Achira	32	Berro	77	Comino	167
Aguacate	65	Boldo	62	Crosne (del Japón)	193
Ajo	25	Boniato	184	Chalote	20
Ajedrea	192	Brécol	70	Chauchas	113
AjÍ	195	Brócoli	70	Chícharo	111, 115
AjÍ picante	196	Butiá	16	Chirimoya	56
Albahaca	188	Cacahuete	109	Chirivía	170
Albaricoque	101	Cacao	146	Choclo	3
Alcahucil	214	Café	200	Chuchú	208
Alcaparro	81	Calabaza	205, 207	Chumbera	151
Alcaravea	165	Calabaza almizclada	206	Damasco	101
Alfóncigo	135	Cambará	181	Dátil de China	140
Algarrobo	107, 108	Camote	184	Datilero	15
Algodonero	143	Canela de Ceylán	63	Deliciosa	18
Alhóçigo	135	Canela de China	63 bis	Diente de león	223
Almendro	100	Caña de azúcar	2	Dragoncillo	209
Almendro de la India	153	Caobeti	141	Duraño	105
Almorta	111	Carambolero	122	Endrino	106
Altramuz	112	Cardamomo	31	Eneldo	164
Amargón	223	Cardo	213	Escalufia	20
Anacardo	133	Castaña	41	Escarola	211
Ananá	19	Castaña de Pará	154	Escorzonera	221
Anís	172	Castañó del Malabar	42	Espárrago	26
Anís estrellado	55	Cebada	10	Espinaca	53
Anón	60	Cebolla	21	Estragón	209
Apio	163	Cebolleta	22	Frambuesa mora	85
Arándano	175	Cebollino	23	Frambuesa negra	86
Arazá rastroero	159	Cedrón	185	Frambuesa roja	87
Arbol del pan	42	Celidonia	66	Fresa	88
Arce sacarino	137	Centeno	11	Frutilla	88
Aro	17	Cereza	103	Frutilla americana	89
Arveja	118	Cerezo de Cayena	156	Frutilla de Chile	90
Arroz	8	Cerezo de Jamaica	131	Garbanzo	110
Arroz silvestre	7	Cerraja	222	Garrofa	107
Arrurrruz	33	Cidra	127	Girasol	215
Avellana	40	Cilantro	166	Granado	152
Avellano	40	Ciruelo	104	"Grapefruit"	129
Avena	9	Ciruelo espinoso	106	Grosellero espinoso	82
Azafrán	28	Clavo de especia	158	Grosellero rojo	83
Azufaifa	140	Coco	14	Guabiroba	159

Guaco	219	Mijo	6	Remolacha roja	51
Guanábana	58	Mora	46	Repollo	72
Guarana	138	Mora blanca	45	Repollitos de Bru-	
Guayaba	161	Mora de zarza	84	selas	74
Guayabo del país ..	157	Morera	46, 47	Ruibarbo	49
Guindo	102	Mostaza blanca	79	Saborija	192
Guisantes	115	Mostaza negra	80	Sagú	13
Haba	117	Nabina	67	Salep	34
Hicoria	38	Nabo	67, 68	Salsiffi	224
Hierba Luisa	185	Naranja amarga ...	124	Salvia	191
Higo	43	Naranja dulce	125	Sandía	202
Higuera	43	Níspero	96	Sapote antillano ...	176
Higuera chumba ...	151	Níspero japonés ...	94	Sapote de Méjico ..	178
Hinojo	169	Nogal	37	Sapotillo	176
Jengibre	30	Nuez	37	Sauco	201
Judías	113	Nuez de Pará	154	Serbal	99
Kakí	170	Nuez moscada	61	Soldaneta	76
Laurel	64	Ñame	27	Soja	120
Lechuga	218	Ñangapiré	155	Sorgo	5
Lenteja	119	Olivo	180	Soya	120
Lima	127	Orégano	189	Tangerina	130
Limonero	128	Palma de sagú	13	Tapioca	132
Lino	123	Palo bobo	57	Taro	17
Linzón	222	Papa	198	Taso	183
Lupino	112	Papa brasileña	216	Té	147
Lúpulo	44	Papayero	150	Teosinto	4
Macachín	121	Pastinaca	170	Tilo	142
Macis	61	Patata	198	Tomate	197
Maíz	3	Pecana	39	Tomillo	194
Mamey	148	Pepino	203	Topinambur	216
Mamón	59	Peral	97	Toronja	127
Mandarina	130	Perejil	171	Toronjil	186
Mandioca	132	Perifolio	173	Trigo	12
Mango	134	Pimiehta	36	Trigo saraceno	48
Manguba	182	Pimienta de Jamaica	160	Uñi ..	162
Maní	109	Pimiento	195	Uva	139
Manzana	98	Pimiento de Cayena	196	Uva-espín	82
Manzana ácida	95	Piñones	1	Vainilla	35
Manzana de canela .	60	Pistacho	135	Verdolaga	54
Marcela hembra ...	210	Pitanga	155	Vid	139
Marcela macho	217	Pomelo	129	Yatay	16
Mate	136	Porotos	113	Yerba lucera	220
Mburucuyá	149	Porotos de Lima ...	114	Yerba mate	136
Mejorana	190	Puerro	24	Yercs	116
Melocotón	105	Quimbombó	144	Yuyuba	140
Melón	204	Quitoco	220	Zanahoria	168
Membrillero	92	Rábano	78	Zapallito de tronco .	205
Membrillero japonés	93	Rábano picante	75	Zapallo	206, 207
Membrillo	92	Ráspero	175	Zarzamora	84
Menta	187				

ÍNDICE DE NOMBRES VULGARES FRANCESES

Abricot	101	Cerfeuil	173	Framboise noire ..	86
Ail	25	Cerise	103	Framboise rouge ..	87
Airelle	175	Ciboule	22	Framboisier ronce ..	85
Amande	100	Ciboulette	23	Gesse	111
Ananas	19	Ciceroles	110	Gingembre	30
Aneth	164	Citron	128	Girofle	158
Anis étoile	55	Citronnier	128	Goyavier	161
Anis vert	172	Citrouille	202	Grand millet	5
Anone	60	Civete	23	Grenadille	149
Arachide	109	Clou	158	Grenadier	152
Artichaut	214	Cocotier	14	Griotte	102
Arrow-root	33	Coing	92	Groseille à Maque-	
Arrow-root de		Cola	145	reau	82
Queensland	32	Cotonier	143	Groseille verte	82
Asperge	26	Concombre	203	Groseillier rouge ..	83
Aubergine	198	Coriandre	166	Guabiroba	159
Aveline	40	Courge	207	Guaco	219
Avocatier	65	Crambé	76	Guarana	138
Avoine	9	Cresson	77	Haricots	113
Azerollier	91	Crosne	193	Haricots de Lima ..	114
Badiane	55	Cumin	167	Hélianthe	215
Banane	29	Châtaignier	41	Herbe royale	188
Basilic	183	Chelidoine	66	Houblon	44
Bergamotte	126	Cherimolier	56	Igname	27
Beterrave potagère ..	51	Chicorée	212	Jujube	140
Bibasier	94	Choubrocoli	79	Kaki	179
Bigaradier	124	Chou de Bruxelles ..	74	Laitue	213
Blé	12	Chou de Milan	71	Laurier	64
Boldo	62	Choufleur	70	Lentilles	119
Cacao	146	Chou pommé	72	Lin	123
Cacaouete	109	Chou rave	73	Lupin	112
Café	200	Chou vert	69	Macis	61
Canne à sucre	2	Dattes	15	Maïs	3
Canneberges	175	Dent de lion	223	Mandarin	130
Cannelle de Ceylan ..	63	Endalote	20	Manguier	134
Cannelle de China '63 bis		Endive	211	Manioc	132
Câpres	81	Epinard	53	Marjolaine	190
Cardamome	31	Estragon	209	Marronnier	41
Cardon	213	Farigoule	194	Maté	136
Carotte	168	Fenouil	169	Melisse	186
Caroubier	107	Fèves	117	Melon	204
Carvi	165	Figue	43	Menthe	137
Cassave	132	Figuier	43	Millet	6
Celeri	163	Figuier d'Inde	151	Moutarde blanche ..	79
Celine	186	Fraise	88	Moutarde noire	80

Mûrier	45,	47	Plistache	135	Ronce	84
Mûrier noir		46	Plaqueminier	179	Safran	28
Navet		68	Poire	97	Sagou	13
Navette		67	Poireau	24	Salep	34
Néflier		96	Poirée	52	Salsifi	224
Noisetier		40	Pois	115	Salsifi noir	221
Noix		37	Pois carré	111	Sapote	178
Noix de coco		14	Pois chiches	110	Sapotier	178
Noix muscade		61	Pois chinois	129	Sariette	192
Noyer		37	Poivre	26	Sarrasin	48
Oignon		21	Poivre d'Espagne ..	195	Sauge	191
Olive		180	Pomme	98	Savourée	192
Orange douce		125	Pomme d'Acacjou ..	133	Scorsonère	221
Orge		10	Pomme de terre ..	198	Seigle	11
Origan		189	Porreau	24	Soja	120
Orobe		116	Potiron	205	Sorbier	99
Oscille		50	Pourpier	54	Sureau	201
Panais		170	Prune	104	Tangerine	130
Papayer		150	Prunellier	106	Thé	147
Patate douce		184	Prunier	104	Thym	194
Pêche		105	Radis	78	Tilleul	142
Pepon		208	Rai fort	75	Tomate	197
Persil		171	Raisin	139	Topinambour	216
Petit pois		118	Rhapontic	49	Toute épice	160
Pignon		1	Rhubarb	49	Vanille	35
Piment		195	Ribette	83	Verveine odorante ..	185
Piment de Cayenne		196	Riz	8	Vigne	139
Pin pinier		1				

ÍNDICE DE NOMBRES VULGARES PORTUGUESES

Abacate	65	Alho	25	Araruta	33
Abacaxi	19	Ameixa amarela ..	94	Araticú de cheiro ..	59
Abobora	207	Ameixa	104	Araticú do brejo ..	57
Abobora di recheio	205	Ameixeira	104	Arroz	8
Aboboreira	206	Amendoa	100	Ateiro	60
Abriçó	148	Amendoeira	100	Avea	9
Abricoteiro	148	Amendocira da India	153	Avelã	40
Açafrão	28	Amendoim	109	Aveleira	40
Acelga	52	Amora de Silva ..	84	Azedas	50
Agrião	77	Amoras	46	Azeituna	180
Agutiguepe	23	Amoreira ... 46, 47,	87	Azôita cavalo	141
Alcachofra	214	Amoreira branca ..	45	Badiana	55
Alcaparras	81	Amoreira preta ..	86	Banana	29
Alcaravia	165	Ananãs	19	Batata da terra ..	198
Alface	213	Anãs	173	Batata doce	184
Alfarrobeira	107	Anís estrelado ..	55	Batata inglesa	198
Alfavaca	188	Anis doce	160	Baunilha	35
Algarrobo	108	Aniz	173	Beldroega	54
Algodoeiro	143	Apio	163	Bergamota	126

Beringela	199	Dente de leão	223	Mandarina	130
Beterraba	51	Endiva	211	Mandioca	132
Boldo	62	Endro	164	Manga	134
Bordo	137	Erva cidreira	186	Mangaba	182
Butia	16	Erva mate	136	Mangabeira	182
Cacao	146	Ervilha	115	Mangueira	134
Café	200	Ervilhaca	118	Manjerona	190
Cajú	133	Escarola	211	Manobí	109
Cajueiro	133	Espargo	26	Marcela	210
Cambará	181	Espinafre	53	Marmelo	92
Cana da Índia	32	Estragon	209	Marmelo do Japón ..	93
Cana de assucar	2	Fagópiro	48	Mburucuyá	149
Canella da China .. bis	63	Favas	117	Melancia	202
Canella de Ceilão	63	Feijao	113	Melão	204
Caquí	179	Figos	43	Mexerica	130
Caquizeiro	179	Figueira	43	Milho	3
Carambola	122	Figueira de Barba-		Morangueiro	88
Caramboleiro	122	ria	151	Moscadeira	61
Cardamono	31	Fruta da Condessa ..	60	Mostarda	80
Cardo	213	Fruta do Conde	60	Mostarda branca ..	79
Cerejeira	103, 131	Fruta-pão	42	Mostardeira	80
Castanha de Pará	154	Funcho	169	Nabo	68
Castaneiro	41	Gengibre	30	Nespereira	94, 96
Cebola	21	Girassol	215	Nogueira	37
Cebolinha	22	Goiaba	161	Noz moscada	61
Cebolinho	23	Grao de bico	110	Ñique	178
Cedrao	135	"Grapefruit"	129	Oliveira	180
Celidonia	66	Gravango	110	Ouregão	189
Cenoura	168	Graviola	56	Paina-cipô	183
Cépteio	11	Groselha	83	Palnco	6
Cerejas	103	Groselheira	83	Pecequeira	105
Cerejeira	103	Guabiroba	159	Pepino	203
Cerifolla	173	Guaco	219	Pera	97
Cevada	10	Guanabano	58	Pereira	97
Cidra	127	Guaraná	138	Pimenta	36
Cinara	213	Hortelã	187	Pimenta da Jamaica	160
Coco da Baía	14	Inhame	27	Pimenta do reino ..	36
Coentro	166	Jerimú	205, 206, 207	Pimentão doce	195
Cola	145	Jujuba	140	Pinheira	60
Comarí	196	Laranja amarga	124	Pinhoes	1
Cominho	167	Laranja doce	125	Pistacia	135
Cominho armenio	165	Lentilha	119	Pistacio	135
Coração de boi	59	Limão	128	Pitanga	155
Couve	69	Limão galego	127	Porro	24
Cóuvéflor	70	Linho	123	Quiabeiro común ..	144
Couvérbano	73	Loureiro	64	Quiabo	144
Cravo da Índia	158	Lúpulo	44	Quigombó	144
Chã da Índia	147	Maça	98	Quioiô	188
Cherimolla	56	Macela do campo ..	210	Quitoco	220
Cherivia	170	Macieira	98	Rábano	78
Chicoria	212	Macieira brava	95	Rabão rusticano ..	75
Chicharo	111	Macieira de anáfega	140	Repolho	72
Chu-chú	208	Macis	61	Rhuibarbo	49
Dâmasco	101	Maiz	3	Romã	152
Damasqueiro	101	Malagueta	195	Romanzeira	152
Datil	15	Mamão	150	Romeira	152
Datileira	15	Mamoeiro	150	Sabugueiro	201

Sagú	13	Sorbo	99	Tomate	197
Salepo	34	Sorgo	5	Tomilho	194
Salsa	171	Sorval	99	Topinambo	216
Salsiff	224	Sorvas	99	Tremoço branco	112
Salva	191	Sorveiro	175	Trigo	13
Sapota	178	Tangerina	130	Trigo mouro	48
Sapotf	176	Taraxaco	223	Trioba	17
Sapotizeiro	176	Taro	17	Urze	174
Segurelha	192	Teosinto	4	Uva	13
Soja	129	Tilia	142	Videira	13
Soldanella	76	Timo	194	Yatay	17

ÍNDICE DE NOMBRES VULGARES ITALIANOS

Acetosa	50	Cardamono	31	Estragon	209
Aglío	25	Cardo	213	Fagiolo	112
Albero del pane	42	Carota	168	Fava	117
Albicocca	101	Carrubo	107	Fico	48
Ananasso	19	Carvi	165	Fico indiano	151
Aneto	164	Castagno	41	Finochio	169
Anice	172	Cavolo	69	Fragaria	85
Anice stellato	55	Cavolobroccolo	70	Fragaria	85
Anona	56, 60	Cavolo cappucio	72	Fragmento	12
Appio	163	Cavolo de Bruxellas	74	Garotano	156
Arachide	109	Cavolo fiore	70	Gelso,	45, 46
Arancio amaro	124	Cavolo marino	76	Ginggole	140
Arancio dolce	125	Cavolo rapa	73	Girasole	215
Arrow root	33	Cavolo verzotto	71	Granato	151
Arrow - root del Queensland	32	Cece	110	Hickory	3
Asparago	26	Cedro	127	Igname	24
Avena	9	Cedronella	186	Indivia	211
Avocado	65	Celidonia	66	Lampone	85, 86, 87
Badiana	55	Cerfoglio	173	Lattuga	218
Banano	29	Cetriuolo	203	Lauro	64
Barbabetola	51	Cicoria	212	Lazzeruolo	91
Barba di becco	224	Ciliegio	102	Lenticchia	119
Barba forte	75	Cipolla	21	Limone	125
Basilico	188	Cipolleta	22	Lino	122
Bergamotta	126	Cocco	14	Lupinello	115
Bietola	52	Cocomero	202	Luppulo	44
Boldo	62	Cola	145	Maggiorana	190
Cacao	146	Comino	167	Mais	3
Caccao	146	Coriandolo	166	Maiz	3
Caffe	200	Cotone	143	Mandarine	130
Canella	63	Cremona	77	Manioca	132
Canella dei Coro- mandel	bis 63	Crosne	193	Mate	136
Canna di zucchero	2	Datteri	15	Mela	92
Cappero	81	Dente di leone	223	Melagrana	152
Carciofo	214	Dragoncello	209	Melanzana	192
		Erba cedrata	185	Melissa	13
		Erba cipollina	23	Menta	186

Miglio	6	Pisello	115	Scalognò	20
Mirtillo	175	Pistacchio	135	Scorzónera	221
Mondorlo	100	Pomo	98	Segale	11
Nasturzio	77	Pomo cotogno	92	Senapa	80
Nespòlo	96	Pomo di terra	198	Senapa bianca	79
Nespòlo del Giappone	94	Pomodoro	197	Soja	120
Nocciùolo	40	Popone	204	Sorbo	99
Noce	37	Porcellana	54	Sorgo	5
Noce di Cajú	133	Porro	24	Sparagio	26
Noce moscada	61	Prezzemolo	171	Spinacio	53
Noci di cola	115	Psidio	161	Spino nero	106
Oliva	130	Rabano rusticano	75	Susina	104
Olivo	180	Rabarbara	49	Tapioca	132
Origano	189	Radicchie	212	Teosinte	4
Orobe	116	Radice	78	Thé	147
Orzo	10	Rafano	78	Tiglio	142
Pastinaca	170	Rapa	68	Timo	194
Patata dolce	134	Ribes	82, 83	Topinambur	216
Pepe	36	Risso	8	Uva	139
Pepe della Giamaica	160	Rogo	84	Vaniglia	35
Peperone	135	Rovo	84	Vecchia	118
Pera	97	Sagu	13	Vigna	139
Pero	97	Salvia	191	Visciola	103
Pesco	105	Sambuco	201	Zafferano	28
Petonciana	199	Santoreggia	192	Zenzero	30
Pinoli	1	Sapotilla	176	Zucca	206, 207
		Sassefrica	224		

ÍNDICE DE NOMBRES VULGARES INGLESES

Allspize	169	Black-berry	85	Caper	81
Almond	100	Blackmulberry	46	Carambola	122
Anise	172	Black mustard	89	Caraway	165
Anisetree	55	Blackraspberry	86	Cardamon	31
Apple	98	Blacksalsify	221	Cardoon	213
Apricot	101	Blackthorn	106	Carobtree	107
Arrow-root	33	Bladderflower	183	Carrot	168
Artichoke	214	Blueberry	175	Cashew nut	133
Asparagus	26	Boldutree	62	Cassava	132
Avocado	65	Brazilian butiapalm	16	Cassia	bis 63
Balm	186	Brazilnut	154	Cauliflower	70
Banana	29	Bread fruit	42	Cayenne cherry	156
Barley	10	Broad beans	117	Cayenne pepper	196
Basil	188	Broccoli	70	Celery	163
Bay leaves	64	Bromcorn millet	6	Ceriman	18
Bean	113	Brumble	84	Ceylon cinnamon	63
Beet	51	Brusselsprouts	74	Chard	52
Beetroot	51	Buckwheat	48	Chayote	208
Bergamot	126	Butterflybush	181	Cherimoya	56
Bird rape	67	Cabbage	72	Cherry	103
Bitter orange	124	Cacao	146	Chervil	173
Bitter vetch	116	Cantaloupe	204	Chestnut	41

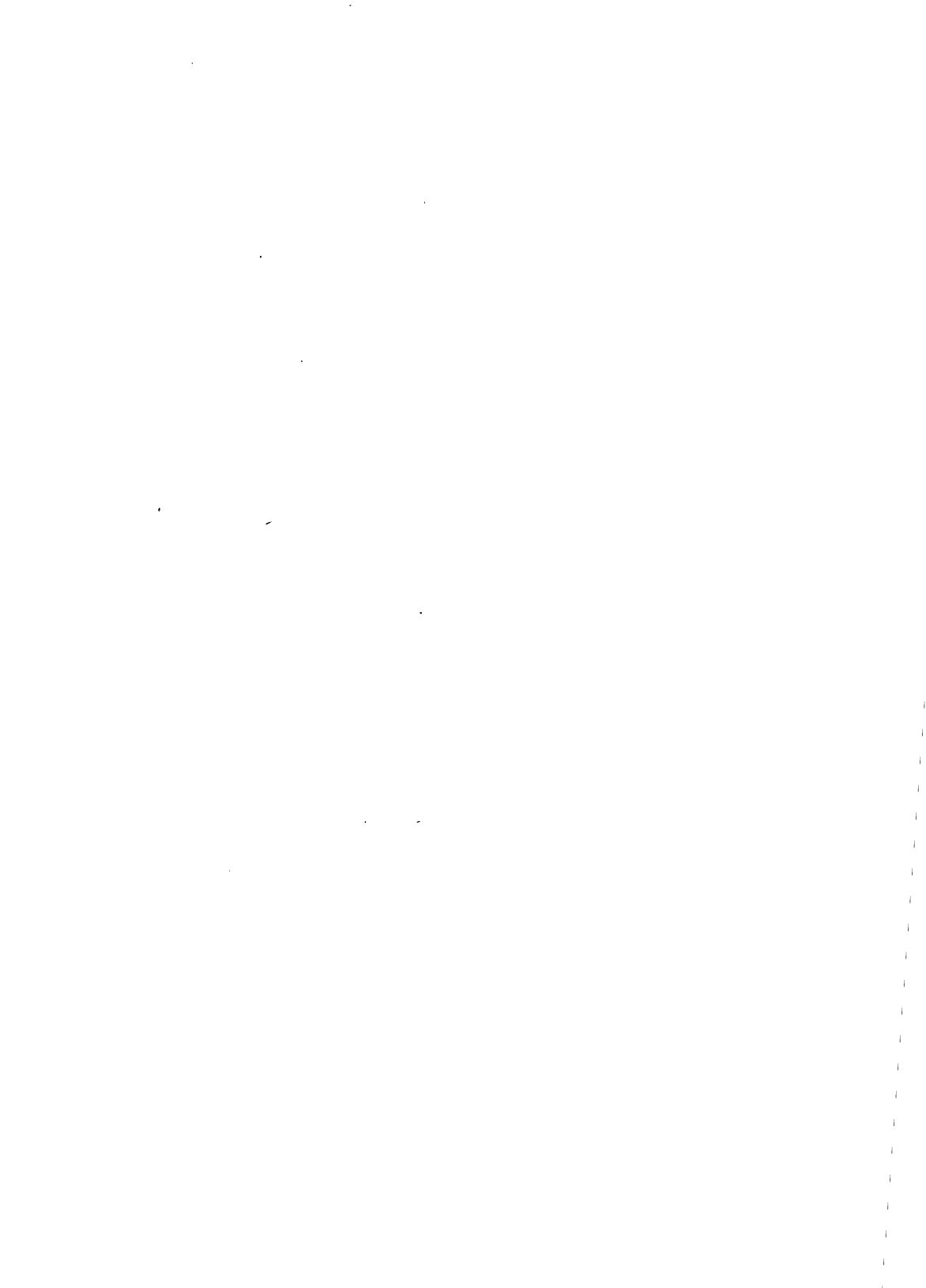
Chickpea	110	Green peas	118	Oxalis	131
Chicle	176	Guarana	138	Papaya	150
Chicory	212	Guava	131	Paprika	195
Chileguava	162	Gumbo	144	Paraguaytea	136
Chiloe strawberry ..	90	Hazelnut	40	Parsley	171
Chincapin	41	Hickcory	38	Parsinp	170
Chive	23	Hops	44	Passion flower	149
Cinnamonvine	27	Horseradish	75	Paullinia	138
Citron	127	Huckleberry	174	Pea	115
Clove	158	India canna	22	Peach	105
Cocoa	146	Japanese artichoke ..	193	Peanut	109
Coconut	14	Jerusalem artichoke ..	216	Pear	97
Coffee	200	Jujube	140	Peavine	111
Colanut	145	Kaki	179	Pecan	31
Colewort	76	Kale	69	Pepper	30
Common blueberry ..	175	Kidney bean	113	Persimons	178
Common olive	180	King orange	130	Pineapple	19
Common orange	125	Kohlrabi	73	Pinenut	1
Common origanum ..	189	Kola	145	Pistache	135
Common Sevilla	124	Laurel	64	Pitanga	156
Coriander	166	Leek	24	Pluchea	220
Corn	3	Lemon	128	Plum	104
Cotton	143	Lemonverbena lippia ..	185	Pomegranate	152
Crabapple	95	Lentil	119	Pondapple	57
Crocus	28	Lettuce	218	Potato	199
Cucumber	203	Lima - bean	114	Prickly pear	151
Cudweed	217	Linden	142	Proso	6
Cumin	167	Lippia	185	Prune	104
Currant	83	Loguat-tree	94	Pummelo	129
Cushaw	206	Lupine	112	Pumpkin	207
Custardapple	59	Mace	61	Purslane	54
Dandelion	223	Maize	3	Quince	92
Dasheen	17	Malpighia	151	Radish	78
Date	15	Mamey	148	Raisin	139
Dill	164	Mandarin orange	139	Red mulberry	47
Eggplant	199	Mango	134	Red pepper	195
Egriot	102	Manioc	132	Red raspberry	87
Elder	201	Maple	137	Rhubarbs	49
Elder berry	201	marjoram	199	Rice	8
Endive	211	Mate	136	Rye	11
Estragon	209	Mattarpeas	111	Saffron	28
European elder	201	Mattree	177	Sage	191
European strawberry ..	38	Mazzard cherry	102	Sago	13
Feijoa	157	Mediars	96	Salep	34
Fennel	169	Melon	204	Salsify	224
Fig	43	Mesquite	108	Sapodilla	176
Filbert	40	Millet	6	Sapote	178
Flax	123	Mint	187	Savory	102
Flowering quince	93	Muskmelon	204	Savory	71
Garden onion	21	Niggertoe	154	Scorsoner	221
Garden pea	115	Nutmeg	61	Seacole	76
Garlic	25	Oat	9	Serpentroot	221
Ginger	30	Oister plant	224	Servicetree	99
Gooseberry	82	Okra	144	Shallot	20
Grape	139	Olive	180	Silver maple	137
Grapefruit	129	Onion	21	Sloe	106
Great celandine	66	Orange	125	Snap beans	113

Sorbapple	99	Sweet orange	125	Water cress	77
Sorbus	99	Sweet potato	184	Water melon	202
Sorghum	5	Swiss chard	52	Welshonion	22
Sorrel	50	Tangerine	130	Wheat	12
Sour cherry	103	Taro	17	Whiptree	141
Sour orange	124	Tarragon	209	White bladderflower	133
Soursop	58	Tea	147	White mattre	177
Soy bean	120	Teosinte	4	White mulberry ...	45
Sowthistle	222	Terminalia	153	White mustard ...	79
Spinach	53	Thornapple	91	Wild celery	163
Strawberry	88	Thyme	194	Wild marjoram ...	189
Sugarapple	60	Tomato	197	Wildrice	7
Sugarcane	2	Vanilla	35	Wineberry	175
Sunflower	215	Vetch	118	Winter rape	68
Sweet bay	64	Virginia strawberry	89	Winter squash	205
Sweet marjorain ..	190	Walnut	37	Yam	27

ÍNDICE DE NOMBRES VULGARES ALEMANES

Ananas	19	Citronen	128	Himbeere	86, 87
Anis	172	Cuminsamen	167	Hopfen	44
Apfel	98	Dattel	15	Ingwer	30
Apfelbaum	98	Dattel Pfaume	179	Jamaika Pfeffer ...	160
Apfelsine	125	Distel	213	Japanesischer Mis-	
Aprikose	101	Djambu	161	pelbaum	94
Artischoke	214	Dost	189	Johannisbeere	83
Avogadbirne	65	Eierpflanze	199	Johannisbrotbaum .	107
Azarollen Baum ..	91	Endivié	211	Kaffe	209
Banane	29	Erbse	115	Kakao	146
Basilien Kraut	188	Erdbeere	88	Kapern	81
Baumwolle	143	Erdnuss	109	Kardamon	31
Bergamott	126	Ervensamen	116	Kartoffel	198
Bergkummel	164	Estragon	209	Kaschunuss	133
Bete	52	Feige	43	Kastanie	41
Birnbaum	97	Feigenkaktus	151	Kerbel	173
Birne	97	Fenchel	169	Kickererbsen	110
Blatterkohl	71	Flachs	123	Kirschen	103
Blumenkohl	70	Flaschenbaum ..	56, 60	Klebhirse	6
Bocksbert	224	Gänsedistel	222	Knoblauch	25
Bohnenkraut	192	Gartendill	164	Kohl	69
Boldo	62	Garten Thymian ...	194	Kohlrabe	73
Brokoli	70	Gerste	16	Kohlrübe	58
Brombeere	84	Gewürznelken	158	Kohlsaart	67
Brossinchbaum	42	Granat Baum	152	Kokosnuss	14
Brustbeere	140	"Grapefruit"	129	Kola	145
Buchweizen	48	Guajava	161	Koriander	166
Büchelbeere	175	Guarana	133	Kümmel	165, 167
Butia-Palme	16	Gurke	203	Kürbis ...	205, 206, 207
Cayenne Pfeffer ..	196	Hafer	9	Lattich	218
Ceylon Zimnt	63	Hasselnuss	40	Lauch	24

Waln	128	Persimone	179	Schwarzex-Benf ...	80
Limabohnen	114	Petersilie	163	Schwarzwurz	221
Linde	142	Pfeffer	36	Sellerie	163
Linse	119	Pfellwurzel	33	Soja Bohne	120
Lippia	185	Pfirsich Baum	105	Sommerflieder	181
Lorbeerbaum	64	Pflaume	104	Sonnenblume	215
Löwenzahn	223	Pinienzapfen	1	Spanischer Pfeffer .	195
Macis	61	Pistazien	135	Spargel	26
Mandarinen	130	Platterbse	111	Speierling	99
Mandelbaum	100	Pomeranze	124	Spinat	53
Mais	3	Portulak	54	Stachelbeere	82
Marjoran	190	Puffbohne	117	Sternanisbaum	55
Mangold	52	Quitten	92	Süsse Kartoffel ...	184
Mangopflaume	134	Radieschen	78	Sutterwicke	118
Maniok	132	Raps	67	Taro	17
Mate	136	Reis	8	Tee	147
Meer Kohl	76	Rhabarber	49	Tomate	197
Meer-Rettich	75	Rhapontik	49	Topinambur	216
Melissen Kraut	136	Roggen	11	Vanille	35
Melone	204	Rosenkohl	74	Walnuss	37
Melonen Baum	150	Rote-rübe	51	Wasser-kresse	77
Mispel	96	Roter Maulberbaum	47	Wassermelone	202
Möhre	163	Safran	23	Wasser-rübe	68
Mohrhirse	5	Sago	13	Weinrebe	139
Münze	187	Salbei	191	Weisse-Lupine	112
Muskatnuss	61	Salep	34	Weisser-Senf	79
Nelken	160	Sapotillbaum	146	Weisskohl	72
Nespel	96	Sauerampfer	50	Weizen	12
Nussbaum	37	Sauerkirsche	102	Wiesen Kümmel ...	165
Okra	144	Scalotte	20	Wilde Reis	7
Oliven	180	Schminkbohnen ...	113	Yamswurzel	27
Orangen	125	Schnehdorn	106	Zichorie	212
Paprika	195	Schöllkraut	66	Zimmtcasie ... bis	63
Paraguaytee	136	Schnittlauch ...	22, 23	Zuckerrohr	2
Paranussbau	154	Schwarze Holunder	201	Zwiebel	21
Passions Blume ...	149	Schwarzer Maulbeer-			
Pastinak	170	baum	46		



La alergia en la poradenolinfitis, (linfogramulomatosis venérea o enfermedad de Nicolas y Favre)

José May

Llamado a colaborar en esta obra sobre "Alergia", debo estudiar el test cutáneo que es la *intradermo reacción de Frei*, revelador de la *alergia poradénica*. Como lo sostengo desde hace años, la intradermo reacción de Frei debe incorporarse a la práctica corriente en el ejercicio médico, como investigación biológica de uso común.

I) Concepto clínico actual de la poradenolinfitis

Cuando DURAND, NICOLAS y FAVRE llamaron la atención en 1913, sobre una modalidad especial de adenitis inguinal subaguda y supurada, la *linfogramulomatosis inguinal subaguda*, lograron individualizar una entidad nosológica, cuyas características de focos purulentos intraganglionares, no habían escapado a los clínicos. Pero todas esas observaciones quedaron anuladas temporariamente, cuando MARION y GANDY obtuvieron un cierto porcentaje de inoculaciones en el cobayo, con desarrollo del bacilo de Koch, lo que les permitió incorporarlas al cuadro de las *adenopatías tuberculosas*.

De 1913 a 1925, hubo un período en que la mayor parte de los autores pudieron hacer la ratificación de las observaciones de los clínicos lyoneses, ya que las tentativas en el campo de las investigaciones biológicas no tuvieron éxito. No es de extrañar pues que en esta etapa, por ciertas características histológicas, (presencia de *células gigantes* como se observa en la tuber-

culosis) algunos autores sostuvieran que podían ser adenopatías comparables a las tuberculides cutáneas, con ausencia de bacilos de Koch, e inoculabilidad negativa (SÁNCHEZ COVISSA, BEJARANO y GAY PRIETO).

En este período en que fracasaron los métodos biológicos o experimentales, se mantuvo abierta la discusión sobre la realidad nosológica de esta adenitis por muchos venereólogos, como MILLAN, de gran autoridad y experiencia.

Fué en este período en que cada clínico que publicaba los casos observados, encontrando deficiente el nombre con que había sido señalada esta afección ganglionar, proponía otro, con lo que la sinonimia llena casi una página.

De todos los nombres, uso de preferencia el de *poradenolinfitis* (²⁰ b¹, ²⁰) como la llamó RAVAUT, o el de *poradenitis* propuesto por FIESSINGER, que traducen las características macroscópicas de la supuración intraganglionar, nombre que también aceptan HELLERSTRÖM y FAVRE (²¹ b¹).

Fué en noviembre de 1925 que FREI (¹⁶) publicó un trabajo titulado: "Una nueva reacción cutánea en la linfogranulomatosis inguinal", con lo que se incorporaron a la entidad ganglionar dos procesos crónicos: el sífiloma anorrectal (LARSEN, 1849; GOSSELIN, 1854; FOURNIEB, 1875), cuyo origen sífilítico había sido puesto en duda por ALLINGHAM y DUPLAY, más recientemente por JERSILD (1920) y el estiomeno vulvar descrito por DESRUELLES (1843) y HUGHIER (1848).

Fuí el primero en hablar de la existencia de la linfogranulomatosis inguinal subaguda en el Uruguay (Sociedad de Medicina, seccional Dermatológica setiembre 1925). Desde entonces, y en particular desde que se inició en 1933 un brote extensivo de esta enfermedad, que aún se mantiene, he podido hacer anotaciones que demuestran su importancia y su extensión. Estas comprobaciones han sido hechas no sólo en la faz aguda de la uro-venereología, sino en procesos crónicos cuya etiología constituyeron verdaderas incógnitas.

Así he podido describir el cuadro clínico de la poradenitis limitado a linfangitis genital sin chancro y sin bubones, señalar el edema regional, síntoma precoz en adenitis.

En la *etapa aguda de la evolución de la sífilis*, he aportado aclaraciones sobre la *etiopatogenia* de ciertos síntomas que caracterizan diferencias de evolución: linfangitis troncular, edema prepuccial, fimosis; variedades de chancro y de adenopatías; aclarado el mecanismo de infección de algunas formas de sífilis decapitadas, que se inician por balanitis, por procesos ganglionares; así como la patogenia para un elevado porcentaje del fagedenismo de los chancros sífilíticos, de la sífilis maligna precoz, de ciertas

sífilis arseno-bismuto resistentes explicables por la asociación poradénica.

Conceptos que parecían definitivamente adquiridos en lo que se refiere a la sífilis, deben ser revisados, como yo lo he hecho para la clínica y para la histología con mi colaborador H. ARDAO, pues el clásico tratado de anatomía patológica de la sífilis de CORNIL fué hecho con material de enfermos de MAURIAC, cuya historia clínica corresponde a los cuadros de asociación con la poradenitis por mí descritos, y no de sífilis sola.

Se impone la revisión de la *patología general de la sífilis*, porque hay síntomas que son más o menos raros, en el período secundario, como la fiebre, las sinovitis, las artralgias, los pseudo reumatismos, las flebitis, que los he observado (27) *en enfermos con asociación poradénica*, y que parecen producidos por la poradenitis. Son igualmente a rever los cuadros de invasión del sistema nervioso, ya que la poradenitis lo invade precozmente, y deja como secuelas, síntomas que revelan invasión por largos años, abriendo así nuevos campos de investigación para *procesos neurológicos crónicos* (epilepsia, síndrome de Parkinson como lo sugirieron DAVID y LOHRING y LUDOVICO FACIO) o *procesos vasculares*, como lo he señalado en coronaritis, arteritis obliterantes esclerosas, arteritis y flebitis migratoria Leo Buerger, etc.

En otros cuadros clínicos clásicos, como la induratio penis plástica (LA PEYRONIE, 1743), la retracción de la aponeurosis palmar (ASTLEY COOPER, 1836), (DUPUYTREN 1839), el queratocono (DEMOURS, 1847) la otesclerosis (POLITZER, 1887), se ha obtenido en un porcentaje elevado la Frei positiva (observaciones originales de MAY para los dos primeros cuadros, de VAZQUEZ BARRIERE ⁴³ y CHIARINO ⁹) observaciones ratificadas en porcentaje variable por distintos autores, pero aún en discusión, especialmente por el fracaso de la terapéutica en muchos casos.

ALVAREZ SAINZ DE AJA explica estos fracasos de la terapéutica equiparando estos cuadros en su etiopatogenia poradénica, con los de la parasífilis de Fournier llamándolos "paralinfogranulomatosos".

Este test cutáneo ha permitido encontrar, como lo sintetiza SULZBERGER ³⁹, que la poradenitis puede ser la causa de eritemas nudosos y polimorfo, colitis, ileitis, iritis, osteitis, afecciones articulares.

No está cerrado el cuadro clínico de esta entidad, como no han cesado las investigaciones biológicas. Los *corpúsculos de GAMNA* (1924) desechados como artificio de preparación, nuevamente señalados por MIYAGAWA (1935 - 36), son de difícil comprobación; aun en 1940 MELCZER y DOSA ²⁹ sostienen que son productos de degeneración nuclear, pero no virus. Para otros, LEVADITI, el propio FAVRE, parecerían definitivamente ratificados como representando *el virus de la poradenolinfitis*, cultivable en el embrión de pollo. Observaciones de RAKE y JONES ³⁸, de EATON y colab. (14), incorporan este virus al grupo de las *psitacosis*, que comprendería además los agentes de la psitacosis e infecciones aviarias afines, los del tracoma y conjuntivitis de inclusión y neumonía, que atacan a los gatos, ratones y hamster, respectivamente, meningo-pneumonías, pneumonías del ratón. Algunos virus de este grupo han sido encontrados en pneumonías atípicas agudas.

La poradenolinfitis *que es en general de origen venéreo*, puede adquirirse inocentemente.

Cuando el virus penetra por los genitales va marcando a menudo el trayecto linfático de su predilección: linfangitis, adenitis, que justifican ese nombre de poradenolinfitis; pero *es desde los primeros días una infección generalizada*, como lo afirmó RAVAUT en 1924, hecho que nadie discute hoy; de localización mesenquimatosa en el sistema nervioso, que provoca una reacción defensiva del sistema retículo-endotelial, ya sea en las formas clínicas visibles, conocidas, o ya sea en las formas inaparentes.

No se me escapa que esta sintética y somera cita de algunos cuadros clínicos y su posible etiología poradénica para un porcentaje de los enfermos atacados, necesariamente ha de causar sorpresa, aun en aquellos que día a día tratan de encontrar los agentes de una de las tantas incógnitas de la medicina.

La inclusión del virus poradénico dentro del grupo *psitacosis*, permitirá a los clínicos apreciar más fácilmente, cómo puede ser factor etiológico de cuadros clínicos tan variados. Por otra parte, como ya lo he señalado, otros virus que el poradénico, del grupo psitacosis, podrían originar también los mismos cuadros que en mi estadística aparecen con elevados porcentajes de Frei positiva, y que relacionamos al virus poradénico.

He ido acumulando hechos positivos, debidamente controlados. Así empecé por señalar síntomas clínicos de la poradenitis aguda: linfangitis troncular sin puerta de entrada; edema regional precoz; síntomas que me permitieron construir con mis colaboradores, los cuadros clínicos insospechados de la *asociación sífilo-poradénica*, buscando en la Frei la ratificación de un diagnóstico clínico ya hecho.

Cuando en enero de 1942 hice una demostración en las clínicas chilenas, el Prof. PRATS, observó con sorpresa cómo hacía el diagnóstico de los cuadros clínicos de esta asociación, tal como lo ha dicho en sus exposiciones en las sociedades Dermosifilográficas de Río de Janeiro y de San Pablo (34). En la tesis de una de sus discípulos, MORALES JORQUERA 31, está la ratificación de mis descripciones ya que anotan una concordancia de más del 86 % para las fimosis y el 90 % para la linfangitis troncular.

El síntoma edema regional precoz fué ratificado por MIDANA, llamándolo síntoma de MAY. El mismo MIDANA en su informe a la Sociedad Italiana de Dermatología incorpora el cuadro de linfangitis, tomando como base mis descripciones.

Más recientemente DE GREGORIO 32bis dice: "Es cierto, por lo tanto, la existencia de una linfangitis troncular linfogranulomatosa sin puerta de entrada apreciable y como primer síntoma de la enfermedad según describe MAY".

Algunas veces me llegan voces de escépticos encastillados en conocimientos adquiridos, o demasiado especializados, que reclaman pruebas biológicas. Yo espero que estos críticos exigentes se acerquen a la clínica y pidan material para sus investigaciones de laboratorio y aporten con su colaboración la prueba biológica, como ya se ha obtenido para algunos cuadros clínicos.

También es necesario el concurso de colaboración de los clínicos a este período constructivo, que ha de permitir llegar a establecer si estos hechos son simplemente coincidencias, o si hay relación de causa a efecto. Mientras tanto, me limito a recordar que FOURNIER creó la parasífilis basado en la observación clínica, que el descubrimiento del treponema en 1905, permitió ratificar su etiología sífilítica (NOGUCHI, 1912).

He creído imprescindible esta rápida síntesis de la evolución de los conocimientos, que demuestran la posible extensión insos-

pechada de esta enfermedad, para estar en condiciones de abordar el estudio de la alergia que provoca, revelada por el test cutáneo conocido con el nombre de intradermo' reacción de Frei.

1) EL ANTÍGENO DE FREI

A) HISTORIA

En 1925, de un enfermo con un bubón reblandecido, FREI¹⁶ sacó pus por punción, lo diluyó en diez veces su volumen de suero fisiológico, calentándolo luego dos horas a 60° C, y al día siguiente una hora, a la misma temperatura. Verificada la esterilidad de la dilución inyectó un décimo de c.c. en el dermis del mismo enfermo y en otros dos enfermos con linfogranulomatosis inguinal y en tres testigos sanos, uno de ellos el propio Frei.

En las primeras horas siguientes, enfermos y testigos presentaron idéntica reacción: infiltración. Pero, veinticuatro horas después están marcadas las diferencias: en los testigos no hubo reacción fuera del trazo de la inyección; en los tres enfermos observó una pápula inflamatoria de $\frac{3}{4}$ a un centímetro de diámetro. En los testigos las reacciones persistieron negativas.

Así quedó descubierta la *reacción biológica* que iba a aportar la prueba perentoria de la especificidad de la enfermedad que describieran DURAND, NICOLAS y FAVRE.

Si quisiéramos hacer la historia del Frei-test, tendríamos que analizar y citar todos los trabajos aparecidos después de 1926, cuyos autores lo utilizaron como lo indicó Frei, o con modificaciones de acuerdo con ideas personales, contribuyendo al mejor conocimiento de la enfermedad poradénica.

B) ORIGEN Y VARIEDAD DEL ANTÍGENO

Actualmente se puede disponer de dos clases de antígeno.

- a) Antígenos preparados con material humano.
- b) Antígenos preparados con material animal; de los que hay dos variedades: antígeno preparado con cerebro de monos, de ratones infectados con material poradénico; antígeno obtenido por infección del embrión de pollo.

I) Antígenos preparados con material humano.

ANTIGENO - PUS. — Son indudablemente antígenos de cuya especificidad no puede dudarse y para algunos autores son los únicos que ofrecen esa seguridad.

El *pus de origen ganglionar* sigue siendo uno de los mejores materiales para preparar el antígeno.

Pero no siempre todos los pus tienen propiedades antigénicas que los hagan utilizables. Esto es perfectamente conocido y comprobado por numerosos autores (FREI, HELLERSTRÖM, CHEVALLIER, MIDANA, PAVANATI, MAY, etc.). Uno de los hechos más interesantes observados, es el de que enfermos poradénicos con anergia, han suministrado pus con propiedades antigénicas definidas (MIDANA³⁰, PAVANATI⁶), o cuyo líquido céfalo-raquídeo tiene propiedades antigénicas (MAY).

He publicado una prueba hecha en tres enfermos con tres antígenos distintos, comprobando dos hechos concordantes: 1) las reacciones a la misma cantidad de antígeno en el mismo individuo fueron diferentes con cada antígeno; 2) uno de los enfermos que sólo tenía chancro y linfangitis troncular, dió respuesta positiva solamente con uno de los tres antígenos.

Algunos autores (WISE y SULZBERGER) explican estas desiguales reacciones, porque creen con FREI que existen dos modalidades de virus que imprimen caracteres a la enfermedad. El primer tipo es la forma de *bubón*, más común en el hombre. El segundo tipo es el *ulcerativo*, que produciría elefantiasis, estíomene y estrechez rectal en la mujer, elefantiasis del escroto en el hombre.

Por esas dos razones: posible existencia de diversas razas de virus y variable poder antigénico del pus, algunos autores (COUTTS, MIDANA) aconsejan mezclar pus de distintos enfermos, con lo que se tendría un antígeno polivalente.

Un contralor reiterado de A. PRUNELL, quien prepara antígeno, ha permitido comprobar que las propiedades antigénicas están en razón directa del número de los eosinófilos que se encuentran en el pus. Partiendo de este hecho, el antígeno podría prepararse a dilución en mayor o menor grado, del 1/10 al 1/5, en relación con el mayor o menor número de eosinófilos.

El tratamiento de los bubones disminuye el poder antigénico

del pus, cuando no impide la supuración. SÉZARY y LEVY lo señalaron en dos casos tratados con antimonio. Igual observación hice yo, más marcada aún en el pus de enfermos tratados con sulfamídicos; con pus de uno de estos enfermos fué preparado un antígeno con el que no tuve reacciones cutáneas ni aún inyectando 1 c.c. en enfermos que tenían una Frei positiva con uno o dos décimos de otro antígeno.

En mi práctica utilizo antígeno preparado con pus en el Instituto de Higiene Experimental por el Dr. Carlos M. Rossi, o por A. Prunell, jefe del Laboratorio del Hospital Vilardebó.

Pero tener antígeno de pus ganglionar es un problema a veces difícil de resolver, porque no siempre hay adenitis poradénica, por los cambios de la epidemiología. En 1938-39 veía simultáneamente 10, 12 casos de bubones en evolución; desde 1942 son cada vez más raros, y en más de un enfermo dejado evolucionar sin intervención terapéutica, se ha producido rápida mejoría sin conseguir material.

Además debe tenerse como posible causa de inutilización del pus, la mezcla con sangre, y la infección del material obtenido.

El antígeno preparado con pus con sangre da casi siempre un gran halo eritematoso, que hace difícil la lectura.

EL MÉTODO DE REISS

REISS propuso sustituir el antígeno pus, con *el suero sanguíneo* de enfermos con adenitis típica Nicolas-Favre. Al suero obtenido le agrega 0.5 % de fenol, conservándolo en la heladera, y si es estéril lo utiliza como antígeno, obteniendo según él resultados positivos en enfermos linfogranulomatosos, y negativos en testigos sanos. El suero debe ser sacado de enfermos con adenitis entre la segunda y la tercer semana de evolución. HAYNES sólo obtuvo un resultado positivo en cinco enfermos, por lo que lo considera inferior al antígeno obtenido del pus.

HOMBRIA, PAVANATI, FLANDIN y TURIAF repitieron estas experiencias, con resultados negativos mientras que PISACANE y FERRER, creen que el suero de estos enfermos está dotado de poder antigénico. DE GREGORIO hace reservas sobre la especificidad de estas reacciones que considera resultado de un estado alérgico elevado del enfermo, más que un poder reactivo del suero, siendo en la mayoría de las ocasiones reacciones alérgicas no específicas.

Con la colaboración de C. M. Rossi, he podido hacer estas experiencias con suero de distintos enfermos, y si bien en algunos casos se han obtenido resultados positivos, en otros más frecuentemente han sido negativos, en enfermos que daban Frei positiva con antígeno pus. Alguna vez, asociando

al antígeno pus el suero de un enfermo poradénico, e inyectándolo comparativamente con antígeno pus solo, he creído ver un aumento de poder antigénico del antígeno-pus.

Otros antígenos de origen humano.

Se ha ensayado la preparación con otro material en lugar de pus ganglionar, lo que fué hecho especialmente con fines de investigación.

En primer término se ha utilizado *el ganglio mismo* (DIND, GAY, NICOLAS, FAVRE y LEBEUF, GATE y CHARPY, CHEVALLIER y BERNARD).

DIAZ CASTRO y ARDAO, utilizaron *un vaso linfático* (linfangitis troncular) del prepucio de un enfermo con asociación sífilo-bleonorragia-poradenitis, cuyo contralor hice en enfermos de mi clínica.

Se han utilizado productos de raspado o de biopsias de lesiones génito-rectales (BANCIU, MIDANA, DE GREGORIO); con pus de lesiones elefantíasicas génito-ano-rectales (LEBEUF, BENSUADE y LAMBLING).

Como este material procede de tejidos con otras infecciones, la obtención directa no ha sido siempre posible y se ha logrado por vía indirecta: inoculación al cobayo, en el que da reacción ganglionar; luego con este material ganglionar infección del sistema nervioso del ratón o del mono, revelándose la existencia del virus poradénico, como había sido hecho con material de chancros poradénicos (LOHE) o de raspado vaginal de vagina sana (RAVAUT, LEVADITI).

Se han utilizado también antígenos preparados con otros materiales:

Con material de parafimosis residual (BALIÑA y NOUSSITOU). Con líquido sacado por punción de un pene en badajo (PRATS).

Con líquido de uretritis microbianas tipo Waelsch (KLEEBERG, FREI, BEZECNY, KALZ, FALBUS y SIR, BIZZOZERO y MIDANA, GAY PRIETO, ITIKAWA y SHINODA, HASHIMOTO, KINOSHITA y KOYAMA).

Con líquido de uretritis de enfermos con induratio penis plástica (VIGNALE, ROVIRA BURZACO y DENTONE, MIDANA, GAY PRIETO y PEÑA MÁRQUEZ, CARRILLO CASAUX). (fig. 1).

Con líquido de uretritis de enfermos con epididimitis poradénica (MAY).

Con linfangitis troncular del prepucio (DÍAZ-CASTRO y ARDAO).

Con linfangitis nodular supurada del prepucio (DE GREGORIO).

Con tejido de perimetritis esclerógena. (FRANCHI).

Con secreción vaginal de mujeres clínicamente sanas, pero contagiantes de bubones poradénicos (RAVAUT y LEVADITI, KOYAMA).

Con material proveniente de conjuntivitis agudas, tipo Parinaud (MACNIE, HASHIMOTO, MIKUNA e ISAKA), de úlcera crónica de la conjuntiva (CUTTH y SANDERS); con secreción ocular de estas afecciones (HASHIMOTO, TAKENOUCI y SCHIDYO).

Con material sacado de otras lesiones: serosidad proveniente de un vesicatorio aplicado en una lesión de eritema nudoso (KLEEBERG); o de vesicatorios aplicados a la zona periganglionar (FRANCHI); o de lesiones de tipo eritematoso (MIDANA).

Con líquido articular de una hidartrosis de la rodilla de una enferma con rectitis (Sezary y Salambiez).

Ha sido utilizado como antígeno el líquido céfalo-raquídeo de enfermos con bubones poradénicos (MIDANA y VERCELLINO, PISACANE y LOPRESTI, MAY) y de enfermos con induratio penis plástica (MAY). (Fig. 2).

Con materias fecales de enfermo con colitis ulcerosa (Paulson y Kravetz).

La preparación de los antígenos de origen humano.

La preparación del *antígeno pus* se mantiene de acuerdo con la técnica original de Frei, con ligeras variantes.

Se saca el pus por punción con jeringa esterilizada, utilizando aguja de grueso calibre por la naturaleza pegajosa del pus, debiendo hacerse la extracción lentamente y saber detenerse a tiempo, porque puede salir al final sangre, con lo que se inutiliza el material. Algunos hacen cuidadosa desinfección local y pequeña incisión para sacar el pus por suave presión o aspiración. Se diluye como lo aconseja Frei, primero al $\frac{1}{5}$, que algunos consideran lo mejor; otros la hacen al $\frac{1}{8}$ o al $\frac{1}{10}$ como Frei. Calentamiento una hora a 60° y al día siguiente nuevo calentamiento por dos horas a igual temperatura. Contralor de esterilidad y distribución en ampollas.

Algunos autores añaden una pequeña cantidad de ácido fénico para conservar el antígeno; que nosotros no utilizamos, creyendo con GAY, que puede dar lugar a pequeñas reacciones inespecíficas.

Tiene mucha importancia el contralor de la temperatura. No debe pasarse de 65° centígrados porque las temperaturas más elevadas debilitan el poder antigénico que llega a anularse a 100° (GAY). Un calentamiento a temperatura menor y por menos tiempo, deja persistir la virulencia del pus, y puede originar reacciones ganglionares. Es lo que observaron CHEVALLIER y BERNARD¹⁰, que habiendo calentado el pus a no más de 57°C, tuvie-

ron tres reacciones ganglionares en 10 enfermos, señalando la posibilidad de que hubieran en el hombre formas ganglionares frustras, como las que yo observé después en la clínica.

Antes de utilizarse para reacciones diagnósticas, debe controlarse su especificidad, lo que puede hacerse comparativamente con otros antígenos ya probados, o bien cuando no se tiene, ensa-

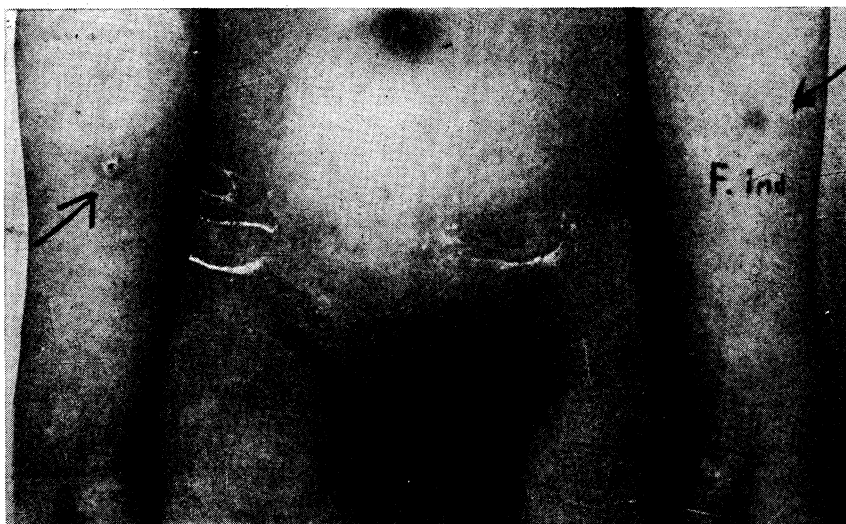


FIG. 1

Enfermo con adenitis D y gruesa adenopatía en la fosa ilíaca D. En el antebrazo D pápula Frei con antígeno pus. En el antebrazo I (F. ind.) pápula de Frei positiva, con antígeno obtenido con exudado uretral de un enfermo de 24 años con I. P. P.

yándolo en el propio enfermo, y a la vez en otro enfermo seguramente poradénico (RAVAUT), y en testigos sanos.

Cuanto tiempo dura la actividad del antígeno, es un problema que todos nos hemos planteado, ya que se observa su atenuación más o menos progresiva. Para CERUTTI y PAVANATI la duración media es de seis meses. Para GAY todos los antígenos son insertibles al año. En cambio otros observan duración más prolongada, 2 ó 3 años (HANSHELL, ITIKAWA y SHINODA, FLANDIN, MIDANA).

DE GREGORIO¹² ha obtenido resultados fuertemente positivos, con antígenos cuatro, siete, ocho y nueve años después de su preparación, cuya actividad persiste largo tiempo cuando se le conserva en la heladera. Personalmente he utilizado un antígeno no

conservado en heladera, con resultados comparables a los de antígenos recientemente preparados, después de cinco años.

Quiere decir pues, que un antígeno bien conservado, puede utilizarse después de cinco y aún más años de preparado.

ANTÍGENO DESECADO. — Las dudas sobre su conservación, hizo que algunos trataran de subsanar ese inconveniente *desecando el pus al vacío*, en un ambiente de anhídrido carbónico, con lo que queda reducido a un polvo blanco amarillento, cuyo peso equivale al tercio del pus utilizado para su preparación. Este polvo diluido en suero fisiológico e inactivado por tyndalización, puede ser utilizado sin que haya perdido ninguna de sus cualidades primitivas, siendo sus resultados idénticos a los que da el antígeno Frei común, conservando esas propiedades por tiempo indefinido.

PREPARACIÓN DE OTROS ANTÍGENOS HUMANOS. — Para el *antígeno ganglionar* DIND utilizaba los *ganglios poradénicos* triturándolos en suero fisiológico, filtrando después, tyndalizando el filtrado y utilizándolo con los mismos resultados que el antígeno pus.

NICOLAS, FAVRE y LEBEUF utilizaron un *antígeno glicerinado*, desecando previamente los ganglios en un frasco con potasa cáustica. Conservados los fragmentos en una mezcla de partes iguales de glicerina y agua, emulsionaban esta mezcla con suero en el momento de usarla.

GATE y CHARPY, utilizaron antígeno glicerinado preparado con ganglios desecados, como en la preparación del virus antirrábico.

DÍAZ CASTRO y ARDAO utilizaron un vaso linfático infiltrado del prepucio, de un enfermo con asociación sífilo-blenorragia-poradenitis; el antígeno fué preparado por PRUNELL.

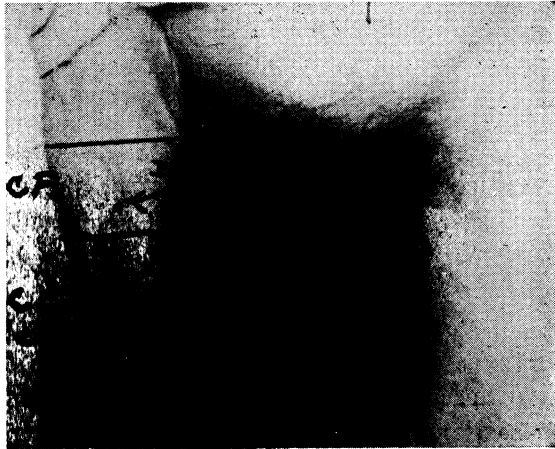
Estos antígenos preparados con material linfático (ganglio-linfangitis), son objetables de que pueden dar falsas reacciones, por la naturaleza misma del tejido linfático. La experimentación con material ganglionar ha sido amplia y nadie hace objeción a su valor. Sólo una experiencia ha sido hecha con la linfangitis troncular, cuyo contralor fué hecho en mi clínica: de 13 enfermos diagnosticados o sospechados poradénicos; en 11 fué positiva y en 2 negativa. Por eso me he propuesto repetir esta observación a pesar de que en mi contralor el resultado fué concordante con el diagnóstico clínico. Otra experiencia con linfangitis supurada fué hecha por DE GREGORIO.

El material sacado de biopsia de lesiones génito-rectales, elefantíacas, chancros, perimetritis, parafimosis, conjuntivitis de Parinaud, úlceras crónicas conjuntivales, se tritura en 4 ó 5 veces su peso de suero fisiológico, se filtra y el filtrado se tyndaliza.

Con el líquido de uretritis amicrobianas tipo Waelsch, o de enfermos con Induratio penis plástica o de epididimitis poradénica, se prepara el antígeno diluyéndolo al $\frac{1}{5}$ o centrifugando a 3000 vueltas, orinas con filamentos y triple lavado en suero fisiológico con nueva centrifugación del residuo, dilución en suero fisiológico al 1 en 5 y tyndalización.

Con el líquido céfalo-raquídeo (la experiencia parece demostrar que sólo da reacciones como antígeno cuando tiene alteraciones patológicas); la preparación se reduce a agregarle ácido fénico y tyndalizarlo según MIDANA. Personalmente no agrego ácido fénico.

Esta lista de *antígenos de origen humano* quedaría incompleta si no agregara que el pus de las intradermo Frei que forman absceso, y el material (piel) de las pápulas de Frei ulceradas (MAY), sirven también para la preparación de antígenos específicos poradénicos.



II) Antígeno de origen animal.

Vimos que hay dos grupos:

HELLERSTROM y WASEN prepararon antígeno con líquido céfalo raquídeo, las meninges o cerebro de monos infectados experimentalmente. Igual método siguen LEVADITI, RAVAUT y CACHERA.

FREUND, REISS, GAY PRINYO, preparan antígenos con cerebro de conejos infectados experimentalmente. Se preparó antígeno standardizado con cerebro de ratones blancos infectados experimentalmente, siguiendo a GRACE y SUSKIND.

Para la standardización del antígeno de cerebro de ratones se utiliza una suspensión al 8 % en suero fisiológico, de cerebro de ratón previamente infectado con el virus poradénico, e inactivado como el antígeno humano, o con adición de formalina 0.1 por c.c. (GRACE y SUSKIND).

A partir de los trabajos de MIYAGAWA y colaboradores sobre el pasaje del virus en embrión de pollo, se observó por RAKE MC.KEE y SHAFFER (1940) que hay un aumento del poder infectante por pasajes sucesivos en el embrión de pollo, lográndose una alta concentración.

FIG. 2

- I. C. F. I. Pápula de Frei con antígeno pus.
- II. C. Litq. C. R. — Pápula de Frei con líquido céfalo-raquídeo en un enfermo con núcleo de esclerosis del glande.

Las primeras investigaciones fueron hechas con el fin de estudiar esta afección, mientras que posteriormente fueron hechas con el propósito de suplir las dificultades de tener antígeno pus.

Un antígeno preparado *por cultivo del virus en el embrión de pollo*, se encuentra en el comercio con el nombre de *Lygranum*.

2) TÉCNICA DE LA INTRADERMO REACCIÓN

Frente a esta intradermo reacción se han extremado las exigencias como con ninguna otra, quizás porque la enfermedad de Nicolas y Favre no era bien conocida aún en sus distintos aspectos, desde las formas inaparentes hasta las más ruidosas, pasando por las frustras.

RAVAUT (y con él otros autores: CERUTTI, PAVANATI) exigió jeringas exclusivamente reservadas para el antígeno. Después de ceñirme a esta exigencia, creo que es innecesaria, como también lo sostiene MIDANA. Basta utilizar jeringas muy limpias y bien hervidas. Generalmente utilizamos jeringas Barthelemy o jeringas para insulina.

Antes de referirnos a la técnica de la intradermo debemos recordar que FRANCHI¹⁵ trató de ver si cabían otras técnicas como con la tuberculina. He aquí los resultados de su experiencia.

a) *Epicutirreacción Bloch-Jaeger*. — aplicación sobre piel sana del brazo de un pequeño cuadrado de gasa embebido en antígeno mantenido cubierto por 24 horas: ocho resultados negativos en ocho poradénicos con Frei positiva.

b) *Cutirreacción siguiendo la técnica de V. Pirquet*, dejando un cuadrado de gasa embebida en antígeno durante 24 horas. Ocho resultados negativos en ocho poradénicos con Frei positiva.

c) *Cutirreacción sobre escarificación por rascado*, cubierta la zona con gasa embebida en antígeno y dejada 24 horas. Cinco resultados negativos en cinco poradénicos; control negativo también en seis no poradénicos.

d) *Inyección de antígeno intraampular*, provocando la ampolla con cantárida, sacando el líquido, e inyectando antígeno Frei: cuatro resultados negativos en cuatro poradénicos y cuatro controles igualmente negativos.

e) *Inyección intramuscular*, con resultado negativo, no habiendo podido encontrar reacción dolorosa que revelara infiltración en el lugar inyectado.

Mi experiencia me permite anotar este hecho: mejoría de la lesión que presentaba el enfermo (casos de chancros, de induratio penis plástica; prueba indirecta de reacción específica).

f) *Inyección intraganglionar de antígeno*. Esta experimentación tiene gran trascendencia y un antecedente.

KITCHEVVAZ ²² había demostrado la existencia de un estado alérgico ganglionar estudiando la manera como reaccionaban los ganglios inguinales de los pacientes afectados de úlceras venéreas, frente a inyecciones intraganglionares de vacuna estreptobacilar.

En otro trabajo (^{22 b}) dice que una anterior afección venérea dejaba en los ganglios una sensibilidad, para favorecer, en una nueva infección, la aparición de una adenitis del primer tipo, lo que lo lleva a afirmar que la adenopatía no depende sólo del agente etiológico de la enfermedad en cuestión, sino también de un factor propio del organismo alérgico.

En adenopatías del tipo poradénico, comprobó ese estado alérgico, que puede descubrirse igualmente por medio de la vacuna estreptobacilar. Este estado de sensibilidad puede determinar por una nueva infección la formación de una adenopatía cuya evolución es distinta de las que evolucionan en terreno virgen.

Nuestro concepto para la apreciación de estos hechos está en la tesis de MILLAN del *biotropismo biológico*, concepto que nos hemos formado por la observación clínica. Así vimos en un enfermo en quien habíamos diagnosticado asociación sífilo-poradénica, con adenopatía inguinal e ilíaca izquierda; cuatro meses después se infecta de una blenorragia, la que fué acompañada de la tumefacción de los mismos ganglios, más grandes que en la primera infección, con periadenitis marcada: biotropismo poradénico, Neisseriano.

Otros casos fueron observados por CLAUDIO OLIVERI y VICTORIANO PEREYRA de lo que yo he estudiado como biotropismo poradénico por blenorragia. De GREGORIO, ha visto igualmente producido por la sífilis: biotropismo poradénico por sífilis.

BIZZOZERO y SCAPARANO con fines terapéuticos, y BALBI (citados por FRANCHI y éste mismo) han inyectado hasta 0.6 c.c. de antígeno en ganglios aparentemente normales o ligeramente tumefactos, y han tenido reacciones dolorosas a las 24-48 horas que interpretan como resultado de un estado alérgico intra-ganglionar, aunque FRANCHI cree que no puede ser muy afirmativo, porque podrían ser ganglios infectados ya por el virus poradénico.

g-h) Trataremos ahora las otras dos maneras de buscar la alergia: inyección intradérmica e inyección dérmica.

La *inyección intradérmica* es la verdadera y correcta técnica para una buena reacción.

Si bien cualquier parte de la piel puede ser utilizada, es la cara anterior del antebrazo el lugar de elección, aunque son utilizables otras regiones: brazo (cara externa); región deltoidea; muslo (cara antero-externa); y aun la pierna.

Se desinfecta la piel con alcohol, sea puro, sea iodado al 1 %.

La inyección debe ser *intradérmica*, de modo que la parte infiltrada tome el aspecto de piel de naranja.

Cuando no se ha llenado bien esta técnica y el antígeno queda en el tejido subcutáneo, puede hacer fracasar la reacción. Así lo he observado. También MIDANA, quien cree que los resultados de la inyección dérmica son inferiores a la intradermo reacción. Con 0,2, 0.3 en algunos enfermos de marcada alergia, se forma un nódulo, que puede ir acompañado de coloración violácea de la piel, pareciendo un nódulo de eritema nudoso.

La cantidad de antígeno que inyectan la casi totalidad de los autores, es 0.1 c.c. de un buen antígeno: con la solución 1 en 7 se obtienen resultados positivos en la mayor parte de los casos.

La solución $\frac{1}{5}$ da con 0.1 c.c. buenas reacciones. La importancia de la dilución lo demuestra la experiencia de GAY, quien ha observado lesiones necróticas con diluciones 1 en 1.

La experiencia me ha enseñado que la cantidad de 0.1 c.c. de antígeno no es suficiente para dar respuestas positivas en casos de indiscutible infección poradénica, por dos razones: una, calidad de antígeno, otra, factor individual, el estado alérgico.

Así lo he comprobado en un gran número de casos, en cuadros agudos, aun en la forma ganglionar, y en especial en procesos crónicos, como los que he incorporado a la etiología poradénica: induratio penis plástica, retracción de la aponeurosis palmar y otros como hemos de ver más adelante.

La cantidad de antígeno inyectada tiene también gran influencia en la respuesta, *pero no hay reacción positiva en organismos no infectados de poradenitis*. En cambio, en los poradénicos, pueden tenerse respuestas negativas con 0.1, siendo positivas con 0.2, 0.3 del mismo antígeno, y el tamaño de la pápula formada está en relación con la cantidad de antígeno inyectado.

DUREL y DREYFUS vieron un enfermo que con 0.1 c.c. no dió reacción y con 0.4 dió una pápula neta.

No debe extrañar la utilización de antígeno a diversas dosis, sin que esto invalide sus resultados por dos razones: 1) Por no haberse logrado obtener un antígeno de concentración contralorada, como pasa con la tuberculina; y 2) porque diariamente se utiliza la reacción de MANTOUX, con la tuberculina, sin que nadie se sorprenda de esta titulación progresiva del antígeno y acepten sus respuestas.

Repito pues, no hay formación de pápula si el enfermo no

es un poradénico (experiencias concordantes de DUREL y DREYFUS, MIDANA, MAY). Como lo demostraron DUREL y DREYFUS¹³ la cantidad de antígeno a inyectar tiene importancia como se ha observado en la reacción de Shick, y cuando no se conoce su valor debe ser de 0.3 c.c. y agregan: "es una de las condiciones" del rigor de la prueba que permite apreciar mejor el valor de "la reacción de Frei. Nosotros insistimos en esta ocasión sobre "la necesidad, cuando las reacciones son negativas o dudosas, de "rehacer las reacciones con otro antígeno y a varios días de intervalo; si se hace en estas condiciones, parece que se descarta la "mayoría de las causas de error".

Por eso, yo prefiero inyectar desde el primer momento 0.2, 0.3 c.c. logrando así un mayor número de respuestas positivas, que no son falsas positivas.

Para descartar el error que sería consecuencia de estados de alergia capaces de reaccionar a cualquier antígeno, se aconseja hacer inyecciones de contralor, utilizándose muy a menudo el caldo de cultivo de Sabouraud, o solución de peptona, o Hemostyl.

Cuando se han hecho centenares de reacciones de Frei, uno llega al convencimiento que son realmente excepcionales los casos en que el enfermo tiene una alergia que lo haga reaccionar a cualquier antígeno. Así lo afirma también GAY. BIZZOZERO³, comentando un excepcional caso de NICOLAU, afirma que *cuando la Frei es netamente positiva, el enfermo sufre o ha sufrido en el pasado de poradenitis.*

3) LECTURA DE LOS RESULTADOS

Hay consenso hecho entre todos los observadores. La lectura en las primeras veinticuatro horas no tiene ningún valor. Es a partir del segundo día que debe empezarse su lectura. Algunas veces al segundo día no hay ninguna muestra de reacción. No debe aventurarse un juicio, diciendo que es negativa, pues muchas veces he visto aparecer la pápula al tercer día, al cuarto y alguna vez, al quinto día. MIDANA habla de *reacciones tardías* al 5º y 6º día y KORNBLITH al 9º día. El mejor plazo para leer la respuesta de la intradermo reacción es entre el tercero y quinto día. La observación muestra que una pápula que aparece poco marcada al segundo o al tercer día, se hace más neta en los siguientes.

Estos conceptos de plazo de lectura no son siempre tenidos en cuenta. He aquí dos episodios, que citaré como hechos curiosos de precipitación. Uno, el del enfermo de mi observación primera, que me permitió describir el edema regional precoz, y que vuelto a su residencia, el colega que lo asiste, lo envió al laboratorio para repetir la reacción. El laboratorista lee a las cuarenta y ocho horas, negativa, y así informa al médico, mientras que el enfermo aleccionado por mí, continúa la observación y ve aparecer la pápula en los días siguientes. El otro caso es el de un distinguido laboratorista de Montevideo, que lee negativa la reacción a las 48 horas. Yo ví el enfermo en el tercer día, enviado en consulta, pues el médico había diagnosticado bubón poradénico fistulizado, y con el informe quedaba en duda. Pues bien, al ir a repetirle la Frei con otro antígeno, la pápula estaba presente; el enfermo fué después operado por V. PÉREZ FONTANA y, las preparaciones histológicas son de las más típicas poradénicas.

Las discrepancias comienzan sobre cuando deberá considerarse positiva y cuando es negativa una intradermo reacción.

Digamos que, entre las reacciones absolutamente negativas, en que a las 48 horas no hay rastro alguno o solo el rastro de la aguja, hasta las reacciones en forma de absceso y necrosis, hay toda una gama. La lectura de esta gama es la que da lugar a diferencias de apreciación.

Hay una reacción que consiste en la formación de una *pápula de tipo urticariano*, sin modificación del color de la piel, persistente por varios días, tres a cinco, observable más comúnmente cuando no se ha marcado la piel de naranja al inyectar el antígeno. Es considerada generalmente negativa. Así fué mi criterio durante un tiempo, pero la acumulación de observaciones sobre esta variedad me llevó al convencimiento de que en estos casos, esa formación visible al segundo día, persistente por tres, cuatro, cinco días, se explica no por ese detalle de técnica, sino que debe considerarse como revelador de un estado alérgico, aunque no presente el color eritematoso, y quede solo como infiltrado cutáneo, porque repito, cuando la reacción es negativa, no hay a los dos días ningún rastro o solo se ve la efracción de la aguja. Esa pápula la he visto en enfermos con lesión en evolución: chancros, bubones, asociaciones sífilo-poradénicas. También se ve en procesos de evolución crónica, tórpida como la induratio penis plástica.

Esta sería la primera etapa o en otros términos *el umbral de la positividad*. No es negativa, la califico como dudosa (\pm). Repetida con mayor cantidad de antígeno si fué hecha con 0.1 c.c.; o más tarde, cuando se ha establecido bien la alergia, o han desaparecido las causas que disminuyen las reacciones alérgicas, se obtiene una reacción francamente positiva, aun cuando en algunos enfermos la reacción se hace en la misma forma primera.

Después vienen las *reacciones nodulares, papulosas*, de relieve visible, con coloración eritematosa de la piel. Aquí hay, también un punto de discrepancia, que explica diferencias de estadísticas, y que se relaciona con la medida de la pápula. (Fig. 3).

HELLERSTRÖM, con la autoridad que se revela en su monografía, exige cinco milímetros de diámetro para considerar una pápula positiva, mientras que WCLASSIGS, dice haber visto en viejos linfogranulomatosos, pápulas de 3 milímetros, persistir por más de dos semanas. STRAUSS



FIG. 3
Reacción de Frei papulosa (positiva ++), con antígeno pus, en enfermo con adenopatía.

no cree en la utilidad de la medida de la Frei. Mi experiencia es concordante: cada día estoy más convencido, de acuerdo con mi práctica (diré que en la casi totalidad de mis enfermos yo mismo hago la intradermo reacción y su lectura), que esa exigencia de los cinco milímetros no hace más que dificultar la aclaración etiológica de muchos casos, puesto que he visto pápulas que no medían más de tres milímetros, aparecidas al cuarto día de hecha la intradermo reacción, persistir más que un mes, exactamente como persisten los nódulos de mayor diámetro. Es evidente que no puede etiquetársela respuesta negativa. En un reciente trabajo (28) he comentado visitas a tres clínicas — en países vecinos, Argentina y Chile — que explican diferencias de apreciación.

En una de las clínicas, el enfermo tenía un bubón inguinal derecho supurado, con edema del muslo y pared abdominal. Ya estaba sometido a tratamiento anti-sifilítico, curado el chancro. Hice el diagnóstico clínico de

asociación sífilo-poradénica. Se me dice que tiene la Frei negativa. Pido ver el antebrazo y una pápula de unos tres milímetros se veía después de ocho días de hecha; pápula que yo leo positiva. En otra clínica, el enfermo tenía un cuadro que para el jefe del servicio era un síndrome de Jersild. Comparto su diagnóstico, pero, se me dice, la Frei es negativa. Pido ver la intradermo, hecha hacía quince días y en la región deltoidea derecha había una pápula del tamaño de una lenteja. En la tercer clínica, un enfermo, sífilítico reciente, tiene el cuadro de fimosis, revelador en casi el 100 % de los casos de que el virus está presente, diagnóstico que hago de inmediato. Se me dice que la Frei es negativa, no obstante tener el enfermo una pápula del tamaño de una lenteja después de ocho días de habérsela hecho. Para los tres casos leí reacción de Frei positiva.

Este desigual criterio en la apreciación, explica las *diferencias de estadísticas* con la consiguiente repercusión sobre la interpretación de hechos y de posibles etiologías.

En estas reacciones nodulares, a veces en placas, rodeadas de halos más o menos grandes, se ha ensayado una clasificación por FRANCHI en tres grupos; por MIDANA en cuatro. Yo me inclino a aceptar la escala de MIDANA, completada con la pápula, umbral de positividad.

De modo que las reacciones leídas entre el tercero y quinto día, y seguidas después en su evolución, serían clasificadas en: 1) *negativa* (—), cuando no hay reacción ninguna; 2) *dudosa* (±), cuando hay infiltración cutánea, sin modificación del color de la piel, de duración limitada de tres a cinco días; 3) *ligera-mente positiva* (+), cuando hay una pequeña infiltración, circundada o no de un pequeño halo eritematoso; 4) *positiva* (++) , cuando el nódulo bien constituido, infiltrado, está rodeado de un halo eritematoso neto; 5) *positiva intensa* (+++) , cuando sobre el nódulo se ve una vesícula o vesículo-pústula superficial (Fig. 4); y 6) *positiva intensa necrótica* (++++), cuando se forma un absceso, y la superficie del nódulo presenta una zona de necrosis.

El *halo eritematoso* es de tamaño variable. Yo lo he visto en algunos casos tener cinco, y aún hasta diez centímetros de diámetro. En estos casos la pápula tiene a menudo dos o tres centímetros de diámetro y forma un relieve de dos a tres milímetros en medio del halo. Estas reacciones son las que pueden dar lugar a casos como el descrito por NICOLAS, FAVRE y LEBEUF, en que la pápula se transforma en absceso dérmico, con pus estéril, viscoso, como el pus ganglionar. Observaciones idénticas han hecho CERUTTI y PAVANATI y yo mismo.

Hay que darle valor a otro elemento, que es *el tiempo de persistencia de la pápula*. Cuando corresponde a la primera modalidad urticariana (dudosa, \pm), generalmente desaparece al cuarto o quinto día. En cambio cuando forma nódulo, difícilmente desaparece en plazo menor de siete días, persistiendo casi siempre por 15, 20 días. Pero en numerosos enfermos se la ve persistir por más tiempo. Yo la he visto durar un mes, un mes y medio (frecuente observación en las grandes pápulas) y hasta seis meses, en un enfermo de F. HUGHES con estrechez uretral, en forma de nódulo eritematoso perfectamente visible y palpable, sin haber llegado a la necrosis. BIZZOZERO ha visto nódulos de Frei persistentes por 5

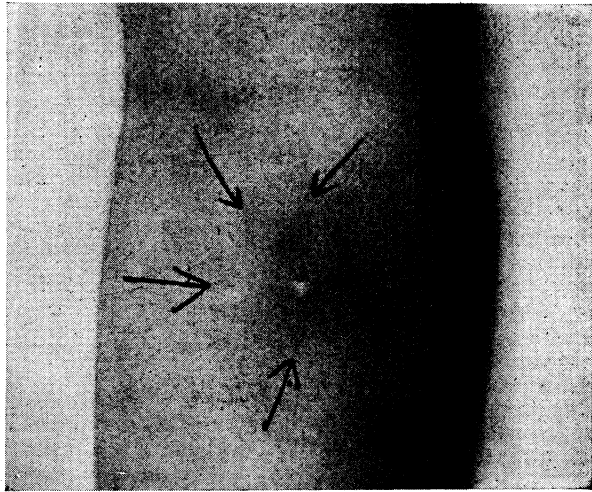


FIG. 4

Cuti reacción Frei (pápula y halo circundante) ampollosa, (positiva +++), en enferma con adenitis bilateral, una supurada, meatitis e infiltración de la uretra.

y 6 meses. Es a este factor tiempo de evolución, que hay que recurrir para completar la observación y el valor del test.

Debe tenerse presente con VIDELA⁴⁴ que en muchos enfermos queda como secuela de la pápula una *mácula* que persiste por un tiempo variable y que puede reaparecer por fricción de la piel. Mi experiencia es concordante habiéndolo observado en un enfermo hasta 8 meses después de hecha la Frei!

Por tanto, tiempo de evolución y de persistencia, representan para la lectura de los resultados de la Frei, datos de gran valor, creyendo que no cabe exigir cinco milímetros de diámetro para ser considerada positiva (opinión concordante de WCLASSIGS, MIDANA, MAY, STRAUSS etc.).

4) HISTOLOGÍA DE LA PÁPULA DE LA INTRADERMO REACCIÓN

SEZARY, LEVY COBLENTZ, MAURIC y LENEGRE, SMITH ⁴⁰ han estudiado las *lesiones histológicas de las intradermo reacciones* con vacuna antichancerosa Dmelcos y con antígeno Frei; estudios seriados al 3º, 4º, 5º día de evolución.

Las lesiones son idénticas cualquiera sea el antígeno empleado.

Consisten ante todo en un *foco necrótico del tejido dérmico* que se produce en el lugar que ha sido depositado el antígeno. Esta necrosis está constituida en 24 horas. Ya reticulada, alcanzando una parte de las fibras colágenas, ya nodular, netamente circumscripta. Este foco es invadido desde el 1er. día por polinucleares, cuya mayor parte son muy rápidamente alterados (núcleos picnóticos); en su periferia hay reacción histiocitaria.

Todo el dermis circundante es el asiento de una *viva reacción inflamatoria aguda*; capilares dilatados, llenos de sangre; edema intersticial; edema de las fibras colágenas; infiltrados circuncritos constituidos en su gran mayoría por histiocitos, accesoriamente por polinucleares no alterados y por elementos mononucleados de la sangre. No hay necrosis ni células epitelioides, ni célula gigante en estos focos inflamatorios secundarios. Estas lesiones asientan en el dermis medio profundo y repercuten vivamente sobre la hipodermis. Epidermis poco alterada.

Consideran que en ambos casos la reacción es idéntica y de *naturaleza alérgica*. Clínicamente la naturaleza alérgica se demuestra porque los enfermos, explorados con ambos antígenos, no habían reaccionado más que con uno, según la afección que sufrían. Histológicamente se parecen al fenómeno de Kock, cuyas características son: rapidez de aparición y lesiones necróticas.

Sin embargo, otros autores, MIDANA, VERCELLINO, RAMEL, HELLERSTRÖM), han hecho biopsias tardías de reacciones al antígeno Frei, encontrando lesiones que recuerdan las de la enfermedad de Nicolas - Favre, vanamente buscadas por SEZARY, del 1º al 5º día de evolución. PRATS cree que desde la segunda semana ya se ven estas reacciones.

Según VERCELLINO el examen histológico después de 8 ó 10 días, demuestra la presencia de un *infiltrado prevalentemente*

linfocitario con escasas células epitelioides y rarísimas células gigantes del tipo de Langhans. Después del 20 día el cuadro histológico asume un aspecto siempre más *tuberculoide*, notándose un mayor número de células epitelioides, de células gigantes y la aparición de focos múltiples de destrucción, cuadro perfectamente

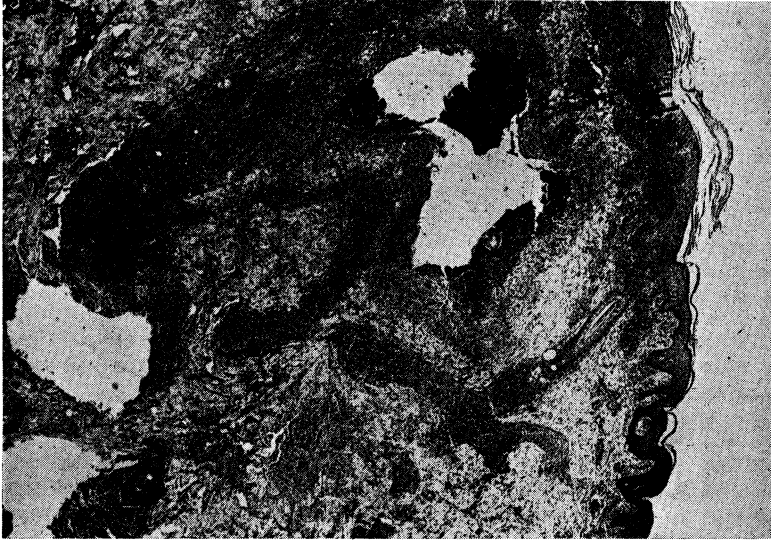


FIG. 5

Corte topográfico de una pápula de Frei de 21 días. En el dermis, infiltración inflamatoria y un micro absceso por confluencia. Infiltración del tejido grasoso de la hipodermis.

análogo al presentado por la adenitis linfogranulomatosa. **RAMEL** y **HELLERSTRÖM** encontraron una estructura evidentemente tuberculoide, después del 14º día.

Las lesiones dérmicas provocadas por otros antígenos, pueden como éstas, tener caracteres de especificidad, en relación con el factor etiológico. Parece en efecto, que las intradermo reacciones a la tuberculina y a la luetina, dan alteraciones que se aproximan a las que se encuentran en ciertas lesiones bacilares o sifilíticas.

Ultimamente, **FRANCHI** (1939), reemprendió el estudio histológico de la Frei, tratando de establecer si el nódulo provocado por el antígeno Frei en los poradénicos, puede diferenciarse del que se obtiene con otros antígenos. Trata de dilucidar si la estruc-

tura tuberculoide, observada por otros autores, es la expresión de una reacción de piel alérgica a sustancias de distinta naturaleza, o si hay una reacción especial para el antígeno Frei.

De este estudio surge que las reacciones nodulares provocadas por antígenos específicos (no Frei), están constituidas por infiltrados triviales, sin ninguna tendencia a la estructura tuberculoide; por consiguiente no podían ser identificadas con los que determina el antígeno Frei, en las que predomina el factor específico, demostrado por la presencia de una estructura tuberculoide. El nódulo que forma la reacción de FREI deberá ser considerado como una entidad mórbida, porque su estructura está en relación estrecha con la naturaleza específica del antígeno.

Mi colaborador, Prof. Agdo. de Anatomía Patológica, H. ARDAO, ha estudiado el material obtenido de mis enfermos y he aquí su observación. (Figs. 5, 6, 7 y 8).

“El examen histológico sistemático de cuti-Frei positivas, en material procedente de biopsias realizadas a los fines de este estudio, revelan un proceso especial de naturaleza inflamatoria al cual contribuyen muchos elementos, entremezclados en grado variable, que se suceden y sustituyen, pero que a pesar de todo conserva a lo largo de su evolución una uniformidad general de proceso.

“Esta unidad de proceso es un concepto que surge por un lado del estudio seriado en el tiempo: las reacciones elementales se suceden en el mismo orden, y por otro del análisis de los componentes; en grado mayor o menor son siempre los mismos.

“Por esto nos parece que el estudio histológico evolutivo de la cuti-Frei puede esquematizarse en cierto número de fases, fases que pueden multiplicarse, pero que reducimos a tres.

“*Primera fase.* — Durante la primera semana. Predominan las reacciones vasculares en los vasos sanguíneos del dermis. Congestión, edema y exudación celular. Los capilares aparecen dilatados y el exudado plasmático y celular se infiltra fuera de los vasos en los intersticios conjuntivos. Puede presentarse coagulado formando mallas de delgados hilos fibrinosos.

“La exudación celular primero es difusa y predominantemente de leucocitos polinucleados y linfocitos. En ciertos casos también se exudan glóbulos rojos. Suelen constituirse uno o varios micro-focos hemorrágicos donde los glóbulos rojos mezclados a los leucocitos no proceden de la extravasación traumática de sangre por la inyección sino que son la consecuencia de una auténtica exudación hemorrágica inflamatoria. A poco que estos fenómenos vasculares adquieran cierta intensidad difunden a la epidermis y al tejido celular sub-cutáneo adyacentes.

“En la epidermis se observa: tumefacción de las células epiteliales del

estrato mucoso de Malpighi, migración activa de leucocitos polinucleados y monocitos entre las células planas del epitelio; a veces, además, la creación de hendiduras, entre los puentes de las células espinosas y acumulación de serosidad y leucocitos. En el tejido celular subyacente también se infiltran leucocitos y linfocitos a lo largo de los tabiques que separan los islotes grasosos.

“Segunda fase. — Está bien constituida durante la segunda y tercera semana. Histológicamente, es la más importante y verdaderamente característica, de intensidad variable.

“En su expresión mínima se caracteriza por la presencia de focos inflamatorios microscópicos infiltrados muy particularmente alrededor de los vasos del dermis, pero que pueden estar aislados en medio de la trama colágena, o bien alrededor de las glándulas sudoríparas y sebáceas, o en el substratum laxo sub-epitelial de las papilas. En este momento ya se ha reabsorbido el exudado plasmático y los elementos celulares: linfocitos, células mononucleadas y leucocitos (en grado escaso) se ordenan en acúmulos microscópicos.

“En su expresión máxima el proceso es característico y a los elementos precedentes se les agrega la presencia en el dermis de focos de necrosis, uno o varios micro-focos purulentos, neoformación de células gigantes, neoformación de macrófagos de origen histiocitario local y las vascularitis.

Los focos de necrosis se presentan en número variable. Afectan los haces conjuntivos colágenos. Se reconocen por su menor acidofilia, por cierta afinidad por los colorantes básicos, por el aspecto granuloso pulverulento y la



FIG. 6

Una zona de la misma pápula a mayor aumento. Pared del micro-absceso. En el centro (A) pus, por fuera (B) una capa de células histioides y más afuera (C) el tejido conjuntivo fasciculado del dermis y un foco linfocitario.

falta de tinción de los núcleos. A veces la necrosis comprende también algunos capilares sanguíneos.

“Los focos purulentos son verdaderos abscesos, únicos o múltiples, o confluentes.

“Presentan un contenido formado por restos celulares necróticos granulosos, pirocitos, glóbulos rojos lisados y abundantes leucocitos polinucleares. Algunos linfocitos y también macrófagos. La pared está formada por varias

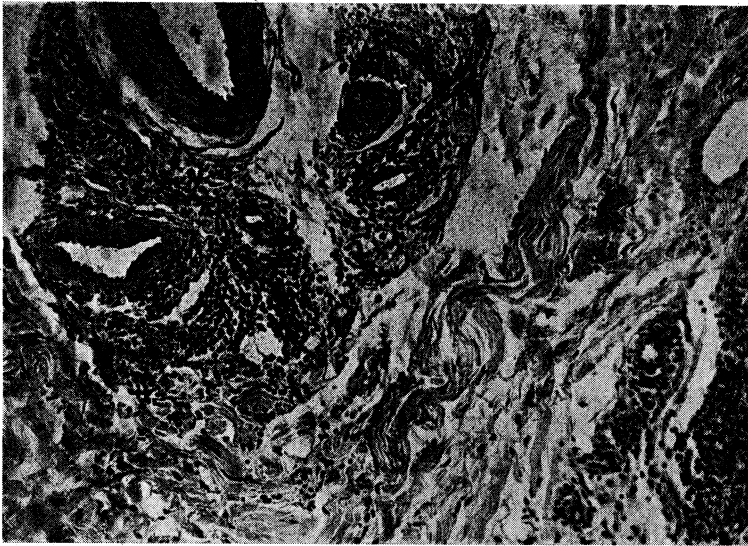


FIG. 7

Otra zona de la misma preparación a mayor aumento. A distancia del microabsceso se observa en el dermis, vascularitis productiva y exudativa linfocitoide.

hileras de células claras mononucleadas dispuestas en capas compactas. Son elementos macrofágicos de origen local. Entre ellos se suelen observar células gigantes multinucleadas. De cincuenta, ochenta o ciento veinte micras de diámetro y con seis, ocho o diez núcleos redondos. Estos elementos poseen altamente la capacidad fagocitaria y contienen incluidos en su protoplasma restos celulares, pigmentos, fragmentos de núcleos, glóbulos rojos y aún leucocitos. Las células gigantes no tienen de ningún modo significación específica y su función es estrictamente fagocitaria de materiales difícilmente reabsorbibles.

“En esta pared del pequeño absceso se observan histiocitos y abundantísimos leucocitos polinucleares. Por fuera están los haces conjuntivos dispuestos más o menos horizontalmente y en degeneración hialina. Más afuera aún y a distancia se encuentran los elementos celulares del exudado y los provenientes de la movilización del conectivo histioide peri-vascular. Los enume-

ramos: leucocitos, linfocitos, medianos y grandes mononucleares, células eosinófilas binucleadas, plasmazellen y células gigantes.

“Estos elementos se infiltran en densos acúmulos irregulares y difunden al tejido grasoso sub-cutáneo.

“Cuando el proceso no es masivo o en los bordes en cualquier caso es posible observar que el exudado tiene una cierta tendencia a sistematizarse formando manguitos peri-vasculares. Los vasos sanguíneos mismos participan



FIG. 8

Corte de pápula Frei de 25 días. Se ve un micro foco inflamatorio residual. En el dermis vascularitis.

en el proceso y se observa con toda evidencia, asociadas, una vascularitis exudativa linfo y plasmocitaria y una vascularitis productiva fibroblástica que traen como consecuencia el espesamiento de las paredes del vaso y la reducción de la luz. Por otra parte la luz aparece irregular como consecuencia de la tumefacción del endotelio proliferado.

“*Tercera fase.* — Se observa ya a la cuarta semana. Se caracteriza por la reabsorción del exudado celular. Las capas de la epidermis engrosada, descaman y retoman su carácter. El proceso residual es visible solamente alrededor de los vasos que persisten con la pared espesada e infiltrada de linfocitos. Donde hubo necrosis se sustituye por la neo-formación de tejido conjuntivo-vascular joven que madurando deja una cicatriz.

“En suma la cuti-reacción de Frei positiva está histológicamente bien constituida de la segunda a la tercera semana. Es típica. En este momento la analogía es completa, punto por punto, con el proceso común de la enfermedad poradénica, ya se estudie ésta en la adenitis o en las lesiones de la piel o de las mucosas.

“De todos los elementos mencionados los focos de necrosis, el absceso y las vascularitis son los característicos. Expresan el proceso y le confieren a la cuti-Frei un lugar especial entre las cuti-reacciones. Del mismo modo que en la poradenitis el absceso es la evolución tardía de un foco de necrosis, que secundariamente es invadido por los leucocitos. En cierto modo aquí el leucocito es un elemento agregado en el conglomerado celular. Vienen atraídos por el material muerto, hacen su remoción, y son el vehículo de la necrosis. Los restantes elementos del exudado son en su mayor parte de origen local y expresan la reacción del conectivo histioide movilizado para la función fagocitaria.

“Como en la poradenitis, las vascularitis son el elemento más persistente y más expresivo como lesión definitivamente fijada en una clase particular de tejido”.

Esta comprobación histológica de la especificidad de la pápula de la Frei, explica naturalmente el valor antigénico del pus que se obtiene de algunas intradermo reacciones en forma de absceso de enfermos hiperérgicos, y que la piel de ulceraciones de pápulas de Frei tenga propiedades antigénicas (May); a la vez que refuerza el concepto del valor específico, que destacan por su observación numerosos autores.

II) Evolución de la alergia

1) APARICIÓN Y DURACIÓN DE LA ALERGIA

La intradermo reacción Frei fué utilizada al principio para tratar de confirmar o aclarar el diagnóstico en los casos de adenopatías, haciéndolo después en otros procesos.

Hay acuerdo general que en la adenopatía existe un período inicial de anergia — *período prealérgico* —, en que no debe esperarse que haya Frei positiva.

Primera cuestión planteada: tiempo que tarda en aparecer la alergia en la adenopatía.

HELLERSTRÖM estudiando el tiempo de aparición de la Frei en la adenopatía da las siguientes cifras: en 8 casos, después de 1 a 3 semanas; en 14 casos, 1 mes después de la existencia de la adenitis; en 5, después de $\frac{1}{2}$ mes, en 2 casos, a los 2 meses, y en catorce después de más de 2 meses.

NICOLAS, FAYRE y LEBEUF la observan positivo 8 veces con adenitis evolucionando de un mes aproximadamente, 1 vez después de $\frac{1}{2}$ mes, 1 vez después de 5 $\frac{1}{2}$ meses y 1 vez después de 7 meses!

RAVAUT y sus colaboradores fijaron como plazo medio entre 20 y 90 días. **DE GREGORIO** lo señala desde los 15 días; **KORNBLITH** estima en 6 semanas el plazo de aparición. **YAMAMOTO** dice que a las 5 semanas es positiva en el 50 % de los casos.

Con estos plazos están de acuerdo la mayoría de los autores, como **MIDANA**, **CERUTTI** y **PAVANATI**, **PREHN**, **MAY**.

Se ha sostenido por **NICOLAS**, **FREI**, **HELLERSTRÖM**, **CERUTTI**, **PAVANATI** **MIDANA**, **YAMAMOTO**, que la alergia aparece cuando la piel que cubre los ganglios, empieza a participar del proceso inflamatorio. Personalmente, creo que necesita, como pasa con las otras infecciones, un tiempo para revelarse, tiempo que está en relación con la actividad de la cepa infectante y de las reacciones del organismo infectado. Pero, no es necesario que la piel que recubre la adenopatía sea a su vez invadida por el proceso inflamatorio para que la Frei sea positiva. (Fig. 9).

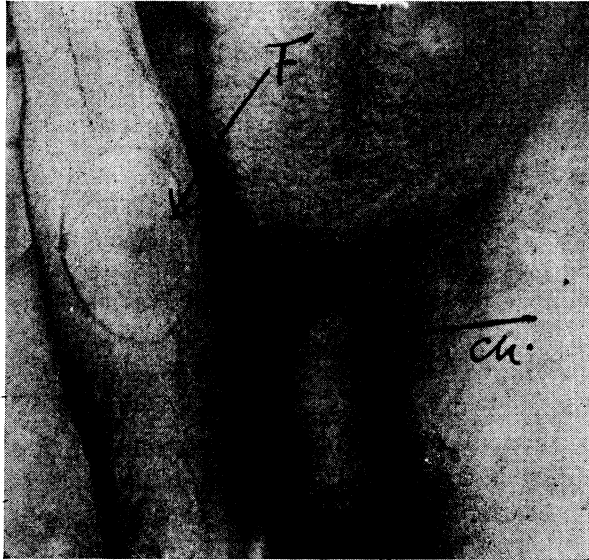


FIG. 9

F. Pápula de Frei positiva con antígeno pus, en un enfermo con (ch) chancro mixto ulceroso sífilo-paradénico, edema del prepucio, adenitis inguinal no inflamatoria, adenopatía ilíaca y lesiones de sífilis secundaria.

En muchos casos de adenitis, sin que la piel sea adherente, ni esté modificada por el proceso inflamatorio, he podido comprobar la Frei positiva. Hechos análogos han observado también **MIDANA** y **STRAUSS**. Que dicha condición es innecesaria lo demuestra el hecho de que la Frei es positiva en enfermos con chancros, sin repercusión ganglionar. Así yo he podido describir y explicar formas inaparentes de la infección, siguiendo la evolución de un enfermo que presentó como únicos síntomas, chan-

cross múltiples en el surco balano prepucial. Posteriormente en otro enfermo en el que no existía otra lesión que el chancro poradénico y en quien la intradermo reacción, utilizada como elemento de diagnóstico fué positiva, tuvo al mismo tiempo eficacia terapéutica, puesto que curó la ulceración que persistía desde hacía más de tres semanas. Así lo dije en 1940 y mi experiencia ha multiplicado esta observación. También es positiva la reacción en casos en que solamente los vasos linfáticos genitales están invadidos, sin otro síntoma: ni chancros, ni adenopatías, síndrome poradénico que yo he descrito y del que he visto varios casos.

Estos hechos no invalidan la observación de HELLERSTRÖM, FREI, NICOLAS, FAVRE y LEBEUF, CERUTTI y PAVANATTI, etc., de que la alergia está presente, salvo raros casos, cuando la piel está invadida.

En síntesis, el estado alérgico, precedido de un período de anergia, se revela más o menos precozmente según la manera de reaccionar del organismo frente a la infección, en plazos que van desde la tercera semana hasta los dos y tres meses, haya o no invasión de la piel por el proceso inflamatorio ganglionar.

Hay casos en que el estado alérgico aparece lenta, tardíamente. MIDANA ha visto un caso con Frei positiva a los 100 días. PISACANE, otro, a los 120 días. PREHN, observó un enfermo en quien la Frei se hizo positiva a los seis meses, habiendo tenido en ese tiempo distintos bubones inguinales a derecha e izquierda.

La segunda cuestión que se plantea es: *duración de la alergia*.

Una vez establecida la alergia, puede considerarse definitiva, y de duración indefinida, con algunas excepciones.

Numerosos observadores han hecho el contralor de la Frei en cuanto a su persistencia. HELLERSTRÖM la encontró positiva a los 22 años, en el cirujano infectado en el curso de una intervención quirúrgica. NICOLAU y BANCUI a los 31 años, PERUCCIO y DESANA a los doce años, mi colaborador RIVEIRO RIVERA entre 37 y 40 años después de adenopatías.

Personalmente en enfermo con arteritis obliterante que había tenido bubones sin chancros en 1902, la Frei fué positiva en 1943. En un enfermo con el síndrome de Dupuytren, la Frei fué positiva intensa a los 63 años de un chancro sifilítico con bubones supurados. (Fig. 10). En enfermos que yo había diag-

nosticado por adenitis, antes de conocerse la reacción de Frei, ésta fué positiva a los veinte años.

Las excepciones a esta duración indefinida reconocen las siguientes causas: a) la desensibilización por la terapéutica intradérmica con antígeno Frei, según DEGOS; b) la terapéutica con anthiomaline que según SÉZARY y LEVY disminuye y anula el

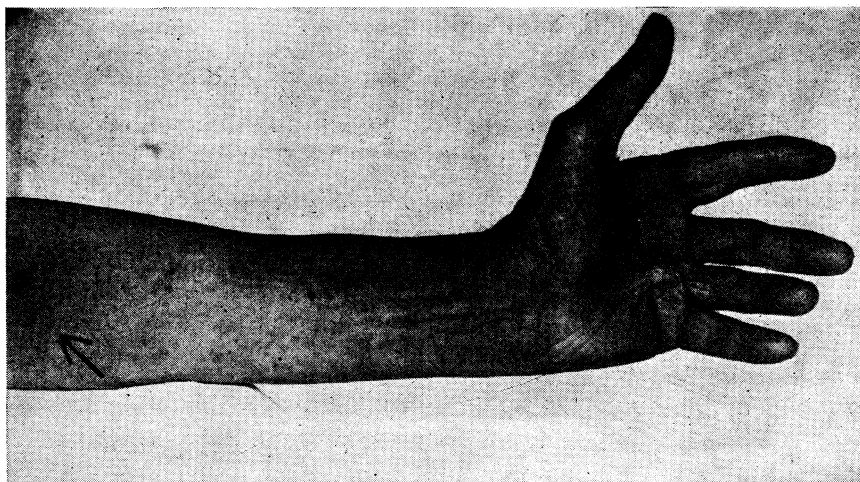


FIG. 10
Síndrome de Astley-Cooper-Dupuytren, con más de 20 años de evolución, en enfermo de 80 años. A los 17 años tuvo bubones supurados. Frei positiva a los 63 años de la infección.

poder antigénico. También el tratamiento con sulfamidas, según AXEROL¹ y ROSENTHAL llega a anular el estado alérgico. STEIN hizo la Frei en 5 casos tratados con sulfamidas, y en 4 resultó negativa.

ROSENTHAL relata la observación de uno de sus ayudantes, infectado accidental de poradenitis, y en quien la Frei se hizo positiva; pero después del tratamiento con sulfatiazol se hizo negativa. He visto atenuarse la alergia en uno de mis enfermos que se ha hecho repetidas inyecciones de antígeno, y lo mismo he visto en algunos casos tratados con sulfamidas, reacciones menos netas después de la cura. En cambio KORNBLITH y WOLF no creen en que la sulfamida haga desaparecer la Frei.

c) La alergia, por evolución espontánea puede pasar por períodos más o menos marcados, pudiendo hacerse nula en esta enfermedad, como es dado observar en otras infecciones. Así lo

han comprobado CERUTTI y PAVANATI, MIDANA, TARANTELLI, WEISSENBACH, etc. MARTINEAU y SEGUIN.

SOBEL ha visto este cambio sin intervención terapéutica.

Así lo he visto en algunos casos en que la reacción ganglionar fué frustra o con síntomas atenuados de infección poradénica, chanceros, o linfangitis troncular sin puerta de entrada.

2) LA ANERGIA EN LA PORADENOLINFITIS

Interesa conocer la posibilidad de que *la anergia sea persistente*. KORNBLITH²⁴ encuentra 4 casos de anergia en 750 enfermos. FREI y BEERMANN dicen de casos evidentes de poradenitis con Frei negativa. MIDANA y VERCELLINO, PAVANATI, SABY, LEBEUF y BOURDON, han señalado casos de anergia persistente en enfermos con adenopatías, en los que hicieron el diagnóstico biológico recurriendo a procedimientos indirectos. Para esto utilizaron, para preparar antígeno específico, pus sacado de los ganglios. Personalmente yo he visto caso idéntico con reacción ganglionar inguino-iliaca, supurada y fistulizada, para cuyo diagnóstico biológico indirecto utilicé con resultado positivo el líquido céfalo raquídeo del enfermo en el tercer mes de evolución de la adenitis. En este enfermo, a los cinco años, en 1943, la Frei es netamente positiva, teniendo síntomas oculares de los observables en la poradenitis.

Lo observado en éste y en otros enfermos, me ha llevado al convencimiento de que seguramente *el período de anergia* o de poca alergia *puede ser de larga duración*, pues mientras reacciones repetidas en la primera etapa evolutiva eran dudosas (\pm), más tardíamente, 1, 2, 3 años después, son francamente positivas.

MIDANA comprobó que esta anergia era relacionada con la poradenitis, pues su enfermo reaccionó a la tuberculina y a otros antígenos. Repetimos que en estos enfermos se ha comprobado una disociación entre la anergia cutánea y la actividad antigénica específica del pus ganglionar (MIDANA) o del líquido céfalo raquídeo (MAY).

Sin embargo CHEVALLIER y BERNARD han señalado que la anergia persiste negativa en formas atenuadas de la poradenolinfitis. FINOCHIARO y JAVARONE publicaron un caso de anergia persistente a los 6 meses.

Hemos hablado de la anergia en la poradenolinfitis pura. Pero muy a menudo está asociada a las otras afecciones venéreas, y en especial con la sífilis.

En general, se admite que *la anergia puede prolongarse en estas asociaciones* con el chancro blando, con la blenorragia, con la sífilis, y con infecciones generales.

CHEVALLIER y BERNARD publicaron (1932) casos de poradenitis con Frei positiva, que se hizo negativa después de la curación: en 1 de ellos al año, teniendo en este momento chancros blandos; en 1 también al año, teniendo una septicemia a *diplococcus crassus*; otro en el curso mismo de la evolución de la adenitis, por lo que concluyen que la Frei puede ser negativa si el enfermo sufre de una afección, aun benigna, pero anergizante.

NICOLAS, LEBEUF y ROUGIER publicaron (1931) un caso de adenitis inguino ilíaca, que tuvo primero la Frei francamente positiva con antígeno bien probado, y al mes negativa, siendo la inoculación de producto ganglionar al cobayo positiva de bacilos de Koch. Publicado como adenopatía tuberculosa simulando la poradenolinfitis, con Frei positiva no específica, yo creo que puede considerarse como una anergia sobrevenida por el despertar de una tuberculosis latente, biotropismo tuberculoso poradénico (ver página 873).

FREI y HELLERSTROM señalaron la anergia en un enfermo que a la vez tenía una sífilis florida. Después numerosos autores. NICOLAS, FAVRE y LEBEUF, GAY PRIETO, BEJARANO, etc., comprobaron lo mismo.

No era esa mi opinión en 1940. Así lo dije en mi Monografía a raíz de la etapa constructiva de la asociación sífilo-poradénica, tal como la he descrito. Consta en ella que desde el primer momento, de 17 enfermos con sífilis secundaria, 14 tenían la Frei positiva, y en dos de los tres restantes se hizo positiva, al cabo de uno y medio a dos meses, y en el tercero a los dos meses fué positiva.

Completaba este comentario diciendo "que mi experiencia personal me permite disminuir el alcance dado a esta asociación como causa de anergia. En la inmensa mayoría de los casos (con más de 150 observaciones) en enfermos en período de chancro, en la tercer semana de evolución o en enfermos sífilíticos secundarios, que concurren a la clínica, he visto la Frei positiva de inmediato. Solamente en algunos casos raros la Frei se hace

" en forma de pápula urticariana, sin modificación del color de la piel, des-
" apareciendo al cuarto, al quinto día (que hoy califico Frei dudosa \pm).
" En algunos casos esa respuesta se ha hecho en el curso del segundo o del
" tercer mes de evolución de la enfermedad, exactamente como pasa en los
" casos que han señalado MIDANA, PISACANE, y yo mismo de poradenitis sola,
" en que el estado alérgico se revela a los 100 y 120 días. SAENZ (de Cuba)
" sostiene igual opinión".

Pero continuando mis observaciones he visto que efectivamente *existe la anergia en casos de sífilis secundaria*; y concretando mi concepto actual, diré que en la asociación sífilo - poradénica (diagnóstico clínico precoz de acuerdo con los cuadros por mí descritos), en el período de chancro, la Frei es positiva en elevado porcentaje, en más del noventa por ciento de los casos.

En los casos de *sífilis secundaria*, más o menos florida, la Frei es positiva en un 85 % aproximadamente de los casos, haciéndose positiva como lo dije entonces en los dos o tres meses siguientes y aún más tardíamente. Es decir que hay una anergia que desaparece cuando las lesiones secundarias han curado.

Observación análoga ha hecho DE GREGORIO^{12bis} quien dice "de conformidad con el criterio sustentado por MAY, diremos que se ha exagerado bastante cuando se ha señalado como frecuente un estado de anergia por sífilis en actividad asociada a la linfogranulomatosis inguinal".

Gran valor tiene la experimentación de SHINODA (1939). Inocula en el brazo a 22 enfermos sífilíticos con 0.02 cm.³ de pus de un bubón linfogranulomatoso. El lugar se pone rojo con ligera infiltración a los dos días, agrandándose para desaparecer a los ocho días (17 en 22). En 4 casos duró 14 días; en 1 caso 4 semanas, ulcerándose, recordando la forma de chancro nodular. Dos adenopatías sobrevinieron. La Frei se hizo positiva en los 22 casos, lo que demuestra: 1º que la alergia aparece sin tumefacción ganglionar; 2º a la vez, en mi concepto, muestra el gran valor de la Frei positiva en personas aparentemente indemnes de poradenitis.

Si se tiene en cuenta que en las adenopatías, el plazo de dos meses y aun de tres meses ha sido señalado como tiempo para la aparición de la alergia, esta diferencia de porcentaje podría ser distinta colocándonos en igualdad de tiempo para la apreciación.

En los casos de *chancros fagedénicos*, de sífilis maligna y precoz, cuando hay un mal estado general del sífilítico secundario, la anergia es más frecuente y cuando la alergia se instala lo hace lenta y progresivamente. He observado que las Frei sucesivas van ganando en intensidad a medida que transcurre el tiempo.

En algunos de estos enfermos cuyas primeras reacciones eran dudosas (\pm) a pesar de que el diagnóstico clínico hecho era el de asociación sífilo-poradénica, después fueron positivas y a los tres o cuatro años han dado reacciones intensamente positivas. Entre otros enfermos, uno con chancro fagedénico, seguido de sífilides ulcerogomosas aparecidas precozmente, la Frei fué intencionalmente positiva a los cinco años.

Una prueba indirecta de que la anergia cutánea puede coexistir con actividad poradénica en estos casos, ha sido aportada

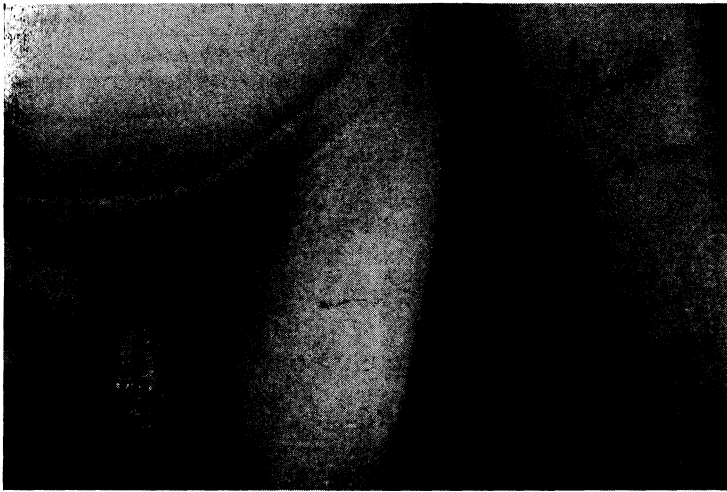


FIG. 11

Chancros poradénicos papulosos con el aspecto de la clásica modalidad del chancro simple papuloso. Frei positiva con Lygranum (Ly) y con antígeno-pus (Ap.).

por PRATS (de Chile). En un enfermo con sífilis secundaria y pene en saxofón, que de acuerdo con mi descripción clínica revela casi siempre asociación sífilo-poradénica, la Frei fué negativa. Con serosidad sacada del prepucio, preparó un antígeno, que tuvo propiedades específicas poradénicas, siendo negativo en el contralor.

En la asociación *blenorragia-poradenitis* (en enfermos que he pedido me enviaran para hacer contralor), he observado que cuando la asociación se revela por linfangitis troncular, adenitis ínguino-ilíaca, en general la Frei es positiva. Pero, cuando

hay repercusión sobre el estado general, con complicaciones febriles, articulares, epididimarias, he visto que hay anergia o alergia esbozada, para hacerse posteriormente más franca.

En cuanto a la alergia en la asociación con *chancros blandos* no la he podido observar en amplia escala, por haber carecido de vacuna Dmelcos durante largo tiempo. No obstante he podido aclarar que algunas formas de chancros blandos como el chancro papuloso, así como el chancro blando "vermoulu", en cordón, en panal de miel, del surco balánico, pueden ser chancros poradénicos puros o chancros mixtos, Ducrey - poradénicos. (Fig. 11).

Los autores norteamericanos GREENBLATT, TORPIN y SANDERSON, encuentran que hay co-reacción: Ito-Reenstierna y Frei en el estado agudo, pero en los períodos posteriores no está presente. BRANDT cree que puede haber un aumento de la sensibilidad a otras sustancias.

Estos hechos demuestran que hay que rever los aspectos clínicos del chancro blando, con el doble test, lo que permitirá aclarar discrepancias y confusiones que existen entre los observadores.

3) HIPERERGIA

Como *hiperergia* deben ser considerados los estados alérgicos que dan a la reacción de Frei respuestas exageradas.

Comparto el criterio de MIDANA de que cuando la reacción es positiva (++++), hay un estado hiperérgico. En este grupo de reacciones obsérvase la necrosis, la vesículo-pústula, la formación de pequeños abscesos. Una de mis observaciones, la 6ª de induratio penis plástica, con un vigésimo de c.c. de antígeno, la Frei resultó del tamaño de un garbanzo. Otro de mis enfermos (con fístula perirrectal), con dos décimos de c.c. dió una Frei en forma de absceso. Con pus estéril de este absceso, el Dr. C. M. Rossi preparó un antígeno que utilicé en enfermos poradénicos, dando reacciones positivas. En otro enfermo el absceso era de unos tres y medio centímetros por uno y medio de relieve, y el pus tenía propiedades antigénicas. Estas reacciones están reproducidas en los moulages 1510 y 1457 del Museo de Anatomía Plástica del Ministerio de Salud Pública, donde hay otros dos, N° 1456 y 1512, también de Frei en forma de abscesos.

También STRAUSS y HOWARD vieron un caso, con reacción pustulosa de la que sacaron material que utilizaron como antígeno, con respuestas positivas. MIDANA ha visto también la formación de abscesos. (Fig. 12).

La interpretación de la formación de estos abscesos se hace difícil, pues hay que descartar las infecciones triviales. El pus estéril podría ser originado por reacción del tejido circundante, persistiendo el antígeno inoculado, o bien, éste ha realizado una especie de absceso de fijación del virus circulante en el organismo del enfermo.

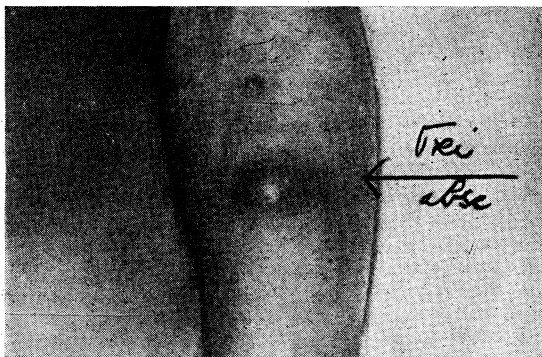


FIG. 12

4) PRUEBA INDIRECTA O CRUZADA

Es como hemos señalado, practicada

con material sacado de los enfermos (pus de bubones; serosidad de piel; líquido céfalo raquídeo). Con estos materiales se preparan antígenos que se utilizan para pruebas de Frei en poradénicos conocidos, y en controles sanos simultáneamente.

Esta prueba ha permitido confirmar el diagnóstico en casos de bubones con anergia prolongada, con pus de bubones (MIDANA; PAVANATI), con serosidad de un pene en badajo en una asociación sifiloporadénica (PRATS; MORALES JORQUERA), con líquido céfalo raquídeo (MAY).

CERUTTI y PAVANATI, piensan que en esta prueba, el enfermo poradénico podrá reaccionar no sólo al antígeno poradénico preparado de este modo, sino con otros antígenos, por lo que no será posible deducir si la alergia encontrada es verdaderamente poradénica.

MIDANA ha contestado bien a esta objeción, recordando:
1º) Que las pruebas de contralor en indemnes de poradenitis son

Cuti Frei por antígeno pus, en forma de absceso (positiva +++) en un enfermo con fístula perianal post-absceso de la margen de ano. Con pus de la cuti Frei se preparó antígeno, con propiedades antigénicas poradénicas.

siempre negativas. 2º) Que la reacción al antígeno poradénico presenta caracteres específicos; 3º) Que hecha con contralor se excluye prácticamente la eventualidad de que en todos los enfermos coexista simultáneamente una alergia de otra naturaleza.

Esta prueba indirecta o cruzada ha permitido vincular a la poradenitis diferentes y variados procesos de etiología oscura, como lo vimos al citar las fuentes de donde se sacó material para la preparación de antígenos de origen humano: procesos ano-rectales, vulvares, chancros poradénicos, uretritis abacterianas, uretritis de induratio penis plástica (VIGNALE, ROVIRA BURZACO, DENTONE, GAY, CARRILLO, CASAUX), de epididimitis, líquido de fístulas penianas con induratio (MAY), parafimosis consecutiva a fimosis en sífilis reciente (BALIÑA, NOUSSITOU), serosidad de fimosis en sífilis reciente (PRATS), parametritis, bartolinitis, fístulas subcutáneas, artritis conjuntivitis de Parinaud, úlceras conjuntivales crónicas, lesiones cutáneas de tipo ulcerativo crónico, de líquidos de ampollas obtenido por vesicatorios aplicados sobre eritemas nudoso y polimorfo en enfermos con adenopatías.

5) REPERCUSIONES DE LA INTRADERMORREACCIÓN FREI

La observación de las ulterioridades de la intradermo Frei son dignas de notarse.

En primer término *no deben considerarse complicaciones* la formación de pápulo-vesículas, pústulas, abscesos, necrosis localizadas, sino *reveladores de estados de hiperergia*. Una extraordinaria reacción observé en un enfermo, después de una inyección intradérmica en el muslo, que quedó por más de una semana, como edematoso, sin fiebre. Es posible que el antígeno no haya desempeñado papel alguno en la aparición del edema, siendo éste revelador de la invasión de los vasos linfáticos y ganglios pelvianos por el virus, dando por bloqueo ese edema, como lo he visto en casos de enfermedad de Hogdkin.

En segundo término, *la repetición de intradermo reacciones con antígeno pus en un mismo enfermo, no crea estados alérgicos*. Es decir que si el enfermo no es un poradénico, la reacción se mantiene negativa, haciéndose en cambio positiva por la evolución natural, en las infecciones poradénicas agudas en evolución. Así lo he comprobado, y en uno de mis enfermos llegué a hacer

ocho intradernos aún con dosis elevadas de 0.2 y 0.3 sin aparición de alergia. Así lo afirma también HELLERSTRÖM²¹ quien dice que la repetición de la reacción no aumenta su intensidad, o dicho de otro modo, no hay alergización. PERUCCIO ha hecho análoga comprobación.

En tercer término, *la intradermo reacción hecha con fines de diagnóstico, tiene una acción específica observable en casos agudos.* Personalmente he visto:

1) disminuir la secreción de fístulas poradénicas penianas; 2) curación de chancros poradénicos, que estaban sin modificación desde dos, tres semanas y que a los dos días de hecha la reacción estaban reducidos a la mitad (Fig. 13); 3) mejoría de la in-

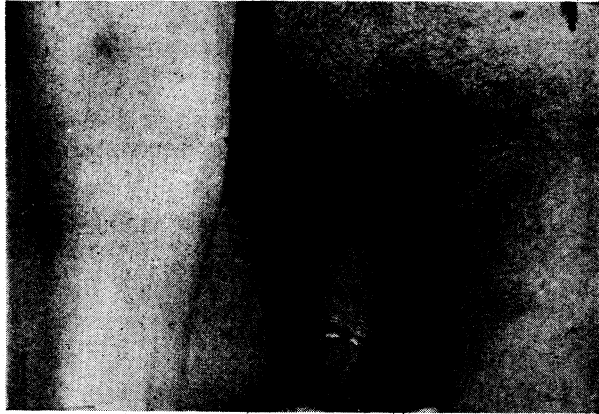


FIG. 13.

Enfermo con chancre poradénico, único síntoma. En el antebrazo D pápula de Frei con antígeno pus, que actuó a la vez en acción curativa rápida sobre el chancre.

filtración de los cordones linfáticos del prepucio; 4) desaparición en dos días del signo del embudo en uno de mis enfermos; y 5) recientemente, en un enfermo sifilítico con Wassermann negativo, con arteritis obliterante, la reacción de Frei que fué positiva intensa (+++), con una pápula de unos tres centímetros de diámetro, hizo desaparecer las parestesias de ambos pies a los dos días, y desde el quinto día en adelante sólo quedó una leve sensación de hormigueo en la punta de los dedos.

En cuarto término, cuando se repiten las intradermo reacciones con fines terapéuticos, como la emplean los autores americanos en procesos ano-rectales, como lo ha observado DEGOS, se produce una desensibilización, que puede llegar según este autor hasta la anulación de la alergia. Personalmente, en uno de mis enfermos tratado intermitentemente con inyecciones intradérmi-

cas de antígeno, he visto atenuarse la alergia hasta casi desaparecer.

En cambio NICOLAU ha observado después de intradermo-reacciones repetidas, fenómenos eruptivos difusos que considera el resultado de un aumento de la alergia por sensibilización progresiva; lo contrario de la desensibilización por intradermo-reacciones repetidas.

MIDANA ha observado la aparición dentro de las 24-48 horas que siguen a la intradermo-reacción, lesiones múltiples de eritema nudoso y polimorfo, cuya patogenia estaría en una particular reacción alérgica cutánea al aporte de antígeno por vía sanguínea (linfogranulomatide de GOLDBERG y FONDE). En mi experiencia no he observado ningún caso de estas reacciones.

Finalmente cabe anotar *algunas complicaciones*.

KEIM y WAKEFIELD (1939) publican un caso de paraplejía flácida aparecida once días después de una intradermo Frei hecha para diagnóstico con un antígeno comercial, paraplejía que tardó cuatro meses en retroceder. El enfermo, era negro, de 43 años, con chancro linfogranulomatoso y búsqueda de treponema, negativa. La reacción de Bordet Wassermann era positiva, por lo que habían diagnosticado sífilis inyectándole el 3 de enero 0,04 c.c. de mapharsen; el 6, 0,06, sobreviniendo la paraplejía. Aquellos autores no creen en el origen sifilítico de esta paraplejía, porque la sífilis no era evidente clínicamente y el líquido céfalo raquídeo no tenía alteraciones de sífilis, y descartan que sea originada por el mapharsen, porque en cientos de miles de inyecciones no se ha observado hecho análogo. Se inclinan a atribuirlo a una acción especial del antígeno, determinando ese síndrome nervioso.

Considero un tanto contradictoria la posición de estos autores, frente a la paraplejía, descartando la sífilis en este enfermo, a quien sin embargo, trataron por tener W. positivo, sin sífilis clínica evidente, recordando después de sobrevenir la paraplejía que en la poradenitis puede haber W. positivo, falsos positivos.

Personalmente creo que en este caso no puede descartarse tan fácilmente la sífilis como lo hacen. Aunque excepcionalmente, se han señalado casos de paraplejía sobrevenidos después de la segunda o tercera inyección de un preparado arsenical. Hace más de veinte años yo observé una paraplejía en una mujer joven

después de la segunda inyección de neo salvarsán (0.45) con W. positiva; paraplejía que retrocedió lentamente.

Por estas consideraciones creo que no es posible atribuir rigurosamente la paraplejía a la Frei, que como se ha visto puede ser curativa.

Otros dos hechos he tenido oportunidad de ver. Cuando se repite en enfermos agudos la intradermo con relativa frecuencia, puede observarse que habiendo sido negativa la primera reacción, si la segunda es positiva, aparece la infiltración en el lugar en que se hizo la primera. Esto puede ocurrir también en algunos casos en la mácula residual de una Frei anterior. Así he visto en el enfermo 14.851,

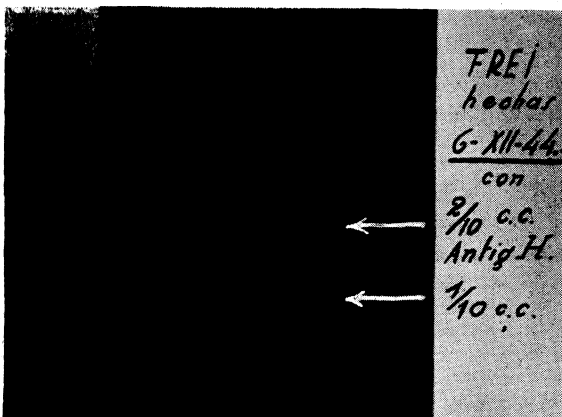


FIG. 14

Enfermo sífilítico con arteritis obliterante de ambos miembros inferiores. W. negativa. Se ven pápulas hechas con $\frac{1}{10}$, con $\frac{2}{10}$ de antígeno pus, que muestran reacción desigual de acuerdo con la cantidad inyectada. Por acción de estas dos intradermos se infiltra en la 1ª reacción hecha 56 días después con esta reacción desaparecieron casi totalmente los fenómenos parastésicos de ambos pies, a los 5 días de hecha la Frei.

El otro hecho es el observado en el enfermo N° 13.500, 2ª serie de la Clínica, se hizo la Frei, que es positiva. El enfermo entra en descanso por haber terminado la serie de inyecciones, que prolonga más de lo debido y se resuelve con una ulceración en el lugar donde había sido hecha la Frei; la investigación de treponema fué positiva, como si la inyección de antígeno hubiera dejado un lugar de más fácil acceso para el treponema.

6) SIGNIFICACIÓN DE LA FREI.

Hay consenso en considerar que la Frei traduce la alergia cutánea producida por la infección poradénica, usando la palabra alergia, en el sentido que le dió VON PIRQUET.

FREI considera que en la reacción provocada por el pus ganglionar diluído, intervienen dos grupos de elementos uno “*específico*”, que sería el agente patógeno inactivado y sus productos de destrucción y el otro “*inespecífico*”, formado por sustancias provenientes de los leucocitos, de gérmenes eventualmente contenidos en el pus; elementos que podrían modificar parcialmente la reacción específica.

MIDANA y FRANCHI (1937), estudiando este problema, hicieron investigaciones sobre la filtrabilidad del antígeno de Frei a través de varios tipos de filtro (cuarzo, y bujía de Berkefeld), demostrando que los filtrados son capaces de determinar reacciones positivas en individuos alérgicos; la intensidad de estas últimas va disminuyendo progresiva y paralelamente a la pequeñez de los poros del filtro. Sometiendo el antígeno a repetidas tyndalizaciones, se obtiene una ulterior puesta en libertad del virus y en consecuencia un mayor pasaje a través del filtro.

Las reacciones primeras con el líquido sobrante después de la centrifugación, son idénticas a los del antígeno puro.

Posteriormente MIDANA (1938) volvió a estudiar la naturaleza del antígeno Frei. El líquido límpido, sin elementos morfológicos, resultante de la centrifugación de una mezcla de antígenos Frei, tiene casi igual actividad que el antígeno antes de someterlo a la centrifugación.

El residuo de la centrifugación, diluído, conserva propiedades antigénicas (hasta 8 veces hizo la redilución y recentrifugación) notando una disminución progresiva de la actividad en los sucesivos procesos de centrifugación. La intradermo reacción con antígeno entero da en las primeras 24 horas, una reacción más precoz e intensa, que la del líquido sobrante del mismo antígeno después de la centrifugación. Esta diferencia se atenúa en las horas sucesivas (generalmente 48-72 horas) y es lógico admitir que en el período inicial de la intradermo Frei, tenga primordial importancia el componente inespecífico.

El contralor hecho con suspensión de leucocitos de un individuo sano, diluído al 1/10 da, en el poradénico, una reacción que alcanza el acmé al segundo día y desaparece rápidamente.

Esto permite concluir que “*en la reacción hay dos elementos: el factor inespecífico, que lo forman los elementos del pus, y el factor específico, notablemente más importante, representado*”

por la sustancia activa unida a las proteínas celulares". Por tanto se puede retener que el principio activo ligado a las proteínas de los elementos celulares, pasa al líquido de dilución explicándose así por qué, como lo vieron MIDANA y FRANCHI, la destrucción de los elementos celulares deja en libertad en el líquido de dilución, una mayor cantidad de sustancia activa específica.

Otra experiencia hizo MIDANA: aumentando la concentración de los filtrados de la mezcla de antígenos, dichos filtrados dieron intradermo reacciones más evidentes que los filtrados más concentrados.

Estudió la ultrafiltrabilidad de la sustancia activa, y comprobó que el ultrafiltrado no tiene propiedades antigénicas. MIDANA, basado en estas investigaciones, cree "*que se puede lógicamente retener que la intradermo reacción de Frei es debida a la introducción del virus patógeno mismo (inactivado) en la piel alérgica*".

Una prueba indirecta de esta comprobación, estaría en que en las reacciones hiperérgicas en las que hay formación de abscesos, el pus de estos abscesos, que alguna vez forman nódulos de uno y medio a dos centímetros, tiene propiedades antigénicas.

Con piel de una de las ulceraciones por reacción de Frei en hiperérgicos, hice preparar un antígeno que dió reacciones específicas en enfermos poradénicos, y negativas en testigos sanos.

Se ha tratado de ver si es posible el transporte pasivo de la *alergia* de un poradénico a un sano, por medio del suero del enfermo en período agudo o en la convalecencia, por inyecciones intradérmicas o sobre escarificaciones.

Resultados negativos obtuvieron HASHIMOTO, TAKASHI, KOYAMA, HIROSKI, YAMAMOTO y TANATA, con Frei negativa a las 24 horas. FRANCHI también tuvo resultados negativos. Repitió las experiencias en la forma siguiente: a) Transporte pasivo de la hipersensibilidad por inyección intradérmica en el abdomen del cobayo, de suero de poradénico (método de LEHNER y RAJKA) con resultados negativos; b) inyección intradérmica de suero del enfermo en diversas zonas de piel del sujeto sano, zonas en las que se hace la intradermo reacción (método de PRAUSNITZ y KÜSTNER, ver pág. 49) con resultado negativo; c) utilizando serosidad obtenida de una ampolla provocada por cantárida (método

de KÖNIGSTEIN y URBACH, ver pág. 51) : con resultado negativo; d) por la inyección de sangre total, a la dosis de 0,20 - 0,30, con resultados negativos; e) por inyecciones intradérmicas repetidas diariamente de 0,20 de antígeno Frei, en tres personas, indemnes de poradenitis, con resultado negativo.

MELCZER y SIPOS han tenido pruebas positivas de transmisión de la alergia siguiendo la técnica de Praustniz y Küstner. Creen que esta transmisión es posible en algunos casos, y que el éxito depende del contenido en anticuerpos del suero. Esta transmisión prueba también que la alergia poradénica encuentra su razón de ser en una verdadera reacción antígeno - anticuerpo.

Otra prueba más se ha hecho por MIDANA. BLOCH y MASINI, demostraron que la reacción alérgica a la tricofitina persiste en la epidermis trasplantada. MIDANA con la técnica de KRAUSE, ha hecho el injerto de piel alérgica al virus poradénico, en persona no alérgica, con contralores y ha encontrado que el injerto conserva su capacidad reactiva. Por tanto *la alergia poradénica tiene base celular*, quedando así demostrado su origen histiógeno, como ha sucedido para la infección tuberculosa y tricofítica.

En síntesis; la histología; la prueba cruzada utilizando pus de una Frei en hiperérgicos, o piel de una pápula ulcerada de reacción de Frei (MAY) como antígeno, con los que se obtienen reacciones específicas; los trabajos de MIDANA y FRANCHI, sobre la filtrabilidad de la sustancia activa, la experiencia de MIDANA demostrativa de que la alergia poradénica tiene base celular, permiten concluir que la intradermo reacción de Frei, cuando se han llenado las exigencias técnicas que requiere su preparación con pus de bubones, *es una reacción indiscutiblemente específica, y que el individuo es o ha sido un infectado poradénico.*

III) La intradermo Frei en las distintas localizaciones de la poradenolinfitis

Lo que hemos dicho ha sido tomando como base la observación de la Frei, en la faz aguda, ganglionar, de la poradenolinfitis. Pero también en los síndromes que le han sido vinculados, se ve que esta reacción resulta positiva en procesos que evolucionan de largo tiempo. Caben pues las mismas consideraciones que acaban de leerse, sobre la duración del estado alérgico, de-

biendo tener presente que en algunos casos, esta reacción no se revela con la claridad ni con la intensidad con que se revela en las formas agudas.

MIDANA sostiene como tesis general, "que la intensidad de la intradermo reacción es proporcional a la extensión, a la profundidad y a la duración de las lesiones". Cita como ejemplos, la Frei débilmente positiva en las uretritis, relacionándola a la superficialidad del proceso, mientras que en las rectitis es francamente positiva y aún más fuerte que en las adenitis.

DE GREGORIO (^{12bis}) comentando la etiología de la *induratio penis* pregunta que razón hay para que mientras en los enfermos que tuvieron una linfogranulomatosis inguinal la Frei es claramente positiva, 8 y 10 años después, en cambio entre los afectados de I. P. P. hay una Frei de débil intensidad. Pues bien, la explicación está en la tesis de MIDANA, que acabamos de resumir, y que comparto en general. Muchas veces, en procesos limitados, de evolución tórpida y de aparición tardía, puede existir una reacción fuertemente positiva, ya porque en el momento de contraer la infección hubieron síntomas ruidosos (ganglios), ya porque la reacción alérgica se va estableciendo con el transcurso del tiempo, aunque no es raro que sea siempre débilmente positiva.

Puede decirse que casi sin excepción, *la Frei es positiva en cualquiera de las diversas localizaciones de la poradenolinfitis*, pero sin olvidar que *una Frei negativa puede encontrarse en enfermo con cuadro poradénico*.

Ya he citado los casos de chancros poradénicos, sin adeno patía, y esa experiencia ha sido repetida, concordante.

Los autores americanos han dado su estadística, que comentamos.

En el síndrome por mí descripto, de infiltración de los linfáticos con edema del prepucio, sin puerta de entrada, sin ganglios, la Frei ha sido positiva en los casos que he visto, algunos con los urólogos Jorge Pereyra, J. B. Castiglioni.

La uretritis poradénica — que vendría a ser la uretritis amicrobiana de Waelsch, — tiene la Frei positiva. Para unos, netamente positiva (Frei, Bezecny, Falbusch, Dierl, Wise y Klostad, Kalz, Gay), para otros débilmente positiva (Bizzozero y Franchi, Midana). Es esta misma uretritis que puede preceder o acompañar a la *induratio penis* plástica o a epididimitis, como

dijimos, y que he visto con reacciones positivas francas o con reacciones positivas débiles.

1) FORMA GANGLIONAR DE LA PORADENOLINFITIS

En los trabajos sobre la *adenopatía* se anotan estos resultados:

NICOLAU y BANCUI encuentran Frei positiva en 38 personas con síntomas indiscutibles de infogranulomatosis. Siempre respuestas negativas en 46 personas sanas.

JERSILD encuentra 11 Frei positivas, en 11 casos de poradenitis típica; 4 positivas en 4 enfermos que tuvieron la enfermedad de Nicolas Favre; en 9 testigos, 8 negativas y una dudosa.

DE GREGORIO tiene en 20 poradénicos 20 Frei positivas.

RAVAUT hace 92 Frei en adenitis, y tiene 90 resultados positivos, y 2 negativos en un enfermo, al comienzo de su enfermedad, que después tiene la Frei positiva.

FLANDIN hizo 1170 intradermo reacciones en 400 enfermos. En 179 poradénicos, 173 positivos (96,6 % y 5 negativos (2,9 %), y 1 dudoso (0,4 %). En 83 adenopatías inguinales sin diagnóstico preciso, 25 Frei positivas (30 %), 54 negativas (65 %) y 4 dudosas (5 %). En 98 testigos con chancros blandos, sífilis, lupus, tuvo 93 negativas (94 %), 4 positivas (5,1 %) y 1 dudoso (0,9 %).

PHOTINOS y RELIAS la encuentran positiva 100 % en los casos de poradenitis; en 183 enfermos tomados al azar, positiva en el 10 % y dudosa el 10 %, resultados que explican por la forma inaparente.

ISMAEL FERRER, en el servicio del Prof. PARDO CASTELLO hizo 486 reacciones en 323 pacientes, que divide en 5 grupos:

I) Casos de contralor: 77 negativas, 1 positiva, en un enfermo que considera hiperérgico porque dió reacciones positivas con otros antígenos; II) Adenitis variadas y afecciones venéreas: positivas 0, negativas 22; III) Chancro blando y bubón venéreo: positivas: 0, negativas 34; IV) Linfogranuloma venéreo: 154 positivas y 7 negativas. Concluye admitiendo el valor específico de la reacción de Frei.

HASHIMOTO, KINOSHITA y KOYAMA encuentran la Frei positiva en el 95,9 % de los casos.

CLYNE hizo 104 test en 48 enfermos poradénicos y todos resultaron positivos. En 22 pacientes de otras enfermedades hizo 41 test: en 20 fueron negativos y en 2 la Frei fué positiva: ambos habían tenido adenopatía, 1 hacía 7 meses, el otro 5 años.

RABELLO (Río Janeiro) que ha hecho casi 500 reacciones entre 1930-36, tiene el 95 % de Frei positiva en los bubones. Igual porcentaje tienen Clovis Correa, Tavares Souza, Xavier, Levy Sodre.

BACON en 1935, estudiando la Frei dice que es específica en el 96,7 % de los casos.

De acuerdo con mi experiencia, en adenitis que presentan el edema regional precoz, con el que hago el diagnóstico clínico de poradenitis casi en el cien por ciento de los casos, la Frei es o se hace positiva dentro de los dos o tres meses, salvo casos de anergia prolongada.

Veamos ahora lo observado *en otros procesos cuya etiología poradénica es aceptada.*

A los primeros casos de FREI y ALICE KOPPEL, de JERSILD, siguieron estadísticas más numerosas en las estrecheces rectales.

FLANDIN en 40 estrecheces rectales y rectitis, tuvo 25 positivas (62 %). GATELLIER y WEIS (1934) en 278 reunidas en su trabajo, había el 90 % con Frei positivo.

BENSAUDE y LAMBLING (1935) en 133 casos (87 hombres-46 mujeres) tienen el 90 % con Frei positivo.

PARDO CASTELLO, FERRER, IBARRA y TIAN, en 29 enfermos (18 eran mujeres), tiene en el 90 % Frei positivo.

BACON (1941) (22) publicó una estadística muy completa comprendiendo 396 casos de enfermos con estrecheces inflamatorias del recto, encontrando la Frei positiva en el 100 % (Curth, Grace, Cole, Grossmann, Hill, Hayden, Howard y Strauss, Dalton, Rickets, Bloom, Alley, Cole, De Wolf, Van der Veer) entre 96 y 98 % (Martín y Bacon, Lichstenstein, Sulzberger) entre 80 y 90 % (Rajan, Bensaude y Lambling, Lee y Staley, Sullmann, Panoyer) y Corachen de Madrid, tiene 75 % positivos (3 casos en 4).

Goodman (1936) estudió 20 casos no seleccionados de proctitis o colitis sin estrechez: 7 (30 %) tienen la Frei positiva.

GRACE²⁰ (1943) da las siguientes cifras: Proctitis sin estrechez, 44 casos (86 % Frei positiva); Proctitis con estrechez, 90 casos (96,8 % Frei positiva); Estrechez sin proctitis, 14 casos (50 % positiva). Fístula anal, 37 casos (51 % F. Positiva). Abscesos peri-rectales, 26 casos (46 % F. positiva).

DE GREGORIO^{12bis} en 48 casos de procesos ano-rectales tiene 48 Frei positivas (100 %).

En mi experiencia que comprende unos 50 casos de procesos ano-rectales, he encontrado la Frei negativa en dos casos, uno de ellos en la clínica del Prof. Varela Fuentes. En 1940, tres años antes que GRACE señalé la posibilidad de que abscesos de la margen del ano, fistulizados o no, se vieran en enfermos, con Frei positiva. En 1941 había encontrado la Frei positiva en 8 de 9 (88,8 %), de estos enfermos, sin procesos rectales.

El *síndrome de Hughier*, a localización predominante vulvar, pero que puede y va frecuentemente acompañado de localización rectal, la Frei es positiva casi en el 100 % de los casos.

En los síndromes de *edema peno-escrotales*, diferenciados de los producidos por infecciones estrepto-estafilocócicas, o por reacciones ganglionares por Hodgkin, micosis fungoide, la Frei es positiva.

Veamos ahora algunas de mis observaciones en otros cuadros.

3) EN LA ASOCIACIÓN CON LAS OTRAS ENFERMEDADES VENÉREAS.

Al tratar más arriba las objeciones sobre el valor de la Frei, he comentado y hecho conocer mis observaciones, por lo que considero innecesario volver a insistir sobre ello. Esto me ha permi-

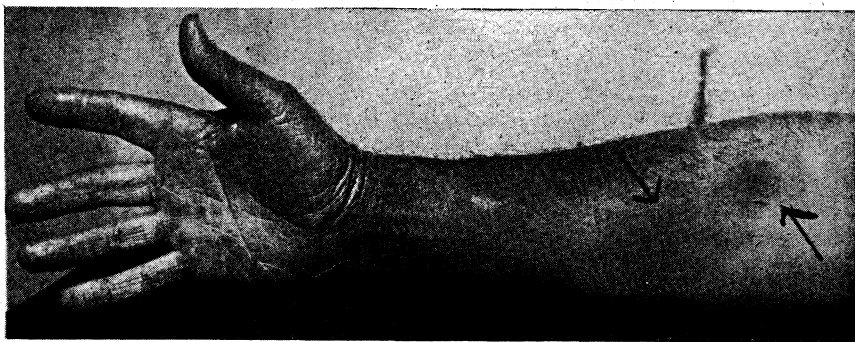


FIG. 15

Enfermo C. Ch. (May, Rovira Burzaco) con I. P. P. y retracción de la aponeurosis palmar. En el antebrazo dos pápulas de Frei positiva.

tido aclarar muchos puntos oscuros de la Uro-Venereología, y especialmente en la asociación con la sífilis.

He aquí otras observaciones. *Las crisis dolorosas de los tabéticos* cuya etiopatogenia es encarada de distintos puntos de vista, sosteniéndose por algunos que la sífilis no es su causa.

En 6 casos de tabéticos con crisis gástricas o dolores fulgurantes, cuyos análisis de sangre y de líquido céfalo-raquídeo son negativos del punto de vista de sífilis en actividad, la Frei fué positiva.

Las mismas consideraciones se hacen sobre la *atrofia óptica*. En tres enfermos la Frei fué positiva.

En 1921, CLOVIS VINCENT (en febrero), MAY (en octubre) señalaron casos de *tabes* evolutivo, O. LEARY (1925) en enfer-

mos sin antecedentes y con investigaciones biológicas de sífilis negativas. Yo había sugerido la posibilidad de que estos enfermos pudieran ser de etiología poradénica. Tres casos (uno de ellos del Dr. Turcio) llevo observados, los tres con Frei positiva.

4) SÍNDROME DE INDURATIO PENIS PLÁSTICA

Fué en diciembre de 1936 que señalé la posible etiología poradénica de este síndrome.

He aquí la estadística personal hasta el 31 de diciembre de 1944.

<i>Países</i>	<i>Nº</i> <i>Casos</i>	<i>Frei</i> <i>positiva</i>	<i>Frei</i> <i>negativa</i>	<i>Frei</i> <i>Dudosa</i>	<i>Frei</i> <i>?</i>
Argentina	18	13 (72 %)	5 (28 %)	—	—
Bolivia	1	—	—	—	1
Chile	3	3	—	—	—
España	40	23 (57,5 %)	12 (30 %)	4 (10 %)	1
Italia	17	8 (47 %)	9 (53 %)	—	—
Japón	2	—	2	—	—
Paraguay	1	1	—	—	—
U. S. A.	2	1	—	—	1
Venezuela	2	2	—	—	—
Uruguay	129	123 (95 %)	6 (5 %)	—	—
TOTALES	215	174 (80,9 %)	34 (15,8 %)	4 (2 %)	3

DE GREGORIO^{22bis} trae la estadística de autores españoles con las siguientes cifras: En 40 casos, 28 (70 %) con Frei positiva y 12 (30 %) con Frei negativa.

SAINZ DE AJA dice: "creo que la I. P. P. es como el síndrome de la antigua estrechez sífilítica del recto, de origen linfogranulomatoso siempre que no se demuestre lo contrario".

5) SÍNDROME ASTLEY COOPER-DUPUYTREN (RETRACCIÓN DE LA APONEUROSIS PALMAR)

POLICARO publicó que la Frei era positiva en un enfermo con induratio penis y retracción de la aponeurosis palmar. Yo publiqué el primer caso de retracción de la aponeurosis palmar sin I.P.P., con Frei positiva, al que siguieron otros. (Fig. 15).

En 26 casos, la Frei fué hecha en 24, con resultado positivo en todos (estadística publicada en el libro de Oro, homenaje al Profesor Lamas, 1943). Hasta el 31 de diciembre de 1944, vi 16

nuevos casos. En 3 no se hizo la Frei o no volvieron para su contralor. En 3 fué negativa, y en 10 fué positiva. En conjunto en 37 casos, 34 (92 %) tuvieron la Frei positiva.

En España se han publicado 2 casos con Frei negativa por Alvarez Sainz de Aja y Alvarez Lovell y Cornejo Mir.

En la Argentina, PIERINI ^{33bis} dijo haber hecho la Frei en 2 casos, con más de 30 años de evolución, siendo en 1 positiva; JACHESKY y CASCO ^{21c} en 1 caso, con dos años de evolución, la Frei fué positiva, con tres antígenos distintos. Cuatro intradermo Frei le habían hecho notando que puede flexionar y extender mejor el dedo.

6) ARTERITIS OBLITERANTE DE LOS MIEMBROS INFERIORES Y OTROS PROCESOS VASCULARES

En 1938 señalamos (J. MAY y H. ARDAO) la posibilidad de que la *arteritis de Leo Buerger* fuera de etiología poradénica lo que nos llevó a realizar la Frei en las arteriopatías (^{28 bis}).

He aquí la estadística personal hasta el 31 de diciembre de 1944.

En 12 *arteritis* diagnosticadas Leo Buerger (7 con flebitis migratoria) 10 (83,3 %) tuvieron Frei positiva.

En 24 *arteritis obliterantes esclerosas*, se hizo la Frei dando positiva en 13 (54 %).

En 10 *arteritis obliterantes en sífilíticos*, la Frei fué positiva en 9 (90 %). Uno de ellos con ulceración del primer dedo (fig. 16) curó en tres meses. En el enfermo que tuvo la primer Frei negativa, una segunda hecha en la clínica del Prof. Varela Fuentes fué positiva.

En 5 *síndromes funcionales de Raynaud*, se hizo la Frei en 4, siendo positiva.

En 4, con *aortitis torácica o abdominal*, la Frei fué positiva en 3; 1 coronaritis con Frei positiva.

Un solo caso de *aneurisma* con Frei positivo.

Una *flebitis* del período secundario de la sífilis, la histología reveló ser una flebitis tipo Leo Buerger, siendo la Frei positiva.

Un solo caso de *aneurisma* con Frei positiva intensa.

En una *infección mixta sífilo-poradénica* por coito anal, el electrocardiograma registró algunas alteraciones que desaparecieron cuando los síntomas de sífilis secundaria aparecieron (observación de Varela Fuentes, May, Duomarco y Canzani).

7) PROCESOS DEL SISTEMA NERVIOSO

Siguiendo las ideas de DAVID y LOHRING, he hecho la Frei en epilépticos.

Epilepsia esencial: enfermos sin antecedentes de sífilis, comenzando en la vecindad de los 20 años o más.

En 7 enfermos, se hizo la Frei en 6, siendo positiva en 5. En



FIG. 16

Antiguo sífilítico con W. negativo y arteritis obliterante bilateral (A)
• Ulceración primer dedo izquierdo. Frei positiva en el antebrazo izquierdo. (B) Estado de la ulceración después de ingerir 63 comprimidos de sulfadiazina de 0,50 e inyecciones de tártaro emético al 1 %. (C) Ulceración curada a los 3 meses, completada la serie de 30 centigr. de T. B. y otra toma de sulfadiazina. (Enfermo presentado por el Prof. Soriano y Dr. Irastorza. Soc. Med. de Montevideo, 7 diciembre 1944).

uno no se hizo por falta de antígeno, pero tenía síntomas oculares positivos de proadenitis.

En 4 sífilíticos con ataques epilépticos teniendo la serología y la punción lumbar negativas, la Frei fué positiva en 3.

En 2 epilepsias (Bravais-Jackson) con antecedentes de sífilis pero negativos sus exámenes, 2 Frei positivas.

He aquí los resultados de la Frei en otros procesos nerviosos, de etiología desconocida y que he buscado porque la proadenitis invade precozmente el sistema nervioso.

Síndrome de Parkinson: en enfermos sin antecedentes de

encefalitis letárgica 4 casos, 2 con Frei positivo (uno de ellos, enfermo sifilítico con exámenes negativos). (28°).

Esclerosis en placas: De 12 casos, 7 (58 %) tuvieron la Frei positiva. El profesor de Clínica Dermosifilopática Dr. J. J. Fernández del Rosario, Argentina, encontró la Frei positiva en dos enfermos, uno de los cuales me envió a Montevideo. En conjunto, de 14, la Frei fué positiva en 9 (64 %).

Esclerosis medular difusa. — 1 caso. (Dr. Turcio), Positiva.

8) PROCESOS OCULARES

Como se ha visto, síndromes de Parinaud, úlceras conjuntivales, pueden ser poradénicas. También se han publicado casos de uveítis, queratitis, hemorragias retinianas, etc.

El Prof. VÁZQUEZ BARRIÈRE ha encontrado que en casos de conjuntivitis primaverales, la Frei puede ser positiva y ha señalado una nueva orientación en la etiología del *queratocono*, con doce casos, todos con Frei positiva, estadística de su primer trabajo (43); estadística ampliada después con Frei positiva en unos, y negativa en otros. También ha encontrado la Frei positiva en irido-ciclitis.

Con VÁZQUEZ BARRIÈRE dimos a conocer (Soc. Arg. de Dermatosifilología 1940), dos síntomas posibles de observar en el ojo de los poradénicos: visibilidad de filetes nerviosos, algunas veces alterados en la parte central de la córnea, y tensiones oculares bajas, en algunos casos hasta 4 y 7 mil. Hg.

No menos interesante es que entre los enfermos que se les ha hecho la Frei por infecciones venéreas, hay varios con glaucoma, habiendo sido la Frei positiva en todos. Continuando esta observación en tres enfermos con glaucoma la Frei ha sido negativa.

Recientemente en otro enfermo he visto que la Frei fué pustulosa y ha sido seguida de una disminución de la tensión ocular, que se mantiene al cabo de dos meses. Con VÁZQUEZ BARRIÈRE habíamos visto (1941) en otro enfermo, sifilítico con glaucoma, que la tensión ocular bajó al hacer la Frei, que fué positiva, pero esa disminución fué menos duradera. Este enfermo tiene ahora (1944) una retracción de la aponeurosis palmar.

9) 'OTOESCLEROSIS

El Dr. Chiarino publicó (9) un trabajo en el que dió a conocer su observación en 15 enfermos, con Frei positiva, estadística ampliada en su tesis a la agregación de otorinolaringología, con el mismo resultado.

Como se ve por esta síntesis no cabe extrañar que en los más distintos cuadros puede resultar la Frei positiva, y ratifica mi concepto de que esta reacción, o mejor dicho, la investigación de la poradenitis, debe hacerse corrientemente en la clínica.

IV) Valor de la intradermo Frei

Han transcurrido ya casi veinte años en los que millares de reacciones Frei se han practicado en el mundo entero por distintos clínicos.

Es un test de los llamados "colectivos", al mismo título que lo son las reacciones a la tuberculina, a la maleína, al Dmelcos. Así como para estas reacciones, una respuesta positiva no significa proceso en actividad, sino infección del organismo, con estado alérgico, una Frei positiva con un antígeno bien contralorado, revela alergia poradénica, con cuadro clínico visible o bien en la forma inaparente.

Puede decirse, que hay un consenso general unánime, en reconocer que se trata de una reacción específica.

Analizaré en primer término las opiniones que oponen reparo a su especificidad.

1) LA FREI EN LOS NIÑOS

En el capítulo "La poradenolinfítis en los niños" expuse las salvedades hechas de DE BLASIO¹¹, porque encontró 8 niños (16 %) con Frei positivos, entre 50 (jóvenes, de 8 a 15 años, y vírgenes entre 10 y 17 años).

La opinión de DE BLASIO suscitó trabajos. En Francia, BABONNEIX, TOURAINE y LAFONT, en 100 niños, encuentran 97 Frei negativas y 3 reacciones pasajeras; y DUREL en 32 niños, 100 % Frei negativas. GAY (España) en 100 niños, 100 % negativas. LOE PING KIANG (Indochina) en 230 niños, entre 6 y 15 años, sin signos de poradenitis, hizo 400 tests, siendo 97,5 % negativos y 2,5 % dudosos. NICOLAU (Rumania) hizo un contralor en

150 niños entre 6 y 10 años, no teniendo ninguna reacción positiva. BONABA, SIMON y PORTILLO (Uruguay), en la Clínica Infantil hicieron la Frei con Lygranum en 50 niños (18 M-32 Varones, de 3 a 14 años), con resultados negativos en todos. ROBINSON (U.S.A.), hizo la Frei en niños, siendo negativa.

Quiere decir pues que la objeción de DE-BLASIO, pierde su aparente valor frente a estas concluyentes estadísticas de contralor coincidentes de clínicos de distintos países.

Yo he explicado la incidencia de Frei positiva en los niños vírgenes, por la posibilidad de que fueran contaminados accidentalmente en medios infectados, como lo he visto en mi actuación como médico legista, para las vulvo-vaginitis gonocócicas. Así explican los casos de niñas infectadas, SONCK (Finlandia); TOME BONA y MARTINEZ (España); J. B. GIL y V. PEREYRA (Uruguay) con manifestaciones diversas, viviendo en promiscuidad con personas infectadas contaminantes.

La forma inaparente podría explicar el 16 % de Frei positivas encontrados por DE BLASIO, en niños sin síntomas clínicos de poradenitis.

2) LA FREI EN LAS PROSTITUTAS

Un trabajo que aún se cita como argumento para poner en duda la especificidad de la Frei, es el de CLEMENT SIMON, BRALEZ y MINCK, quienes encontraron la Frei positiva en mujeres sin antecedentes y sin síntomas que permitieran el diagnóstico de poradenolinfitis. En una primera experimentación encontraron el 10 % de las prostitutas de Saint Lazare con Frei positiva, y en una segunda experimentación encontraron 12 % positivas y 22 % dudosas, por lo que concluyen que por lo menos en un 10 % aproximadamente la Frei es positiva, sin que la enfermedad de Nicolas Favre esté en juego. Esta experimentación por haber sido hecha con antígeno de mono pierde algo de su valor.

Pero aun suponiendo que ese antígeno fuera idéntico al de pus ganglionar, la observación de CLEMENT SIMON y colaboradores, prueba no la *inespecificidad* de la Frei, sino por el contrario, *afirma la especificidad de esta reacción*. Este mismo criterio lo expusieron GOUGEROT, SÉZARY PINARD, FLANDIN cuando CLEMENT SIMON leyó su trabajo.

Lo prueba la experimentación hecha en otros países por dis-

tintos observadores, en el mismo medio, es decir, en mujeres ejerciendo la prostitución. El porcentaje de positivos está en general de acuerdo con el número de casos de poradenitis: no hay que olvidar sin embargo, que una mujer prostituta tiene múltiples contactos por noche.

LACASSAGNE y LEBEUF (Lyon) encuentran en 87 prostitutas 4 Frei positivas, y 8 dudosas, con un hecho que destaca: en 11 prostitutas que actuaban electivamente en una casa especializada ad-hoc en el coito ano-rectal, con actividad en el oficio entre 3 y 18 años, una sola tenía la Frei positiva, sin ningún síntoma clínico de poradenitis, lo que demuestra que la infección por coito ano-rectal, no puede considerarse como la causa de la extensión de la poradenitis como lo pretenden algunos autores.

LACASSAGNE y LEBEUF después de ese estudio, creen que se ha exagerado la frecuencia de las *formas inaparentes* de la poradenitis, diciendo que es una hipótesis no demostrada, la de los *portadores de gérmenes*.

NICOLAU y BANCUI (Rumania) en 60 prostitutas, encontraron 53 Frei negativas y 7 positivas. De estas 7 mujeres, 3 tenían en sus antecedentes adenopatías inguinales supuradas indeterminadas, 3 chancro blando y bubón supurado y 1 chancro blando sin adenopatía.

VERCELLINO (en Turín, medio infectado de poradenitis), en 9 prostitutas tuvo 8 Frei positivas; 5 con linfogranulomatosis típica, una con estrechez rectal, una con estiomeno evolucionando de 55 años, operada tres veces; la 8ª con adenitis 7 años antes. Cree rara la forma latente.

PHOTINOS y RELIAS (Atenas), en 183 prostitutas sin síntomas de poradenolinfítis, encontraron en 20 (10,9 %) la Frei positiva. Infección poradénica latente o desconocida. En España, GAY la encuentra en el 9 %. BEJARANO y GALLEGO CALATAYUD en 49 prostitutas, tienen 15 (30 %) Frei positiva, 4 de ellas con poradenolinfítis y 11 (23 %) aparentemente sanas, admitiendo la infección inaparente. DE GREGORIO (en Zaragoza, medio de mucha poradenitis), obtuvo el 53 % de Frei positivas en las prostitutas. PEYRI y CAMPOS M. (Barcelona) el 15 %. VIGNE y BONNET (Marseille) en 107 prostitutas, encontraron 11 (10,3 %) Frei positivas. En una segunda búsqueda sobre 100 mujeres, encontraron el 8 % con Frei positivo. De las 8, 7 eran prostitutas, a la vez sifilíticas; 3 de ellas indemnes aparentes; 1, amiga de un hombre con Frei positiva; 1, tenía edema de los grandes labios; 1 con ulceraciones anales, adenopatía bilateral característica, rectitis; otras dos, adenopatías típicas; la 8ª tiene su esposo con Frei positiva y adenitis dos años antes, en Marruecos. En Hanoi, en 114 prostitutas sin síntomas de poradenitis, 27 (18,7 %) tenían la Frei positiva. En Finlandia el 31 % de las prostitutas tuvo la Frei positiva.

HASHIMOTO y KOYAMA (Japón) en 3 prostitutas, sin ganglios, encontraron la Frei positiva, y afirman que eran portadoras de germen, porque 20 días después de un coito con una de esas mujeres, un hombre tuvo poradenitis, y porque con antígeno obtenido por raspado vaginal, tuvo Frei positivo.

igual que con el antígeno Frei original. Experiencia idéntica habían hecho RAVAUT y LEVADITI.

GLORIA ALONSO DE MAY obtuvo un 4 % de Frei positivas y 2 % dudosas en mujeres ejerciendo la prostitución, aparentemente sanas.

CORREA DA COSTA y DUEK^{7a} han hecho 1279 reacciones de Frei en prostitutas de Río Janeiro y obtuvieron 530 (41,5 %) positivas, 121 (13 %) dudosas y 578 negativas. El porcentaje más alto se halló en las mujeres prostitutas de más largo tiempo, en las de más bajo meretricio y en las mujeres en época de mayor actividad sexual, entre los 20 y 30 años.

Este porcentaje varía según la epidemiología. Así DE GREGORIO^{12bis} en reciente investigación sobre 221 mujeres tiene solo 15 % de Frei positiva que explica por renovación del elenco femenino, de Zaragoza.

En un trabajo que publicamos (J. MAY y G. ALONSO DE MAY) sostuvimos que lejos de creer que estos resultados disminuyan el valor del test cutáneo, por el contrario lo reafirman. Primero, porque la existencia de *portadores de gérmenes sin infección visible* es un hecho definitivamente incorporado, especialmente en patología venérea. Acabamos de referir la experiencia de HASHIMOTO y KOYAMA, de RAVAUT y LEVADITI. Segundo: ¿Dónde está la fuente de contagio que mantiene en los cuadros nosológicos la poradenolinfitis? Aplicamos para esta enfermedad venérea el mismo criterio que para las otras; la fuente permanente del contagio está en las mujeres que ejercen la prostitución, y se explican los numerosos casos de adenopatías agudas que varían en cifras cada año mayores, especialmente en el trienio 1937-1940 pasando de 12 a 15 casos a 120, 150 al año. Así lo dijimos con la Dra. May.

Nuestro criterio se ve singularmente reforzado con las observaciones de otros autores.

En una observación de SEZARY en que la mujer de uno de sus enfermos de Nicolas Favre, tenía Frei positiva, sin lesiones aparentes; de MARCEL PINARD, de una mujer en período de gestación, con localización rectal, cuyo esposo, indemne de accidentes, tenía Frei positiva. La sugestiva historia de MARGAROT: una mujer con roseola, clínicamente indemne de poradenitis, tiene contacto con cuatro individuos, a quienes sifiliza: en tres de ellos evoluciona, al mismo tiempo, una poradenolinfitis típica; en el 4º, el marido, apareció un chancro mixto sífilo-chancroso. El bubón inguinal de este último parece curar con las inyecciones de Dmelcos, pero poco después toma todos los caracteres de la enfermedad de Nicolas Favre.

CAMINOPETROS relata tres casos de poradenitis aparecidos en indivi-

duos después de contacto con mujeres clínicamente sanas, pero con reacción Frei positiva.

NICOLAU cita el caso de un hombre contaminado por coito ab in ore: la mucosa bucal de la mujer está sana, pero tiene una Frei positiva. Son estos hechos, que abogan en favor del *saprotitismo* del germen de la enfermedad de Nicolas Favre, que armonizan con el concepto de enfermedad inaparente.

Después de este análisis de distintos observadores, la tesis de CLEMENT SIMON y colaboradores, queda reducida a su verdadero valor: errónea posición para la apreciación de un hecho real. Estando las prostitutas entre los que difunden los males venéreos, no debe extrañar que puedan tener la reacción Frei positiva.

3) LA FREI EN LOS NEGROS

Ultimamente, ROBINSON H. y ROBINSON H. Jr.³⁵ reeditan conceptos de duda, porque en los negros del Sur de U. S. A. se encuentra un porcentaje elevado de Frei positiva, en enfermos en cuya anamnesis no aparecen claramente antecedentes de poradenitis, o porque los enfermos están atacados de las otras afecciones venéreas que constituían la triada.

No hay casi trabajo publicado en Norte América sin la Frei hecha en enfermos blancos y negros, que no dé en los negros un porcentaje más elevado de Frei positiva.

GRAY encontró en 473 negros, el 40 % con Frei positivo, el 47 % de las prostitutas negras de St. Louis (U.S.A.) con Frei positiva, y en las prostitutas blancas sólo el 4,4 %. SALENI y CECCALDI encontraron el 43,5 % en Brazaville (África). NELSON (Baltimore), encuentra en los negros un 20 a 25 % de Frei positivas y en las negras un 40 % de Frei positivas.

Pero esto no invalida el valor de la Frei. Como dije más arriba, enfermedad adquirida por contacto sexual, es en las prostitutas que debe encontrarse la fuente principal de contagio. De ahí el porcentaje variable de reacciones de Frei positivas, en prostitutas, con o sin síntomas claros de poradenitis.

Tampoco puede aceptarse la tesis de ROBINSON y GOLDBLAT, de que en los negros estas reacciones de Frei son falsas positivas. Así lo demostró concluyentemente PERYASSU (de Brasil), quien de 14 negros, sólo en 2 encontró la Frei positiva y ambos con

síntomas de poradenitis. En otro grupo de individuos sanos la Frei fué negativa en 100 %, así como en los enfermos poradénicos, fué positiva en el 100 %, por lo que afirma la rigurosa especificidad de la Frei en los negros.

4) LA FREI EN LOS SIFILÍTICOS Y OTRAS ASOCIACIONES MÓRBIDAS

En la etapa de análisis de estas reacciones, fueron señaladas algunas reacciones calificadas contradictorias.

Así el caso de NICOLAS, LEBEUF y ROUGIER³³, de adenitis tuberculosas axilar primero, inguinal después, con ganglio ilíaco, en quien una Frei fué positiva pasajera — (la Frei negativa fué hecha con antígeno simiano).

Los casos de GATE y CHARPY¹⁸, dos enfermos con bubones, en quienes hay reacción Ito - Reenstierna del chancro blando, positiva, y la Frei hecha con dos antígenos, da resultados divergentes e inconstantes, detallando la reacción inflamatoria, poco infiltrada, que no es la pápula típica.

El caso de GATE¹⁹ de un sifilítico secundario, con roseola y ganglio ilíaco con Frei positiva, en el que como el ganglio ilíaco desapareció con el tratamiento antisifilítico GATE considera que la Frei estaba en falla.

Comentando estas reacciones de Frei positivas, LEBEUF las considera contradictorias, porque eran enfermos con adenitis sifilíticas, chancrolosa y tuberculosa.

Que una adenopatía tenga caracteres histológicos de *tuberculosis*, no excluye la posibilidad de que esa localización tuberculosa, haya sido despertada por la infección poradénica, así como hemos visto que una infección poradénica puede ser puesta en actividad por otra reciente infección venérea (biotropismo poradénico blenorragico, biotropismo poradénico sifilítico).

Es lo que ha ocurrido seguramente en los casos de RAMEL, (hombre de 26 años con Frei positiva cuyo material ganglionar dió inoculación positiva de bacilo de Koch al cobayo) de CHEVALLIER; en los casos de poradénicos en cuya sangre SAENZ, PINARD, COSTIL y FIEHRER, encontraron bacilos tuberculosos, y en el de MELCZER y SIPOS, mujer con bubones a izquierda, evolucionando de un año, e inguino ilíaco a derecha, dolorosos, con

Frei y V. Pirquet positivos, en que la inoculación al cobayo lo tuberculiza, a la vez que un antígeno preparado con el pus, da reacciones positivas en dos poradénicos y negativo en controles. MELCZER y SIPOS consideran que la infección era mixta, y la tuberculosis la más antigua.

En uno de mis enfermos, también con adenitis de brotes sucesivos, según información que me fué dada, se observó después el despertar de una tuberculosis.

JADAHSSON cree también que estos casos pueden ser el resultado de la afección poradénica superpuesta sobre tuberculosis latente de los ganglios. Sería un *biotropismo tuberculoso poradénico*.

La asociación con el bacilo de Ducrey puede revelarse exclusivamente en el chancro, como lo señalé, o imprimir al bubón algunos caracteres especiales, presentándose con los síntomas del bubón venéreo en primer término, poradenizándose después, aunque en estos casos se encuentra el edema regional precoz, por mí descrito como revelador de la infección poradénica. (Observaciones personales, y de mi colaborador RIVEIRO). Esta asociación, de acuerdo con la sistematización de la Frei y de la reacción de Ito - Reenstierna por los autores americanos, es más frecuente de lo que se creía.

He aquí algunas estadísticas.

ROBINSON H.³⁸ en 26 enfermos diagnosticados como Ducrey, sólo el 73,7 % obtuvieron la Ito-Reenstierna positiva y el 76,9 % la Frei positiva.

BRANDT y TORPIN⁴ encuentran en 56 enfermos diagnosticados chancros blandos, 14 (26,7 %) con Frei positiva; en 104 casos diagnosticados linfogranuloma venéreo, 16 tienen las intradermo Ito y Frei positivas, y 16 tienen Frei positiva e Ito dudosa. En 118 bubones, 40 tienen Frei positiva, 16 Ito positiva y 57 con ambos test positivos; en 65 ulceraciones, 10 tienen Frei positiva; 8 la Ito positiva y 32 con ambos tests positivos o dudosos.

PHOTINOS y RELIAS encontraron en 17 chancros blandos, 2 con Frei positiva. En 21 mujeres en Hanoi con chancro blando 17 (81 %) tenían la Frei positiva.

KNOTT, EAGLE, ZOBEL y CLARK³⁸ estudiaron el diagnóstico diferencial de linfogranuloma venéreo y del chancro blando por el laboratorio y los tests cutáneos.

En 44 pacientes con chancro blando clínicamente, obtuvieron en 34 (78 %) Ito Reenstierna positiva, y en 2 (4 %) dudosos. En los 44 se hicieron Frei con antígeno humano, y en 17 (39 %) fué positiva y en 2 (4 %) dudosa

y en 31 hicieron Frei con Lygranum con 11 (35 %) positivos y 4 (13 %) negativos. De los 8 pacientes con Ito negativa, 4 dieron Frei positivo por lo que consideran que tenían linfogranuloma venéreo, aunque su aspecto era clínicamente el de chancro blando.

En 31 enfermos diagnosticados por adenitis tuvieron Ito Reenstierna positiva 14 (45 %), dudosas 3 (10 %). Lygranum hecho en 27 dió: positivos 18 (67 %) dudosos 2 (7 %), y la Frei, en 31, dió 26 (84 %) positivos y ninguno dudoso.

BRANDT y TORPIN analizando los hechos observados, admiten tres posibilidades: 1) factores no específicos, que aunque existen no bastan para explicar estos resultados; 2) co-reacciones por una reacción para-alérgica (ver pág. 74), limitada a las infecciones recientes de poca intensidad y de duración temporaria y 3) infecciones en el pasado.

A éstas tres posibilidades debe agregarse la infección mixta — por estrepto bacilo de Ducrey y por adenitis — que seguramente imprime modalidades particulares a la evolución de la infección, como ya lo he observado en la asociación sífilo-poradenitis.

Quedan por analizar las reservas de GATE, NICOLAS, LEBEUF frente a los enfermos sífilíticos que tuvieron una Frei positiva y que GATE no titubeó en calificar falsa positiva.

Véanse las observaciones de otros autores:

En sífilíticos antiguos encontré el 30 % de Frei positivos.

NICOLAS, FAVRE y LEBEUF encontraron la Frei positiva en 60 % de sífilíticos antiguos.

PHOTINOS y RELIAS, de 21 sífilíticos secundarios, encuentran 7 (34 %) con Frei positiva.

GRACE en New York encuentra en 42 % de sífilis reciente la Frei positiva, y porque cree en la especificidad de la reacción, habla de poradenitis inaparente. (20)

SHAFFER, RAKE, GRACE, MCKEE y JONES⁴¹ en 44 enfermos con sífilis, 30 blancos y 14 negros, y en 28 (63,6 %) la Frei fué positiva.

KNOTT, EAGLE, ZOBEL y CLARK²³ en 44 sífilis recientes tuvieron el 22 % de test positivos con Lygranum y el 26 % con antígeno Frei, y en 18 (40 %) la Ito-Reenstierna positiva, por lo que concluyen que estos tests deben ser interpretados con precaución.

La realidad es otra. Todos los autores cuando hablan de la asociación sífilo-poradenitis se refieren al bubón inflamatorio,

que es la forma excepcional de esa asociación. La lectura de los cuadros por mí descriptos, permite el diagnóstico clínico de asociación sífilo-poradénica desde el período de chancro.

Cuando el aspecto del chancro se aparta de la descripción de Ricord; cuando es fagedénico, o doloroso; cuando es acompañado por linfangitis y edema del prepucio, que apareja la fimosis; cuando hay pene en badajo; o balano-postitis; o las diversas variedades de adenopatías; pensamos de inmediato en que existe *la asociación sífilo-poradénica*. Esta asociación repercute sobre la evolución de la sífilis, que a menudo evoluciona entonces como una sífilis maligna precoz. Y además nos obliga a modificar el concepto clásico de la patología general de la sífilis, pues hay síntomas: los pseudo-reumatismos, sinovitis, flebitis, fiebre, alteraciones miocárdicas, que seguramente corresponden a dicha asociación. Es la asociación sífilo poradénica la que produce el mayor porcentaje de estos cuadros, *sin excluir la posibilidad de otras asociaciones*.

Este concepto clínico tiene ya su confirmación. BALIÑA lo ha hecho para el edema residual post-chancro. BALIÑA y NOUSSITOU para la fimosis, por sus estudios en una parafimosis residual, que sobreviene en un sífilítico reciente que se mantuvo en la etapa de fimosis durante varios meses. CARRILLO y FERNÁNDEZ, para la linfangitis troncular y el edema; CACHOUD para el edema y la fimosis; PRATS y su discípulo MORALES JORQUERA para estos cuadros y para chancros gangrenosos con estadísticas coincidentes en más de un 96 %.

DE GREGORIO ^{12bis}, después de resumir los cuadros de la asociación sífilo-poradénica, que he descrito (edema regional precoz que acompaña al chancro, que con tanta frecuencia va seguido de fimosis con linfangitis troncular y pene en saxofón), dice "que ha tenido ocasión de observar algunos enfermos de esta naturaleza que en parte confirman las ideas sustentadas por MAY".

Por tanto no debe extrañar que la Frei sea positiva en un porcentaje, que será variable según la epidemiología venérea de cada país y en cada país siguiendo los cambios observables en la epidemiología como pasa con cualquier otra enfermedad.

5) INFECCIÓN INAPARENTE

Queda la última objeción: la Frei positiva, en personas sin antecedentes venéreos o con antecedentes venéreos pero sin síntomas claros de poradenitis, es decir en personas *aparentemente indemnes de poradenitis*.

Esta objeción que se hizo partiendo del conocimiento de la poradenitis limitada al bubón, fué rápidamente perdiendo su valor. En primer lugar, porque se aprendió que la poradenitis podía quedar limitada a ulceraciones venéreas de evolución rápida, a balano-postitis, a procesos linfáticos sin ganglios, a nódulos cutáneos y sub-cutáneos, en forma de foliculitis, y últimamente se ha sostenido que puede observarse bajo forma de papilomas.

En segundo lugar, porque afirmándose cada vez más la especificidad de la Frei, se vió la frecuencia de la infección poradénica inaparente. Las estadísticas de SHAFFER, RAKE y GRACE ⁴² sobre la Frei en personas que se han expuesto al contagio venéreo, dan las siguientes cifras: en 53 enfermos fué positiva con Lygranum en 29 (55 %); de los cuales solo 18 (34 %) tenían síntomas clínicos de poradenitis.

VIGNE y BONNET en 100 hombres, encontraron el 12 % de Frei positivas, de los cuales 10 tenían antecedentes de enfermedades venéreas: 8 adenopatías con elefantiasis de la verga, otro del prepucio, 2 no tuvieron síntomas clínicos de linfogranulomatosis pero tenían antecedentes venéreos.

VIGNE y BONNET afirman su íntima convicción de la especificidad de la Frei, afirmación de gran valor por que años antes, al encontrar la Frei positiva en prostitutas sin síntomas clínicos de poradenitis, habían puesto en duda su significación.

DE GREGORIO ^{12bis} comentando estas reacciones positivas en enfermos sin lesiones en actividad y sin antecedentes de linfogranulomatosis, dice que "*estas reacciones positivas son rigurosamente específicas y representan un estado de sensibilización frente al germen productor de su infección inaparente*".

La *infección poradénica inaparente* a parte de la prueba de

RAVAUT, LEVADITI, KOYAMA, tiene su confirmación en clínica porque pueden observarse síntomas oculares, pudiendo recurrirse a exámenes complementarios como la proteinemia, la formol-gel reacción, la hemo-reacción de Ravaut, etc. En síntesis, no por ser inaparente deja de ser real.

V) Antígenos de origen animal

1) ANTÍGENO DE CEREBRO DE MONOS

HELLERSTRÖM y WASSEN que habían logrado inocular al mono por vía intracerebral, prepararon un antígeno con el líquido céfalo-raquídeo, con meníngeas o con cerebro de los monos infectados. Después LEVADITI, RAVAUT y CACHERA, continuaron esta investigación con los mismos resultados. Posteriormente en el Instituto Pasteur de París y en numerosas clínicas norteamericanas, se utilizaron antígenos de este origen. Las opiniones vertidas por aquellos que lo han utilizado, comparándolo con los antígenos de origen humano, afirman que sus resultados no son tan exactos, ni tan fieles, por lo que aconsejan no confiar exclusivamente en sus respuestas. Entre éstos está HELLERSTRÖM.

2) ANTÍGENO DE CEREBRO DE RATAS BLANCAS

GRACE y SUSKIND habían logrado realizar con éxito inoculaciones sucesivas del virus poradénico en el cerebro de ratas blancas; preparando en 1936 un antígeno para el diagnóstico, que finalmente standardizaron en 1939.

REIDER y CAÑIZARES ³⁷ publicaron en 1938 un estudio comparativo del valor del antígeno de cerebros de ratas (a. c. r.) con el antígeno humano.

En 87 enfermos poradénicos 86 positivos con a. c. r., siendo el contralor con emulsión de cerebro normal, negativo.

En 116 pacientes con poradenitis y 204 controles, hicieron 398 tests con a. c. r., 398 con emulsión de cerebro normal, y 124 con antígeno humano.

En los enfermos poradénicos dió 90 % positivos, 9 % negativos, y 1 % dudoso con a. c. r., y el contralor dió 93 % negativos, 5 % positivos y 2 % dudosos.

En la comparación con el antígeno humano en 32 tests repetidos obtie-

nen 29 positivos y 3 negativos con a. c. r., y la misma proporción con antígeno humano. En 12 síndromes génito-rectales, 12 positivos con ambos antígenos.

MORRIS y CAÑIZARES (1942) lo utilizaron por vía venosa, en 24 pacientes, dando sólo 11 resultados positivos, por lo que no aconsejan este procedimiento. (32)

ROBINSON y ROBINSON (Jr.), en 701 pacientes tuvieron en 243, resultados positivos con antígeno humano y en éstos, 225 positivos y 18 negativos con a. c. r., es decir 94,8 % de concordancia. En 458 enfermos con Frei negativa con antígeno humano, tuvieron 19 positivos con a. c. r., siendo difícil explicar estos resultados falsos positivos. (33)

STRAUSS cree que el a. c. r. no da reacciones específicas; GRACE dice que no substituye al antígeno pus. BINKLEY y LOVE (1938) en sus experimentos encontraron en poradénicos, la reacción positiva con a. c. r.; pero igual reacción obtuvieron en otros sujetos. La emulsión control de cerebro humano da también resultados positivos en ambos grupos de enfermos, por lo que en la clínica de Cleveland, continúan usando el antígeno Frei preparado con antígeno humano (').

WAWERSIG dice que este antígeno no es satisfactorio, en primer término porque da un 7.5 % de reacciones inespecíficas, y en segundo lugar, la experimentación en individuos normales muestra que el cerebro de rata los sensibiliza. MAHONEY dice también que da reacciones no específicas.

ROBINSON da aun cifras más altas de reacciones inespecíficas, obteniendo en testigos pápulas de 7.5 mm., aunque de acuerdo con una experiencia hecha en 701 pacientes, hay un 94.8 % de concordancia con el antígeno pus.

Actualmente el a. c. r. ha quedado desplazado.

3) EL ANTÍGENO DE EMBRIÓN DE POLLO (YOLK SAC ANTIGEN)

Ya vimos como MIYAGAWA (1935) logró infectar el embrión de pollo, y después, otros investigadores, BURNER, D'AUNOY y HAAM, NAUCK y MALAMOS, hasta que RAKE, MC KEE y SHAFFER (1940) observaron el aumento de concentración del virus, y prepararon un antígeno que se reveló superior al de cerebro de ratón (GRACE, RAKE y SHAFFER), antígeno que se ha standardizado y que se conoce con el nombre de Lygranum.

De acuerdo con las experiencias hechas se aconseja inyectar $\frac{1}{10}$ de c.c. del control que es embrión de pollo y $\frac{1}{10}$ c.c. del Lygranum. Inyección intradérmica. La lectura debe hacerse a las 72 horas. Debe leerse positiva cuando la pápula mide 7×7

milímetros; dudosa, cuando mide entre 5 y 7 milímetros, y negativa cuando no mide 5 milímetros. (STOKES, Clinical Syphology, 1944).

La casa Squibb aconseja la lectura entre las 48 y 72 horas, considerando negativa cuando no hay pápulas o éstas miden menos de 6 mm. de diámetro, positiva cuando la pápula de Lygranum mide más de 6 mm., y el control no da pápula o mide menos de 6 mm. Si Lygranum y control dan pápula de más de 6 mm., considérase prueba no específica para el linfogranuloma (probable hipersensibilidad a la proteína de pollo).

Diversos estudios sobre su valor del punto de vista de su especificidad y de su comparación con antígeno pus, han sido publicados.

He aquí algunos resúmenes:

SULKIN, FLETCHER, HUBER, REH estudiaron (1941) comparativamente los tests con pus humano, con cerebro de ratón y con Lygranum. En 42 pacientes con poradenitis o con historia de infección anterior anotan 40 positivos, 1 dudoso, y 1 negativo con "yolk sac antigen"; 34 positivos, 5 dudosos, y 3 negativos, con cerebro de ratón; 38 positivos, 1 dudoso y 3 negativos con antígeno pus. Consideran negativos con este antígeno los que no miden 5 mm.; en 1 no figura la medida y en 2, son de 3 mm..

VIDELA (1942) ha usado comparativamente el Lygranum con el antígeno-pus humano. En 12 adenitis obtiene el 100 % positivo con Lygranum, y sólo 9 positivas y 1 más, tardía, con el antígeno humano. En 1 caso de síndrome de Jersild, sólo el Lygranum da positivo. En 5 testigos sanos, 5 negativos. Concluye que el Lygranum es más sensible y más precoz.

No todos los autores son de esta opinión.

BEERMANN en 46 tests hechos paralelamente con el antígeno humano encuentra 40 concordancias, 3 concordancias parciales y 3 desacuerdos.

ROBINSON, H. y ROBINSON, H. (Jr.), dan cifras elevadas de eritemas de 0.5 a 1 cms. de diámetro con el contralor, y aun de 3 cms., que no observa en reacciones con el antígeno de pus humano. Citan 10 tests hechos en diez médicos sanos, en 8 de los cuales el eritema medía de 5 a 12 mm.

AXEROLD en un estudio comparativo sobre 59 casos, encuentra acuerdo total en 50. Hay acuerdo parcial en 6 que dan Frei positiva con pus humano y con Lygranum, 5 dudosos, y en 1 dan con Lygranum positivo y con pus humano dudoso. Hay 3 desacuerdos; 2 Frei tests dudosos, con Lygranum, negativo; 1 Frei test negativo, con Lygranum dudoso.

AXEROLD ha hecho 150 controles, y dice en desacuerdo con ROBINSON, que las reacciones positivas no específicas con el control del embrión de pollo sólo ocurren en un pequeño porcentaje de casos.

SHAFFER, RAKE y GRACE en 42 reacciones comparadas, encuentran 40 positivas, y 1 dudosa con Lygranum y 38 positivas y 1 dudosa con antígeno-pus.

COMBES, CAÑIZARES y MORRIS ⁷, en 89 casos de poradenitis que tenían Frei positiva con antígeno-pus, 87 tenían positivo con Lygranum y 82 con antígeno de cerebro de ratón. En 261 casos no sospechados de poradenitis, tienen 15 (6 %), dudosos con Lygranum.

KNOTT, BERNSTEIN, EAGLE, ZOBEL y CLARK ²³ en 44 casos de sífilis recientes tuvieron el 22 % de los tests positivos con Lygranum, y el 26 % con antígeno Frei, por lo que creen que estos tests deben ser interpretados con precaución. Ya hemos dicho que estos tests positivos, pueden corresponder a cuadros clínicos de la asociación sífilo-poradénica que he descrito, con un porcentaje de infección poradénica inaparente.

CURTH ⁸ lo utilizó en 69 pacientes con diagnóstico de linfogranuloma venéreo (20 con lesiones de la primera etapa, 24 con lesiones de larga evolución y 25 en faz inactiva, con historia clara de poradenitis); 67 tuvieron positiva con Lygranum y 11 dieron reacción al control. Los dos que tuvieron negativa, ambos con bubones, dieron positiva con antígeno-pus, por lo que las considera falsas negativas.

En 90 controles, con Frei negativa con pus humano, tuvo 22 positivas con el antígeno de embrión de pollo, que considera falsos positivos en elevado porcentaje.

En conclusión: hubo concordancia en el 85 % de los casos, y si se descuentan los 11 que dieron reacción con el control, quedará reducida a 78 %.

El "yolk sac antigen" es por ahora la mejor preparación para el test Frei, pero la exactitud de las reacciones positivas con este antígeno puede ser seriamente discutible, según autores estadounidenses como acaba de verse.

En distintas oportunidades he podido hacer, aunque con un número limitado de casos, el ensayo comparativo del antígeno-pus con el Lygranum, puesto a mi disposición por el representante de la casa Squibb.

No he encontrado falsos positivos: el contralor de los 50 casos en la clínica del Prof. Bonaba, en niños vírgenes, es demostrativo.

En 105 reacciones hechas en la clínica médica del Prof. Varela Fuentes y en el Instituto de Neurología, en 105 enfermos, dió positiva en 25 (todos menos uno, eran enfermos con antecedentes venéreos), y en 8 las reacciones eran dudosas. En dos casos la reacción fué negativa con un antígeno pus y con Lygranum positiva.

En la comparación mantengo mi criterio ya dado a conocer: El porcentaje de positivos obtenidos en enfermos poradénicos está por debajo del que en los mismos enfermos se obtiene con un buen antígeno-pus. Ultimamente hice dos pruebas: en 1 enferma con queratocono, la Frei con “yolk sac antigen” fué negativa, con antígeno del Instituto Nacional de Higiene fué dudosa, desapareciendo al 5º día.

La otra prueba fué en un enfermo con arteritis; con 0,1 y 0,2 c.c. de antígeno pus, dió reacciones como un garbanzo y como una almendra respectivamente (fig. 17): en cambio utilizando yolk-sac antigen, con 0,1 no dió reacción alguna, con 0,2 una pequeña pápula de tres milímetros y dió solo con 0,3 reacción que no midió cinco milímetros.

No se han publicado casos de sensibilización al control antígeno, ventaja innegable sobre otros antígenos animales, aunque como dijimos hay un cierto porcentaje de reacciones simultáneas al antígeno y al control.

En conclusión, creo que es un antígeno utilizable que debe ser

usado por el clínico, recordando que da un porcentaje de positivos menor (entre un 10 y un 20 % según los autores) que el de un buen antígeno-pus, en casos de poradenitis indiscutible.

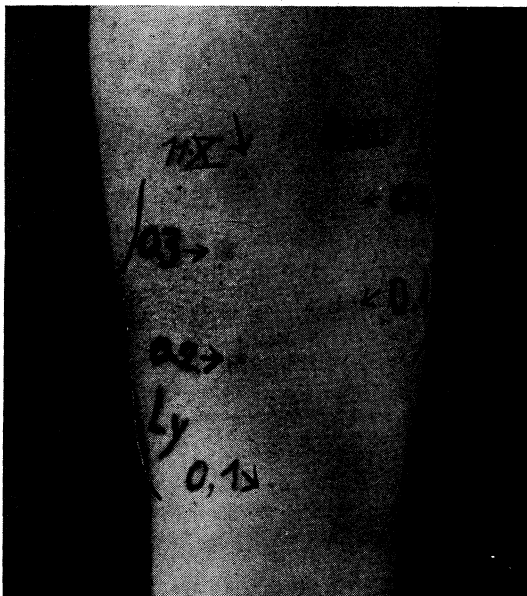


FIG. 17

Antebrazo D del enfermo P. permite comparar la desigual reacción con $\frac{1}{10}$ y $\frac{2}{10}$ de antígeno pus, hechas el 6 de diciembre. Del lado externo se hicieron tres reacciones con yolk sac antigen con 0.1, 0.2 y 0.3. Con 0.1 no hubo ninguna reacción con 0.3 dió una papula que debía leerse negativa, no medía cinco milímetros.

Sumario

Desde que se inició el brote epidémico de poradenitis hace ya diez años y que aun hoy persiste, he podido hacer una práctica intensiva de esta reacción, con antígeno pus, de bubón poradénico.

Frente a un enfermo con *adenitis* que presentaba los caracteres generales señalados por los autores, y el *edema regional precoz* por mí descrito, llegaba al diagnóstico clínico de bubón poradénico, y luego buscaba la confirmación en la intradermo Frei que resultaba positiva. Esta observación reiterada centenas de veces, que tuvo después otro apoyo en el *examen ocular*, fué madurando el concepto de especificidad de la Frei; otro tanto ocurrió frente a los cuadros clínicos de las asociaciones mórbidas, o a chancros diagnosticados poradénicos, o a linfangitis genitales, en las que veía *evolucionar la alergia*, ya que a una Frei negativa sucedía una dudosa, para hacerse más tarde positiva.

Así llegué al concepto que tengo sobre *la especificidad* en la intradermo Frei positiva, cuando se utiliza un antígeno humano bien contralorado, convencimiento que fué elaborándose lentamente en mi espíritu.

La reacción de Frei positiva denuncia que estamos frente a un organismo que ha sido invadido por el virus poradénico: el clínico deberá resolver si la etiología del proceso que observa puede o no atribuirse a dicho virus.

De un trabajo de LEBEUF quien sostiene “que sin tener una especificidad absoluta la intradermo Frei tiene un gran valor diagnóstico”, sacamos estos párrafos:

“Frei, Hellerström, Wassen, Ravaut y sus colaboradores, Gougerot, Sézary, Schulmann, Pautrier y Weis, Lepinay y Grevin, Nicolau y Banciu, Vigne y Bonet, May y Alonso de May, Hashimoto, Kinoshita y Koyama, De Wolf y Cleve, Quiroga y Jachesky, etc., son partidarios de la especificidad absoluta de la reacción de Frei”.

“En España, donde la reacción de Frei ha sido muy estudiada, Gay Prieto, De Gregorio, Campos Martín, Gallego, Bejarano, Sainz de Aja, etc., garanten también la especificidad”.

A los nombres franceses agregaremos el de TZANCK, quien sintetizando su opinión dice “la reacción de Frei nos aparece como una reacción del más alto valor, cuando se dispone de antígenos convenientes”.

FLANDIN dice que después de una primera etapa de dudas, que no hay ningún test que tenga un margen de error más restringido, en el grupo de los mejores métodos de exploración biológica de que disponemos.

También en Italia, BIZZOZERO de Turín y sus discípulos MIDANA, FRANCHI, VERCELLINO, aportaron pruebas de esa especificidad; CERUTTI y PAVANATI de Padua, afirman el carácter específico. KLEEBOERG, en Alemania, afirma su especificidad.

En Norte América lo afirman categóricamente PAULSON, GRACE, BERCOVITZ, KORNBLITH, BRANDT, para quien el hecho de que en personas normales la Frei sea positiva, no anula su valor. STRAUSS la compara a la tuberculina, que puede ser negativa en tuberculosos, y positiva sin que la tuberculosis se compruebe ni aún en la autopsia. Así ocurre con la Frei, que puede ser positiva sin síntomas clínicos ni de autopsia que evidencie enfermedad en actividad, pero no por eso menos específica. SULZBERGER en su obra "Dermatologic Allergy" sintetiza el juicio: es altamente específica.

Lo afirman categóricamente PHOTINOS en Grecia, PERYASSU en Brasil, QUIROGA y JACHESKY en Argentina, FERRER en Cuba, URIBE en Venezuela, YAMAMOTO en Japón, quien al sostener su especificidad, no le da absoluto valor para el diagnóstico de bubones, dándole importancia a la clínica, pues la Frei puede ser negativa.

Para terminar diré mi concepto concordante con BIZZOZERO, MIDANA, CERRUTI y PAVANATTI, que *cuando una reacción de Frei es netamente positiva, el individuo sufre o ha sufrido en el pasado de poradenitis, y con RAVAUT que de las reacciones que utilizamos en la clínica, la Frei nos parece una de las más seguras por su pureza, por su especificidad y por su significación, que si merece un reproche es el de pecar más bien por falta que por exceso.*

NOTA. — Dejo expresa constancia de mi reconocimiento a los colegas que me envían enfermos de los más variados cuadros, a mi Clínica Dermosifilopática del Hospital Maciel, lo que me ha permitido aportar estas observaciones. Conste mi agradecimiento a la Sección fototécnica de la Facultad de Medicina por su colaboración para el material gráfico.

BIBLIOGRAFÍA

La bibliografía que comprende más de dos mil fichas no puede ser incorporada totalmente en este trabajo, remito a los trabajos citados en la bibliografía de:

- MAY (J.) — La poradenolinfitis, edit. "El Siglo Ilustrado". Montevideo. 1940.
- 1) AXELROD (S. J.). — Diagnosis of L. V.; Am. Journ. Syph. 26, 474, 1942.
 - 2) BACON (H. E.). — Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ano, recto y colon sigmoideo. Edic. Española, 1942.
 - 3) BIZZOZERO (E.). — Sulla reazione di Frei nella poradenite inguinale. Ressegna clinico-scientifica. Int. Bioch Ital. N° 12, 1938.
 - 4) BRANDT (R.) y TORPIN (R.). — Dependability of the skin test in the diagnosis of L. V. and chancroid. Amer. Journ. of Syph. 24, 632, 1940.
 - 5) BINKLEY (G. W.), LOVE (W. R.). — Mouse brain antigen. Arch. Dermat. and Syph. 38, 383, 1938.
 - 6) CERUTTI (P.) y PAVANATI. — Linfogramulomatosis inguinale benigna. Ed. Minerva Médica, 1933.
 - 7) COMBES (F. C.), CAÑIZARES (O.) y MORRIS (G.). — Frei test evaluation of chick embryo antigen (Lygranum). Arch. of Dermat. 46, 264, 1942.
 - 7a) CORREA DA COSTA (L.) y DUEK (E.). — Hora Médica (pág. 22). Volumen VIII. Stbre. 1944.
 - 8) CURTH (H. O.). — Evaluation of yolk sac antigen for Frei test. — Am. J. of Syph. 27, 47, 1943.
 - 9) CHIARINO. — Hacia una nueva orientación en la etiopatogenia de la otosclerosis. Rev. Argent. de Dermat. Tomo XXVI, 1942.
 - 10) CHEVALIER y BERNARD. — Les adenopathies inguinales. Ed. F. Alcan. 1932.
 - 11) DE BLASIO (R.). — Sur l'especificité de la reaction de Frei. Bull. Soc. Dermat., 3, 344, 1936.
 - 12) DE GREGORIO (E.). — Aportaciones al estudio de la L. inguinal. Actas Dermosif., 32, 447 y 548, 1940-1941.
 - 12bis) DE GREGORIO. — Linfogramulomatosis inguinal subaguda. Ed. E. Berdejo. Zaragoza, 1944.
 - 13) DUREL (P.) y DREYFUS (B.). — Influence de la quantité d'antigène injecté sur les reponses a la réaction de Frei. Bull. Soc. Dermat., 44, 1034, 1937.
 - 14) EATON (M. D.), MARTIN (W. P.) y BECK (M. D.). — The antigenic relationship of the virus of meningo-pneumonitis and L. V. Am. J. of Syph. 528, 26, 1942.
 - 14bis) FLETCHER (P. F.), GIBSON (O. J.) y SULKIN (S. E.). — Sulfathiazole in the treatment of gonorrhoea in women. J. A. M. A. 1941, 117, 1769.
 - 15) FRANCHI (F.). — Sull'allergia nella poradenite inguinale. Giornale Ital. di dermat. e sif. 79, 871, 1938.
 - 16) FREI (W.). — Eine neue Hautreaktion bei u Lymphogranuloma inguinale. Klin. Wschr., 1925, 2145.
 - 17) GRACE (A. W.). — Lymphogranuloma venereum. Bull. New York. Ac. Med., 17, 627, 1941.
 - 18) GATE (J.) et CHARPY (J.). — Bubon chancrilleux gueri par le Dmelcos, avec reaction W. paradoxale, et reaction Frei positive. Bull. Soc. Franc. Dermat 39, 49, 363, 1933.
 - 19) GATE. — In discus. Ver 18
 - 20) GRACE (A. W.). — Ano rectal L. V. J. A. M. A. 122, 74, 1943.
 - 21) HELLERSTROM (S.). — In Rev. F. de Dermat. 173, 1937.
 - 21 bis) HELLERSTROM (S.) y FAVRE. — Revue d'hygiene, 1940.
 - 21c) JACHESKY y COSCO. — Retracción palmar y Frei positiva. Rev. Arg. de Dermat. (158), 1943.
 - 22) KITCHEVATZ (M. L.). — L'allergie glandulaire dans les adenopathies inguinales du type de la maladie de Nicolas-Favre. Bull. Soc. F. de dermat. 38, 1172, 1931.
 - 22 bis) KITCHEVATZ (M. L.). — Une méthode de recherche de l'allergie par injections intraglandulaires. Bull. Soc. F. de Derma. 38, 1166, 1931.
 - 23) KORNBILITH (B. A.). — Chancroid L. V. (Healed). Arch. of Dermat. 44, 727, 1941.
 - 23) KNOTT (L. W.), BERNSTEIN, EAGLE, ZOBEL Y CLARCK. — The differential diagnosis of L. V. and chancroid by Laboratory and Skin test. A. J. of Syph. 27, 657, 1943.
 - 25) LYMPHOGRANULOMA Venereum (Monografía). Lab. Squibb. 1943.
 - 25 bis) MAY (J.). — La poradenolinfitis. Edit. "El siglo ilustrado", Montevideo, 1940.
 - 26) MAY (J.). — La poradenolinfitis, Edit. "El siglo ilustrado", Montevideo, 1943.

- 27) MAY (J.). — Conferencias sobre patología general de la sífilis, en el Curso de Patología Quirúrgica del Prof. J. C. del Campo. Año 1944. (En public.).
 - 28) MAY (J.). — Fagedenismo gangrenoso, cavernitis, induratio penis plástica. Act. Dermosif. Vol. XXXV, 1944, 45.
 - 28 bis) MAY. — La intradermo reacción de Frei en las arteriografías obliterantes de los miembros inferiores. Rev. Arg. de Cardiología (207), 1943.
 - 28c) MAY. — ¿Puede la poradenolinfitis o linfo granuloma venéreo ser factor etiológico del síndrome de Parkinson? Rev. Arg. de Dermat. (2ª pte.), 1944.
 - 29) MELCZER y DOSA. — On so called late forms of the virus of lympho-granuloma. Journ. of Derm. 146, 1944.
 - 30) MIDANA. — La malattia di Nicolas e Favre. Riunione Soc. Ital. Dermat., 1939.
 - 31) MORALES JORQUERA. — El diagnóstico precoz de la asociación sífilo-poradénitis. Tesis de Doctorado. Santiago de Chile, 1943.
 - 32) MORRIS y CAÑIZARES. — Chick embr. antigen. Arch. of Dermat. 45, 953, 1943.
 - 33) NICOLAS (J.), LEBEUF (F.) y ROUGIER (J.). — Adenitis tuberculeuses avec réaction de Frei passagèrement positive. Bull. Soc. Franc. Derm. 39, 737, 1932.
 - 33 bis) PIERINI. — Rev. Arg. de Dermatosifilogía (159), 1943.
 - 34) PRATS (F.). — A propósito de algunos aspectos de la asociación sífilo-poradenolinfitis. An. Brasil. de Dermat. 1943.
 - 35) ROBINSON (H. M.) y ROBINSON (H. M.) Jr. — Comparison of Frei antigen. Arch. of Dermat. 45, 112, 1942.
 - 36) ROBINSON (H. M.). — Analysis of intracutaneous test in 309 patients for L. V. and chancroid. An. Am. J. of Syph. 390, 1940.
 - 37) REIDER (R. R.) y CAÑIZARES (O.). — Evaluation of the Frei test with mouse brain antigen. Arch. Dermat. Syph. 38, 930, 1938.
 - 38) RAKE (G.) y JONES (H.). — Edic. Factor associated with agent of by L. V. Proc. of th Soc. For Exp. Biol. And. Med. 53, 86, 1943.
 - 39) SULZBERGER (M.). — Dermatologic allergy. E3. 1940.
 - 40) SMITH (L. W.). — Histological study of the Frei reaction papule. Arch. Dermat. 41, 120, 1940.
 - 41) SHAFFER (M. F.), RAKE (G.), GRACE (A. W. McKEE (M.) and JONES (H. P.). — L. V. intercurrent with other venereal diseases. Amer. J. of Syph. 25, 699, 1941.
 - 42) SHAFFER (M. F.), RAKE (G.) y GRACE (A. W.). — Yolk sac antigen in the diagnosis of L. V. A. J. Syphr. Gonoc. and Ven. Dis. 26, 271, 1942.
 - 43) VAZQUEZ BARRIERE (A.). — Nota preliminar sobre una nueva orientación en la etiología y patogenia del queratocono. Soc. Argent. de Of. Octubre de 1940.
 - 44) VIDELA. — Lecciones de patología infecciosa (IIª serie) (27), 1940.
 - 45) WISE y SULZBERGER in Cerrutti y Pavanati.
-

Estado actual de nuestros conocimientos sobre la alergia producida por los bacilos de Koch muertos y vivos

A. Saenz

I) Antecedentes experimentales sobre la alergia producida por los gérmenes muertos

La gran actualidad que ha recobrado el estudio de los bacilos tuberculosos muertos, encuentra fácilmente su explicación en los resultados experimentales obtenidos, debido a la intervención de una nueva técnica de laboratorio consistente en el tratamiento de los bacilos por el aceite de vaselina. La introducción de este excipiente aceitoso ha abierto la vía a perspectivas experimentales completamente inesperadas.

Basados en hechos hoy día indiscutibles, sus posibilidades experimentales son tales, que desde ya ha mostrado la inconsistencia de dos nociones, que desde hacía muchos años se las consideraba como definitivamente adquiridas.

En efecto, si a raíz de las investigaciones de BOQUET y NEGRE, de PETROFF y STEWART, de BRANCH y CUFF, CRAWFORD y otros autores, se aceptaba que los bacilos muertos, eran capaces

de sensibilizar al cobayo a la tuberculina; sin embargo también se sabía que las reacciones alérgicas así obtenidas, se caracterizaban, además de ser *irregulares y fluctuantes*, sobre todo, porque jamás lograban alcanzar el mismo grado de intensidad de las reacciones provocadas por los bacilos vivos y virulentos.

La otra noción, no menos clásica, resultaba sobre todo de los trabajos de STRAUS y GAMALEIA.

En 1891, estos autores habían en efecto demostrado que el carácter fundamental de las lesiones producidas por los bacilos muertos, estribaba, precisamente en su acción *estrictamente local*, con ausencia completa de generalizaciones a distancia, en contraposición a lo que sucede con las *lesiones* provocadas por bacilos tuberculosos vivos y virulentos. Ahora bien, ninguna de estas dos nociones, que durante mucho tiempo tuvieron fuerza de ley, pueden mantenerse en la actualidad.

En lo que a la primera se refiere, alergia débil y fluctuante provocada por los bacilos muertos, la opinión empezó a evolucionar desde el día en que a COULAUD¹⁵ en 1934, se le *ocurrió incorporar* a la parafina en ebullición, bacilos tuberculosos muertos, y de inyectar a los animales de laboratorio tal mezcla, previamente enfriada a 70°. COULAUD, quedó entonces sorprendido por la intensidad del estado alérgico, provocado con este procedimiento.

Algunos meses más tarde, *en 1935* nosotros⁷⁴ tuvimos la idea de emplear el aceite de vaselina, obteniendo tanto en el *conejo, como en el cobayo, reacciones alérgicas de intensidad realmente extraordinaria.*

El interés y la simplicidad de esta nueva técnica, fué de inmediato confirmada por los trabajos de RIST⁷⁵ y la de los autores americanos FREUND, CASALS y HOSMER²⁶, ya que tratándose de una sustancia líquida a la temperatura ordinaria, el aceite de vaselina, ofrecía además sobre la parafina, sustancia sólida, la indiscutible ventaja de no necesitar ninguna manipulación previa, a la inoculación de los animales en experiencia.

La segunda noción clásica, ausencia de lesiones metastásicas, consecutiva a la inyección de bacilos tuberculosos muertos, podía ya ponerse en duda sobre todo, después de las antiguas experiencias de KORN, TOBLER, MOELLER y L. RABINOWITSCH, que habían puesto en evidencia que los bacilos vivos ácido resistentes saprofitos, envueltos en excipientes grasos, tales como la manteca o el aceite de oliva, originaban lesiones a distancia alejadas del punto de inoculación, contrastando con las lesiones producidas por los mismos gérmenes en emulsión acuosa, que jamás se generalizaban.

Pero en esta época, tales experiencias no despertaron el menor interés.

En el mismo sentido en 1928, pasaron también inadvertidos los trabajos de BEZANCON y PHILIBERT, que habían observado un aumento en los efectos patógenos de los saprofitos ácido resistentes, consecutivo a la incorporación de manteca a la emulsión bacilar.

En realidad no es sino después de las experiencias de THOMPSON²¹⁴ y las de HAGAN y LEVINE²¹⁵ en 1932, que se prestó la atención debida a un hecho completamente inesperado: a la aparición de lesiones muy alejadas del punto de inoculación, consecutivas a la inyección de bacilos tuberculosos muertos; lesiones a predominancia pulmonar, como resultado de la migración de la suspensión bacilar aceitosa, desde el muslo del cobayo, al pulmón.

Ahora bien, hechos más singulares aún, hemos podido poner en evidencia. Empleando otro animal de experimentación, el conejo, y como vía de inoculación, la intratesticular, y utilizando bacilos tuberculosos muertos, de origen bovino, envueltos en aceite, conseguimos determinar en este animal una verdadera enfermedad metastásica, que, al igual que las lesiones pulmonares así realizadas, se asemeja a las producidas por los bacilos tuberculosos bovinos. La muerte sobreviene con gran frecuencia en estos casos en el primer día, que siguen a la inoculación de los bacilos hervidos.

Así pues gracias a la nueva experiencia de HAYDON, las dos nociones, relativa una, a la importancia de los bacilos muertos de conferir al cobayo, una *alergia comparada* a la que confieren los bacilos vivos y virulentos, y la otra basada en la *inoculación intratesticular* para provocar lesiones metastásicas a distancia, quedan definitivamente descartadas.

Tal es brevemente el resultado obtenido por el estudio de los bacilos muertos en emulsión de vaselina. En nuestra exposición trataremos de:

- A) Caracteres de la enfermedad conferidas por los bacilos muertos.
- B) Lesiones a distancia de carácter experimental, que la inoculación de bacilos muertos, determina en el conejo.
- C) Repercusión de la "adición" de la "adolorada del aceite de vaselina" a las "emulsiones aceitosas".

A) CARACTERES DE LA ENFERMEDAD PRODUCIDAS POR LOS BACILOS TUBERCULOSOS MUERTOS

Se toman vellos de bacilos tuberculosos de origen humano o bovino, y se los someten a hervores en el

medio sintético de SAUTON. Se matan por el calor a 120° y se suprime el líquido de cultivo por filtración a través de papel char-din y una vez abundantemente lavados en agua destilada, los bacilos son secados durante varios días, en la estufa antes de ser finamente pulverizados.

La suspensión bacilar aceitosa se prepara en un pequeño mortero, que contiene 10 centigramos de bacilos secos y pulveri-

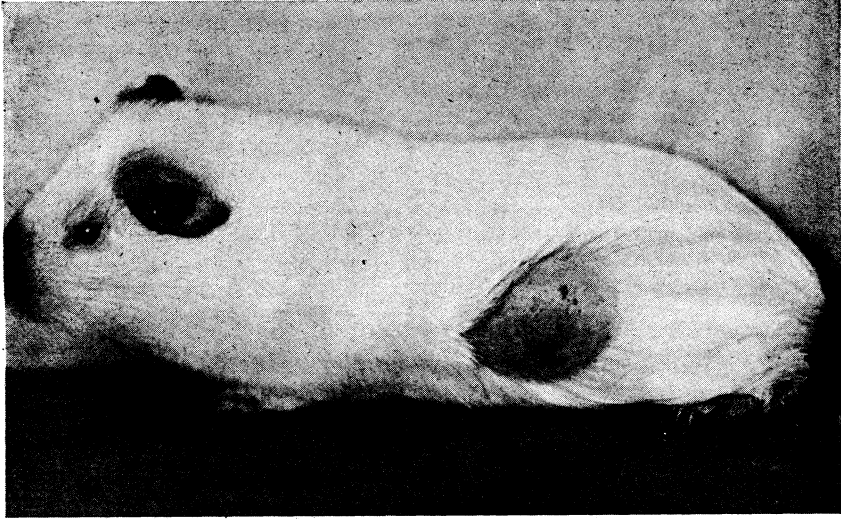


FIG. 1

Reacción alérgica de tipo hemorrágico necrótico obtenida a los 13 días de la inoculación subcutánea de bacilos muertos envueltos en aceite de vaselina.

zados, vertiendo con una pipeta, gota a gota, 10 cm.³ de aceite de vaselina esterilizado, que son constante y enérgicamente agitados, durante todo el tiempo que dura la operación, volviéndose de nuevo a agitar la mezcla, en el momento preciso de practicarse la inoculación a los animales de experiencia. Los cobayos son inoculados en la masa intramuscular del muslo, con 1 cm.³ de la suspensión bacilar aceitosa, es decir, que reciben un centigramo de bacilos muertos, dosis óptima para obtener los resultados deseados, así como lo han verificado repetidamente nuestras experiencias.

Para poder apreciar de manera rigurosa los resultados obtenidos, un lote de cobayos testigos reciben igual dosis de bacilos muertos, simplemente emulsionados en suero fisiológico.

Bien entendido, y de una vez por todas, conviene recordar que la inyección de aceite de vaselina, es incapaz por sí sola, sin previa incorporación de la masa bacilar, de provocar la más mínima modificación de la sensibilidad tuberculínica.

La alergia provocada por nuestras inyecciones aceitosas en el cobayo, fué buscada por intradermorreacciones periódicas, prac-



FIG. 1

Reacción alérgica de tipo hemorrágico obtenida a los 23 días de la inoculación intramuscular de bacilos muertos envueltos en aceite de vaselina.

ticadas con diluciones decrecientes de tuberculina bruta del Instituto Pasteur; se caracteriza por una precocidad, por una intensidad y por una duración realmente extraordinarias.

A los seis días de inoculados los cobayos, responden a la tuberculina, con una pápula edematosa, de color rojo vivo, cuyas dimensiones alcanzan de 20 a 25 milímetros de diámetro; a partir de los 14 a los 20 días, la reacción se hace hemorrágica o necrótica, aumentando aun de volumen y de intensidad. Después de los 30 días la hiperalergia adquiere el máximo de su intensidad reaccionando los cobayos necróticamente, con diluciones debilísimas de tuberculina, y después de los 80, la alergia se estabiliza, permaneciendo en platillo conservando la misma intensidad, por lo menos durante un período que dura más de un año. (figuras 1 y 2)

Si se traza la curva de la alergia teniendo en cuenta la dosis mínima

reaccional de tuberculina, se comprueba la hipersensibilidad que aumenta rápidamente del sexto a los 15 días, pero ésta no alcanza el máximo de su intensidad hasta los 30 días. La dosis mínima activa de tuberculina baja de 10 miligramos a 0.1 miligramo, en el período inicial que termina alrededor de los 15 días, luego pasa de 0,1 miligramo de tuberculina a 0,001 miligramo de la tercera semana a los 80 días, manteniéndose invariable durante largos meses. A partir recién de los 12 meses, la hipersensibilidad tuberculínica en



FIG. 3

Reacción alérgica equimótica en el cobayo, observada a los 23 días de la inoculación intrapulmonar de bacilos muertos envueltos en aceite de vaselina.

los cobayos inoculados con bacilos muertos aceitosos recién empieza a disminuir lenta y bastante regularmente. Este período coincide con la desaparición y curación de las lesiones metastáticas pulmonares, que son mucho menos pronunciadas en los cobayos autopsiados en este momento, que aquellas encontradas en los primeros meses que siguen a la inoculación.

Injectando la emulsión bacilar aceitosa por vía intra-testicular o pulmonar, las reacciones tuberculínicas provocadas en el cobayo se muestran aun más intensas y precoces⁷⁵, y por sus grandes dimensiones (40 a 45 milímetros de diámetro) y por su aspecto francamente hemorrágico se asemejan a la reacción observada en el fenómeno de alergia hemorrágica (pág. 62) de

SANARELLI - SHWARTZMAN. (Figuras 3 y 4; vía testicular y pulmonar).

Más aún, los cobayos preparados con aceite de vaselina, probados con una dilución correspondiente a 1/200.000 a 1/300.000 de miligramo de tuberculina, responden con una reacción papulosa, cuyo centro es francamente necrótico, mientras que en la tuberculosis experimental del cobayo, producida por



FIG 4

Reacción alérgica de grandes dimensiones, obtenida en el cobayo por inoculación intratesticular de bacilos muertos envueltos en aceite de vaselina. Por su aspecto y dimensiones, estas reacciones recuerdan el fenómeno de alergia hemorrágica de **Sanarelli - Shwartzman**.

bacilos vivos y virulentos, muy raramente se obtienen reacciones tuberculínicas positivas, cuando se emplean concentraciones de tuberculina menores de 1/100.000 de miligramo. Luego pues, la hiper-alergia obtenida con los bacilos muertos aceitosos, se muestra más intensa, que la provocada con bacilos tuberculosos vivos y virulentos.

Por otra parte, la hiper-alergia conferida por los bacilos muertos, envueltos en aceite de vaselina queda también demostrada por el simple hecho de que hayamos logrado sensibilizar al cobayo a la tuberculina, empleando diluciones bacilares aceitosas, extremadamente pequeñas correspondientes a

1/100 de miligramo de bacilos, mientras que a esta dosis las soluciones acuosas de bacilos muertos, jamás son sensibilizantes.

Naturalmente que estos resultados contrastaron con los obtenidos en los cobayos testigos, inoculados con bacilos muertos, suspendidos en suero fisiológico, cobayos cuya sensibilidad tu-

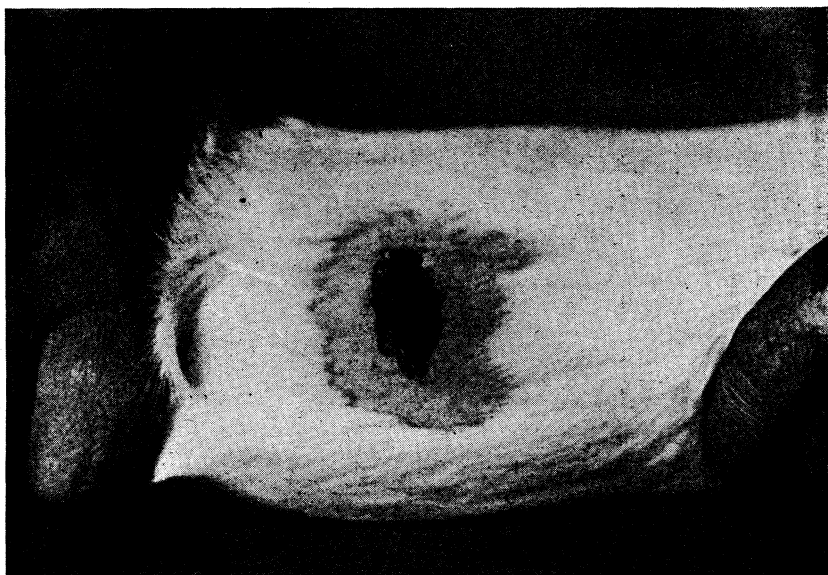


FIG. 5

Fenómeno de Koch obtenido por inoculación intradérmica de bacilos muertos (suspendidos en suero fisiológico) en un cobayo preparado por inoculación, efectuada 30 días antes, de bacilos muertos envueltos en aceite de vaselina. Fotografía tomada a los 4 días de comenzar la reacción alérgica. Obsérvese la escara formada.

berculínica permaneció negativa durante todo el tiempo que duraron las experiencias precedentes.

Habiendo sido establecidas de manera definitiva estas nociones de hiper-alergia precedentemente descritas, se imponía sobre todo el investigar, si la alergia conferida por los bacilos muertos aceitosos, comportaba los mismos atributos que la alergia producida por los bacilos tuberculosos vivos y virulentos.

Así en seguida pudimos darnos cuenta que los cobayos alér-

gicos preparados con bacilos muertos aceitosos, cuando se les inyectaba en el dermis bacilos tuberculosos *vivos o muertos*, respondían por un fenómeno de Koch típico ⁷⁶ con intensas reacciones inflamatorias inmediatas, y escara necrótica, idéntico en todo sentido al observado en los cobayos tuberculosos, inoculados con dosis masivas de bacilos de Koch vivos y virulentos. (Fig. 5). Y del mismo modo de lo que sucede en tuberculosis experimental, los cobayos preparados con bacilos muertos aceitosos y reinfectados con bacilos vivos por *vía intradérmica*, producen un nódulo acelerado, muestran un retardo considerable en la dispersión de los gérmenes de reinfección virulenta, idéntico y a veces mayor que el observado en los animales primo-infectados con bacilos tuberculosos vivos y virulentos.

Este hecho lo demostramos ⁽⁸⁰⁾ de la manera siguiente: Un lote de cobayos preparados con bacilos muertos aceitosos, fueron inoculados por vía intradérmica al mismo tiempo que un número igual de animales nuevos testigos, con 1/10.000 de miligramo de bacilos tuberculosos vivos y virulentos. La dispersión bacilar en ambos lotes de cobayos, sacrificados en plazos variables fué estudiada mediante la extracción de los ganglios inguinales y lumbares homólogos, así como trozos de bazo, hígado y pulmón; luego todos esos órganos fueron cuidadosamente sembrados, de acuerdo con nuestra técnica habitual en medios de cultivo electivos y en el momento de la aparición de las colonias, los resultados fueron escrupulosamente anotados.

Los resultados obtenidos en estos dos grupos de animales, se encuentran resumidos en el cuadro siguiente:

Dispersión bacilar en el Cobayo testigo (Inoculación por vía intradérmica)

<i>Días</i>	<i>Ganglios</i>	<i>Bazo</i>	<i>Pulmón</i>
6	8 colonias	0	0
9	56 colonias	0	0
13	Innumerables	12 colonias	0
18	Innumerables	56 colonias	0
21	Innumerables	120 colonias	0
25		40 colonias	4 colonias
34		240 colonias	0
39		Innumerables	5 colonias
52		Innumerables	16 colonias
68		Infinito	Innumerables

Dispersión bacilar en el Cobayo preparado con bacilos muertos envueltos en aceite de vaselina. (Reinfección por vía intradérmica)

<i>Días</i>	<i>Ganglios</i>	<i>Bazo</i>	<i>Pulmón</i>
6	0	0	
9	20 colonias	0	
13	Abundantes	0	
18	Numerosas	0	
21	Innumerables	0	0
25	Innumerables	4 colonias	0
34		0	0
39		0	0
52		0	Numerosas
68		0	0

Este cuadro muestra un gran retardo en la dispersión bacilar, en los animales preparados con bacilos muertos envueltos en aceite de vaselina.

En efecto, en los animales nuevos testigos y por lo tanto vírgenes de infección, los ganglios satélites comienzan a contaminarse a partir del sexto día, el bazo a partir de los 13 días, y el pulmón está ya contaminado a los 25 días de practicada la inoculación virulenta. Paralelamente se observa que el número de colonias cultivadas, va constantemente en aumento en relación estrecha con el tiempo transcurrido después de practicada la infección.

Estos resultados contrastan con las cifras obtenidas en el lote de cobayos hiper-alérgicos preparados con aceite de vaselina, en los cuales la bacilemia inicial, que trae como consecuencia la contaminación del bazo, experimenta un retardo considerable.

Vemos así, con una sola excepción (aparición de 4 colonias, una sola vez, a los 25 días después de la reinfección) que las siembras del bazo son estériles, por lo menos hasta los 68 días en que se da por terminada esta experiencia. Y en lo que respecta al pulmón, prácticamente tampoco se observa cultivo positivo alguno, en idéntico período de tiempo.

Por otra parte, el retardo en la dispersión de los gérmenes de reinfección quedó también indirecta y netamente evidenciado por el hecho de que en los animales testigos, la aparición de las lesiones viscerales tuberculosas macroscópicas, se efectuó mucho más precozmente (a los 60 días) que las lesiones tuberculosas en los animales preparados con los bacilos aceitosos que recién comenzaron a hacerse visibles a partir del tercer mes.

Luego pues, las reacciones de *hiper-sensibilidad y de inmunidad*, que caracterizan al estado alérgico presentaron, en los cobayos preparados con bacilos muertos envueltos en aceite de vaselina, idénticos caracteres y a veces mayor grado de intensidad que los descritos por KRAUSE³⁷, WILLIS¹²²; ¹²³ y BOUQUET⁹ en los animales preparados con bacilos tuberculosos vivos y virulentos.

Habiéndose demostrado de manera indiscutible el retardo en la dispersión de los gérmenes de reinfección, quedaba aún por estudiar el grado exacto del poder vacunante conferido a los bacilos por la envoltura aceitosa. Como en el caso de la dispersión, para poder apreciar el grado de poder vacunante de los bacilos muertos aceitosos, nos servimos de dos lotes de cobayos. (52)

Un lote de cobayos, preparados 40 días antes, con bacilos muertos envueltos en aceite de vaselina y que respondían a la tuberculina por un estado alérgico necrótico intenso, recibieron por vía intradérmica al mismo tiempo que un número igual de cobayos nuevos testigos, 1/100.000, de miligramo de bacilos tuberculosos vivos de origen bovino; dosis de bacilos suficiente, como para provocar en cobayos nuevos una tuberculosis evolutiva mortal en el término de 5 a 6 meses.

Si se comparan ahora los resultados obtenidos en ambos grupos (Fig. 6), se ve que en el lote de cobayos nuevos testigos, los ganglios inguinales, axilares y lumbares correspondientes, presentan lesiones macroscó-



FIG. 6

Comparación de las lesiones producidas por la inoculación de 1/100.000 de miligr. de bacilos bovinos vivos a 2 lotes de cobayos, uno de ellos constituido por animales nuevos (testigos) y el otro, por cobayos preparados por inoculación previa de bacilos muertos envueltos en aceite de vaselina (40 días antes de reinocular con bacilos vivos).

A la izq. de arriba abajo, hígado, bazo y pulmones de un cobayo no preparado (testigo). Hacia el cuadrante derecho inferior, y de arriba abajo, pulmones, bazo (junto al bazo de cobayo testigo) e hígado del cobayo preparado. (Por más detalles ver el texto).

picas de tuberculosis a partir del segundo mes, el bazo a *los 77 días y en fin, a los 130 días* todas las vísceras de estos animales presentaban abundantes lesiones de tuberculosis generalizada.

Por último todos estos cobayos murieron de tuberculosis generalizada al finalizar el sexto mes de inoculados.

Por el contrario, en el grupo de animales preparados con bacilos muertos envueltos en aceite de vaselina, se observó que la generalización de las lesiones y de la muerte por tuberculosis, se produjo mucho más lentamente. En efecto, el comienzo de la generalización de la enfermedad, en el grupo de animales vacunados se traduce *recién a los 287 días* por la aparición de algunos nódulos, de muy limitada extensión, localizados principalmente en el bazo, mientras que el hígado y el pulmón permanecen aún durante varios meses todavía libres de toda traza de lesión macroscópicamente visible. Los animales de este grupo sucumben a consecuencia de la generalización de sus lesiones de *los 13 a 15 meses después de practicada la prueba virulenta*.

En resumen, los hechos que resultan de esta experiencia pueden sintetizarse como sigue: La inoculación intramuscular de bacilos muertos envueltos en aceite de vaselina confiere al cobayo una resistencia considerable, frente a la tuberculosis, que se traduce por un gran retardo en la aparición y en la generalización de las lesiones tuberculosas de reinfección. Los cobayos hiperalérgicos aceitosos, han acusado frente a idéntica agresión tuberculosa, una sobrevida de 9 meses por lo menos, en relación con los animales nuevos testigos. Tales son, en el dominio de la alergia y de la inmunidad, los principales hechos, puestos en evidencia por nuestras experiencias. Afirman con gran nitidez la noción de la exaltación de la alergia, conferida por los bacilos muertos envueltos en aceite de vaselina; establecen igualmente, el gran retardo que se observa en la dispersión de los gérmenes de reinfección virulenta, evolucionando en tales terrenos hiperalérgicos y muestran en fin, que las exaltaciones de la alergia provocadas por los bacilos muertos aceitosos, se acompañan de un aumento muy notable de la inmunidad anti-tuberculosa.

Nuestras experiencias fueron plenamente confirmadas por numerosos investigadores, tanto en Francia como en otros países. En Francia, SCHAEFFER¹¹, LAPORTE⁴⁸; ⁴⁹ y por último NOEL RIST⁷, que consagró una excelente tesis de doctorado a este problema de acuerdo con nuestras observaciones, concluyó textualmente; "que los bacilos tuberculosos muertos puestos en suspensión en el aceite de vaselina, e inoculados al cobayo, confieren a este animal, una sensibilidad tuberculínica precoz y durable, hiper-alergia idéntica o más intensa que la observada en los cobayos tuberculosos inoculados con bacilos

vivos y virulentos. Los cobayos hiper-alérgicos por los bacilos muertos aceitosos, dan el fenómeno de Koch, y muestran una resistencia considerable frente a la infección tuberculosa que se traduce por un retardo importante en la evolución de la infección de prueba y en la muerte de los animales vacunados.

En Alemania, HENSEL²³; ²⁴; ha publicado experiencias completamente afirmativas y particularmente sugestivas en lo que se refiere a la importancia de la resistencia frente a la infección de prueba, practicada en cobayos preparados 10 a 18 meses antes con bacilos muertos envueltos en vaselina.

Del mismo modo, E. HAEFLIGER²⁵ del Instituto Roberto Koch de Berlín, en el laboratorio del Profesor BRUNO LANGE publicó una importante memoria confirmando la hiper-alergia, el retardo de la dispersión bacilar y la fuerte inmunidad conferida a los cobayos preparados con bacilos muertos envueltos en aceite de vaselina.

En América, como consecuencia de estos trabajos, J. FREUND, CASALS y HOSMER²⁶ y con el empleo de nuestra técnica lograron sensibilizar el dermis del conejo a la tuberculina con dosis extraordinariamente débiles de bacilos muertos envueltos en aceite de vaselina.

A nadie escapará el interés biológico que ofrece tal posibilidad experimental, pues hasta ahora nadie había conseguido lograr sensibilizar de manera segura y regular el dermis del conejo a la tuberculina, aun cuando para ello se empleasen bacilos tuberculosos de origen bovino, vivos y virulentos.

Por otra parte, FREUND y sus colaboradores, con el apoyo de la Fundación Rockefeller, pusieron en evidencia en el suero de conejos, preparados con aceite de vaselina, un tenor en anticuerpos, por lo menos 8 veces más elevado que en los animales testigos preparados con bacilos muertos diluidos en suero fisiológico. Hechos completamente similares, (aumento de la sensibilidad tuberculínica; tenor muy elevado de anticuerpos) fueron puestos en evidencia por CASALS y FREUND²⁴ en el mono, otro animal al cual hasta ahora no se había conseguido conferirle la sensibilidad del dermis a la tuberculina.

FREUND y BONANTO²⁴ comprobaron también que el suero de los animales inoculados con bacilos tíficos envueltos en aceite de vaselina o con toxoide diftérico incorporado a una sustancia similar a la lanolina, se acompañaba de un tenor en anticuerpos mucho más elevado que en los animales testigos preparados con los mismos agentes simplemente emulsionados en suero fisiológico.

FREUND, GOTTSCHALL ²⁷, logran con bacilos muertos envueltos en el aceite de vaselina reemplazar al procedimiento clásico para titular y estandarizar la tuberculina, con lo que se gana mucho material y tiempo, y CASALS y FREUND ¹⁴, así como FREUND, CASALS y GENGHOF ²⁵ obtienen una intensa hiperalergia y activa formación de anticuerpos en los animales inoculados con pequeñas cantidades de bacilos aceitosos.

Por último hemos podido seguir en nuestro reciente viaje a Estados Unidos, las elegantes experiencias de CHASE ¹⁷, quien

logró transmitir pasivamente por vez primera, la sensibilidad cutánea a la tuberculina, lo que constituye un experimento de gran trascendencia.

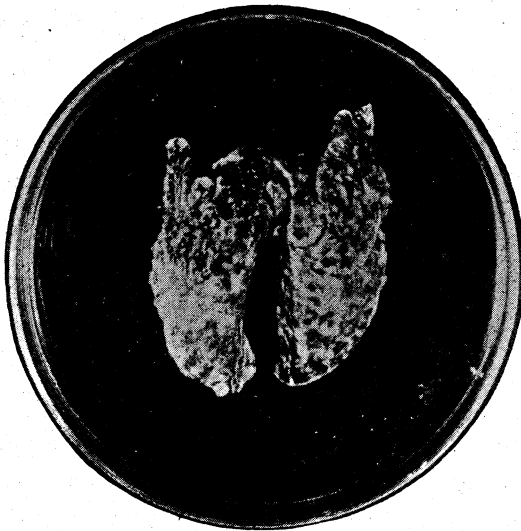


FIG. 7

Metástasis pulmonares de tipo bronco-neumónico, en cobayos inoculados — por vía intratesticular — con bacilos muertos envueltos en aceite de vaselina; se observan innumerables granulaciones confluentes.

B) LESIONES A DISTANCIA Y ENFERMEDAD EXPERIMENTAL PROVOCADA EN EL CONEJO POR LA INOCULACIÓN INTRATESTICULAR DE BACILOS MUERTOS ENVUELTOS EN ACEITE DE VASELINA.

Como ya lo hemos dicho, en la actualidad es perfectamente conocido por los experimentadores que la inyección subcutánea o intramuscular de bacilos tuberculosos muertos envueltos en excipientes aceitosos, determina en el cobayo la aparición de lesiones metastásicas en el pulmón.

Pudimos también demostrar que era posible provocar en el cobayo, lesiones metastásicas pulmonares mucho más importantes pero a condición de emplearse la inoculación intratesticular como vía de introducción, de la emulsión aceitosa.

En efecto, en los cobayos inoculados por vía subcutánea o intramuscular las metástasis pulmonares consisten en pequeñas granulaciones grises, de aspecto vítreo, y a veces de color blanco

negruzco, de $\frac{1}{2}$ a 3 milímetros de diámetro que se asemejan completamente a las granulaciones grises recientes, provocadas por los bacilos vivos y virulentos.

Ahora bien, el cuadro anatómico de los cobayos inoculados por vía intratesticular, se caracteriza sobre todo por la importancia y el mayor grado de intensidad de las lesiones pulmonares. Los pulmones presentan notables alteraciones representadas por numerosas granulaciones diseminadas, de dimensiones variables, que invaden totalmente la superficie de ambos pulmones, o bien a menudo estas alteraciones se disponen

en forma de bandas flexuosas, de color gris amarillento, y de aspecto gelatinoso ligeramente traslúcido, dibujando en la superficie del pulmón una red densa e irregular, circunscribiendo en sus mallas islotes de parénquima pulmonar, sano. (Figuras N° 7 y 8). Del mismo modo la evolución clínica de la enfermedad que lo-gramos provocar en



FIG. 8

Otro aspecto de las lesiones precedentes.

el conejo con nuestro colaborador CANETTI⁶⁵, por la inoculación intratesticular de bacilos bovinos muertos envueltos en aceite de vaselina, y las lesiones pulmonares así realizadas se aproximan tan singularmente de aquellas producidas por los bacilos vivos y virulentos inoculados por vía intravenosa, que el espíritu no puede menos que experimentar legítima confusión.

Antes de encarar los problemas que plantean tales comprobaciones, veamos en que consisten los hechos puestos en evidencia por nuestras experiencias que por otra parte, se caracterizan por su gran simplicidad.

El comportamiento de los conejos que han recibido en suspensión acetosa 10 centigramos de bacilos tuberculosos bovinos muertos, en el testículo, es de los más sorprendentes.

En efecto, la mayor parte de los animales así inoculados, mueren espontáneamente, en un plazo que oscila entre 25 y 80 días, y naturalmente que los conejos son víctimas y sucumben debido a la inoculación aceitosa y no a consecuencia de una infección microbiana secundaria cualquiera como lo prueba el hecho de que los cultivos de la sangre, extraída asépticamente por punción cardíaca y de los órganos, permanecen estériles.

Por otra parte en la mesa de autopsia, la muerte se explica bien fácilmente. El testículo inoculado muy hipertrofiado y alargado en forma de una pequeña salchicha, se encuentra transformado en un voluminoso absceso,



FIG. 9

Testículo y pulmones de un conejo muerto 37 días después de la inoculación intratesticular de bacilos bovinos muertos envueltos en aceite de vaselina.

parte de la mezcla aceitosa, habiendo penetrado en el peritoneo en el momento de la inyección deslizándose sobre el diafragma, el hígado, el bazo y el riñón dan allí lesiones superficiales en forma de manchas de sebo muy características: pero el cuadro anatómico está sobre todo dominado por la *enormidad* de lesiones pulmonares debidas a verdaderas metástasis de origen linfático y sanguíneo. (fig. 9).

Existe una hipertrofia considerable de los pulmones que pueden alcanzar un volumen doble, triple y mismo aún cuádruple a la del órgano en estado normal. A veces se forman extensas zonas de caseificaciones de aspecto confluyente en forma de enormes masas de necrosis homogénea, realizando el cuadro anatómico de

la neumonía caseosa masiva bilateral o bien disponiéndose otras veces en forma de islotes de aspecto irregular completado con una formidable inyección hemorrágica que llena los espacios pulmonares dejados libres por la necrosis caseosa. Estos tres procesos de hipertrofia, necrosis caseosa e infiltración hemorrágica, coexisten siempre intrincándose de manera diferente, según los casos.

En sus grandes líneas, lo que domina es pues un cuadro lesional pulmonar de gran severidad.

Ahora bien, lo que es curioso es que este cuadro lesional se aproxima singularmente al realizado por los bacilos tuberculosos



FIG. 10

Pulmones de conejos inoculados por vía intratesticular: el de la izquierda, con bacilos bovinos muertos envueltos en aceite de vaselina, y el de la derecha con bacilos bovinos vivos envueltos en el mismo excipiente aceitoso. Ambos conejos murieron a los 72 y 79 días, respectivamente, a partir de la inoculación.

bovinos vivos, tal como habitualmente se le observa. Sabemos en efecto que consecutivo a la inyección intravenosa de $\frac{1}{100}$ de miligramo de bacilos bovinos vivos de virulencia normal en suspensión acuosa los animales sucumben en los mismos plazos; y las lesiones pulmonares de hipertrofia, de caseificación y de infiltración hemorrágica, también son idénticas.

Así frente a dos pulmones, el uno inoculado por bacilos bovinos vivos y el otro por bacilos muertos envueltos en aceite de vaselina, resulta imposible poder establecer un diagnóstico diferencial basado únicamente en el solo aspecto de las lesiones pulmonares macroscópicas.

Por otra parte, (véase la figura 10), los pulmones de conejos inoculados por una misma cepa bovina (en un caso bacilos vivos y en el otro, muertos), muestran con toda evidencia esta identidad de aspecto de las lesiones pulmonares.

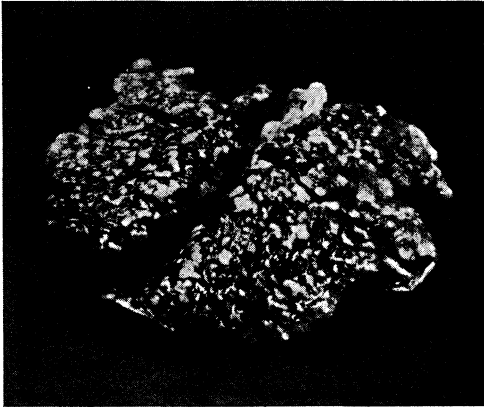


FIG. 11

Pulmón de un conejo inoculado con bacilos humanos muertos envueltos en aceite de vaselina. El animal fué sacrificado a los 4 ½ meses, después de la inoculación (compárese con la fig. 12).

Cuando se inoculan dos lotes de conejos, uno de ellos con bacilos humanos muertos, envueltos en aceite de vaselina, y el otro con bacilos bovinos muertos igualmente suspendidos en este excipiente, utilizando en ambos casos dosis bacilares y vías de inoculación idénticas, los resultados obtenidos muestran

diferencias de poder patógeno netamente comparables a las que exhiben ambos tipos de bacilos al estado vivo (Figs. 11 y 12).

En el Brasil, estas experiencias han sido confirmadas por varios investigadores.

VASCONCELLOS¹¹⁰ presentó a la Academia de Medicina de Río de Janeiro, una comunicación completamente confirmativa de nuestras experiencias sobre inoculación al conejo, de bacilos bovinos muertos envueltos en aceite de vaselina.

En lo que al BCG se refiere, ASSIS y FIALHO⁵, concluyen del resultado de su importante y minucioso trabajo, de la misma manera que con nuestro colaborador URQUIJO¹⁰⁴, lo habíamos hecho nosotros algunos meses antes, es decir: "La inoculación intratesticular del BCG muerto envuelto en aceite de vaselina, determina en el conejo, idénticas lesiones pulmonares que las producidas por el BCG vivo".

A su vez ROSEMBERG⁷², en Sao Paulo, ha logrado con fosfátidos y lípidos

del bacilo de Koch, extraídos de bacilos tuberculosos bovinos, determinar con nuestra técnica de envoltura aceitosa, en el conejo inoculado por vía intratesticular, lesiones macroscópicas e histológicas de tuberculosis, absolutamente específicas.

Tales son los hechos puestos en evidencia por nuestras experiencias. Pueden resumirse así: los bacilos tuberculosos muertos, cuando son inyectados en suspensión en aceite mineral, por vía subcutánea o intramuscular, producen en el conejo sólo lesiones metastáticas pulmonares muy moderadas mientras que la misma suspensión aceitosa inyectada por vía intratesticular, determina lesiones pulmonares enormes y muy importantes.

Las lesiones pulmonares así provocadas, se asemejan singularmente a las determinadas por el mismo tipo de bacilo bovino, al estado vivo y su gravedad es sensiblemente la misma.

¿Qué explicación puede darse, de los fe-

nómenos puestos así en evidencia? Que las lesiones pulmonares sean debidas a la acción pulmonar de los bacilos muertos aceitosos y no a ninguna otra acción a distancia; este hecho no podría ni siquiera ponerse en duda, frente a la comprobación de las innumerables gotitas de aceite y de los restos de bacilos ácido resistentes, presentes en las lesiones pulmonares aceitosas.

En segundo lugar, una vez producida la migración pulmonar, ¿cuál es la acción del aceite y la de los cuerpos bacilares, en el determinismo de las lesiones? (Problema del mecanismo de las lesiones y otros fenómenos conexos que tratamos extensamente en nuestro trabajo sobre el problema de la virulencia del Bacilo de Koch).

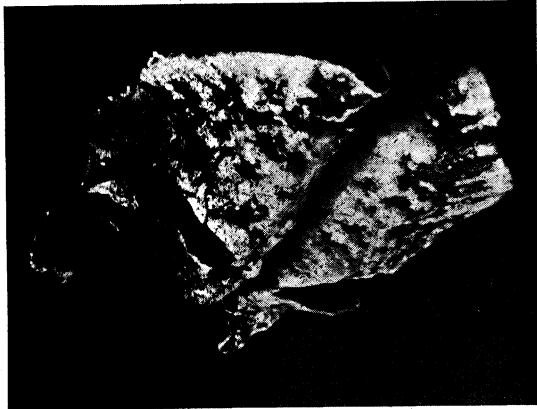


FIG. 12

Pulmón de un conejo inoculado con bacilos bovinos muertos envueltos en aceite de vaselina; el animal murió a los 92 días de la inoculación. Nótese la hipertrofia y la caseificación masiva del pulmón de la fig. 12, en contraste con lo observado en el pulmón del conejo inoculado con bacilos humanos (ver fig. 11).

Digamos solamente aquí que en los últimos trabajos de N. CHOUKROUN ²⁰ (1943), hablan en favor de una modificación del constituyente bacilar, en contacto con el aceite de vaselina, puesto que el aceite que ha permanecido en contacto, una vez liberado de los bacilos, previa ultrafiltración y centrifugación, ha adquirido propiedades reaccionales nuevas.

En efecto CHOUKROUN acaba de mostrar que ese aceite contiene en suspensión dos sustancias diferentes: una tóxica y responsable de las migraciones pulmonares observadas en la inoculación de bacilos muertos aceitosos en el cobayo, y otra sustancia que se revela antigénica y sensibiliza el cobayo a la tuberculina.

Por ahora lo que ha quedado definitivamente demostrado es que en el determinismo de las lesiones, producidas por la envoltura aceitosa, interviene la larga permanencia del aceite bacilífero que no es eliminado por el pulmón.

Insistamos solo pues en esta acción puramente mecánica del aceite, acción de fijación de los bacilos en el tejido pulmonar. En su apoyo, se pueden invocar algunos hechos demostrados por LAPORTE ⁵⁰, quien ha logrado obtener en el conejo lesiones pulmonares muy importantes inyectando separadamente, el aceite en la tráquea y los bacilos en la vena, experiencia que demuestra que la mezcla previa de los bacilos y del aceite, no es, en manera alguna indispensable puesto que el aceite actúa como elemento fijador de los bacilos, aun mismo en el caso de ser introducidos separadamente en el organismo. Hemos reproducido en el conejo neumonías tuberculosas masivas mortales, inoculando por vía traqueal 10 cm.³ de aceite de vaselina y un mes más tarde, 10 miligramos de bacilos muertos en solución acuosa, por vía intravenosa y en todos los casos las lesiones pulmonares provocadas, fueron de gran severidad.

C) REPERCUSIONES CLÍNICAS: LAS NEUMONÍAS ACEITOSAS

En el mismo plano de la no eliminación del aceite, así como sobre su acción fijadora, vienen a insistir, los hechos muy singulares observados desde hace poco tiempo, en la clínica humana.

Una de las observaciones clínicas más demostrativas en este sentido, ha sido recientemente referida por FISCHER - WASSEL ²³. Se trata de una mujer de 70 años que un buen día vió aparecer una disnea intensa, con dolores y fuertes sensaciones de constricción intratorácica, yendo hasta hacer repetidas crisis anginosas francas. Las radiografías pulmonares mostraron en los

campos inferior y medianos de ambos lados densas sombras muy opacas, de aspecto homogéneo. Paso a paso se establecieron en este caso los diagnósticos más diversos: tuberculosis, cáncer, bronquiectasia, sífilis, pero ninguno hizo sus pruebas. Mientras tanto la disnea fué agravándose, las sombras aumentaron continuamente, instalándose luego signos alarmantes de insuficiencia cardíaca y la enferma acabó por sucumbir, víctima de su mal misterioso exactamente dos años después de la aparición de los primeros síntomas de su enfermedad. La autopsia, permitió comprobar que existían en la mitad inferior de ambos pulmones gruesas induraciones tisulares de color blanco amarillento, cuyo aspecto se asemejaba mucho al presentado por el tejido canceroso. A pesar de que los ganglios se encontraban aparentemente sanos, se estableció por su aspecto macroscópico el diagnóstico de cáncer, pero cual no habrá sido la sorpresa al encontrarse al examen histológico un simple tejido escleroso que no presentaba ninguna característica particular, excepto la de encontrarse infiltrado por innumerables gotitas de aceite, cuya presencia, en el primer momento resultó completamente inexplicable. Se supo después, por los familiares de la enferma, hecho que fué después confirmado por su médico de cabecera, que la paciente, sufriendo desde hacía mucho tiempo de "catarro nasal", tenía la costumbre desde hacía más de 20 años, de practicarse diariamente instilaciones intranasales de aceite de vaselina mentolado, que compraba todos los años al por mayor, en casa de un farmacéutico vecino. Las gotitas aceitosas encontradas en el pulmón de esta enferma pudieron ser efectivamente identificadas, como aceite de vaselina y hasta dosificadas: se encontraron casi 100 gramos de aceite en los pulmones de esta enferma.

Gran número de observaciones y hechos clínicos de esta clase se han ido acumulando hasta el momento actual; en particular la contribución uruguaya a este problema es ya muy importante.

Las neumonías aceitosas provocadas en el niño por ingestión de "kerosene" o *berolina* (cuerpos de constitución química similar a la del aceite de vaselina) han sido estudiadas, desde ángulos diferentes, por FERRER ⁶⁵; PELFORT, CASSINELLI y PORTILLO ⁶⁶; y SALDÚN DE BORO y ETCHELAR ¹⁰⁵; en estos trabajos se ofrecen algunas observaciones interesantes concernientes al tema.

La neumonía aceitosa plantea un urgente problema profiláctico; el estudio de la forma formal de las ingestiones forzadas de aceites parafínicos en el niño y en el adulto y la prohibición, no menos, de las instilaciones prolongadas en la nariz y en la tráquea, con aceites puros o mezclados con otras

substancias. Plantea también, un problema epidemiológico y médico-social, el de su presencia, posible, en los obreros que trabajan en la extracción y empleo de los aceites pesados; los engrasadores de coches por ejemplo, como nos lo ha sugerido FAUVET, que emplean chorros de aceite mineral pulverizado. Pero el mayor interés de la neumonía aceitosa, no está solo allí. Su verdadera importancia hay que considerarla desde un punto de vista fisiopatológico, como enfermedad de origen exógeno que promueve el apremiante problema del modo de eliminación de las sustancias extrañas del pulmón; constituye un notable ejemplo de esta patología de “la eliminación pulmonar” que está, todavía, por escribirse en su totalidad.

Enfermedad de agravación endógena, subraya con fuerza la noción del automatismo de agravación de las enfermedades pulmonares, a partir de un cierto umbral. Y por sus singulares relaciones con la infección nos conduce al corazón mismo de los grandes problemas biológicos que se llaman poder patógeno y virulencia de las bacterias. Pocas enfermedades como la neumonía aceitosa al aportar tan variadas e importantes sugerencias podrán hacer otro tanto.

Resulta de las experiencias que acaban de ser relatadas que los bacilos muertos conservan una parte notable del poder patógeno de los bacilos vivos. Así, bajo la doble influencia de la envoltura aceitosa y de la inyección intratesticular (vía muy favorable para la producción de las metástasis pulmonares) se produce un fuerte aumento de la actividad de los bacilos muertos, que hace posible poner en evidencia un poder patógeno residual estrictamente específico.

Empleando ciertas condiciones experimentales particulares: envoltura aceitosa e inyección intratesticular, los bacilos tuberculosos muertos determinan una acción patógena tan grave como la ejercida por los bacilos tuberculosos al estado vivo.

La vida no constituye pues, el elemento esencial en la acción patógena de los bacilos tuberculosos.

II) Estudio de la alergia producida por gérmenes vivos.

Importancia del estudio de las secuelas de la primo y la reinfección latente en la especie humana, para la interpretación del problema de la alergia.

Nos limitamos pues, al estudio de la alergia en la infección tuberculosa latente en general, la que se observa en las personas rigurosamente sanas, y cuyo substractum anatómico está constituido exclusivamente por las cicatrices o secuelas de las lesiones de primo o reinfección latente, que se encuentran en los pulmones de toda persona muerta de cualquier afección diferente de la tuberculosis. Este estudio, sobre todo el de las lesiones de reinfección latente, tanto por los hechos bacteriológicos y experimentales acumulados como por los hechos de orden epidemiológico, nos ha permitido interpretar de una manera nueva el complejo fenómeno de la alergia.

Nociones anatómicas sobre la existencia de las lesiones de primo-infección y de reinfección latente

Para saber si *anatómicamente* la infección tuberculosa latente (que temprano o tarde ataca a casi todas las personas en nuestros países), limita o no su acción al solo episodio de la primo-infección, no existe más que una sola manera de proceder: *conociendo exactamente lo que da y las cicatrices que deja la primo-infección, debe investigarse si en la autopsia de las personas viejas se encuentra algo más.*

Ahora bien, si existe un hecho perfectamente conocido en la patología humana es precisamente el substractum anatómico de la primo-infección habitual, gracias a los trabajos clásicos de KUSS y de GHON, así como a los de sus sucesores (RIBADEAU DUMAS, DEBRÉ y ROLLAND, OPIÉ, LANGE, BLUMENBERG, SCHURMANN) se conoce muy exactamente lo siguiente: *más de ocho veces sobre diez (exceptuando los países como la Gran Bretaña donde el frecuente consumo de leche cruda favorece la primo infección intestinal) el chancro de inoculación reside en el pulmón. Más de nueve veces sobre diez, se trata de una lesión única. Un poco más frecuente en los lóbulos superiores que en los inferiores, el chancro de inoculación puede localizarse en cualquier parte del pulmón, a excepción del extremo vértice, donde su localización es bastante rara.*

Del tamaño de una cereza, de un poroto o de una arveja, el chancro cuando se encuentra en el periodo de curación, disminuye considerablemente de volumen. El chancro va siempre acompañado, (se conocen solamente en varios millares de casos estudiados cuatro o cinco excepciones a esta regla) de una adenopatía satélite más voluminosa que la lesión pulmonar. Histológicamente se trata de una *neumonía tuberculosa que pasa por los estados de exudados fibrino-leucocitarios, de caseificación, de calcificación y a menudo, aunque en general tardíamente de osificación*. La reabsorción total del chancro es posible aunque este hecho se observa con alguna rareza (diez a quince por ciento de casos). La lesión ganglionar sufre las mismas transformaciones aunque la osificación y la reabsorción se observan más raramente. *Ahora bien si en el curso de nuestra existencia no existiera más episodio de tuberculosis abortiva que el de la primo infección, no debería encontrarse en la autopsia de personas viejas, otra cosa que cicatrices únicas no apicales con repercusión en los ganglios satélites*. Sin embargo en estos casos encontramos mucho más. Se encuentra en el pulmón más de un nódulo calcificado a pesar de que el chancro es único. Se encuentran cicatrices en los dos vértices pulmonares a pesar de que el chancro de inoculación casi nunca se localiza allí. *Se encuentran también cicatrices en territorios pulmonares que presentan los ganglios satélites perfectamente sanos, contrastando con las lesiones de primo-infección, que jamás dejan de alterar intensamente los ganglios tributarios de la lesión inicial*. Tres razones formales suficientes cada una para convencernos por sí solas, contribuyen a demostrarnos la realidad anatómica de los empujes abortivos post-primarios. Si se encuentra en la autopsia de las personas viejas más de un nódulo calcificado en el pulmón, si los vértices se encuentran lesionados y si existen zonas pulmonares con alteraciones tuberculosas que presentan los ganglios satélites sanos, todo esto es debido al hecho de que la infección tuberculosa latente no limita su acción al solo episodio de la primo-infección. Con esto se encuentra abierto el capítulo de las *tuberculosis abortivas post-primarias*. Estas secuelas de tuberculosis latentes de reinfección post-primarias han sido estudiadas con gran minuciosidad por nuestro colaborador CANETTI, a las cuales les ha consagrado su tesis de doctorado. Estas cicatrices de acuerdo con su situación se dividen en: 1) *no apicales*, es decir, que se proyectan debajo de la clavícula; y 2) *apicales*, por encima. Las cicatrices no apicales son un poco menos frecuentes que las apicales. *Sobre 56 personas casi todas mayores de 45 años y muertos de otras enfermedades estas cicatrices se encontraron 32 veces, es decir en el 59 por ciento de los casos estudiados por CANETTI*¹². PUHL¹³ las encuentra 43 veces sobre 74, o sea también en el 59 por ciento de los casos.

En nuestros casos las lesiones eran, en su mayor parte, subpleurales; se localizaban, en el 77 por ciento de los casos, en los lóbulos superiores, y en el 23 por ciento de los casos en los lóbulos inferiores. Se las encuentra un poco más frecuentemente a la derecha (62 por ciento) que a la izquierda (38 por ciento). En el

25 por ciento, se trata de casos con nódulo único; en el 31 por ciento con dos nódulos; en el 21 por ciento con tres nódulos; y con cuatro y más aún, en el 23 por ciento de los casos, restante. Estas cifras obtenidas por nosotros son por otra parte bastante comparables a las de PUHL y las de SCHURMANN. El carácter fundamental de estas lesiones es su pequeñez. Sólo excepcionalmente alcanzan el volumen de un poroto o de una arveja. Ordinariamente *son del tamaño de una lenteja y a veces sólo representan el volumen de una cabeza de alfiler de grandes dimensiones.* No es difícil representarse lo que puede significar la investigación de tales lesiones en un pulmón entero (complicado todavía en la mayor parte de las veces por la presencia de otras alteraciones no tuberculosas) y se comprenderá fácilmente por qué, hasta ahora no habían llamado la atención. Estas lesiones no pueden ponerse en evidencia sino a condición de someter al pulmón previamente seccionado en cortes finos a una palpación metódica, paciente y prolongada del órgano fresco. Y esta palpación a veces se hace necesario continuarla durante horas enteras. Microscópicamente estas lesiones con casi similares a las de primo-infección. A veces, sin embargo, tienen una localización intersticial o brónquica pero lo más a menudo se trata de neumonías pasando como las de primo-infección, por las fases de caseificación y aun de osificación. Como caracteres distintivos (respecto del chancre), podrían anotarse — además de su menor tamaño —, su mayor riqueza en tejido colágeno y hialino y la menor frecuencia de su osificación. Pero lo que caracteriza verdaderamente a estas cicatrices post-primarias y constituye un signo distintivo fundamental de primer orden, es que los ganglios satélites de estas lesiones jamás se encuentran muy afectados.

Por otra parte, este mismo hecho fué puesto en evidencia en las tuberculosis evolutivas post-primarias en 1914 por RAY y AMEUILLE; LEON BERNARD lo había confirmado luego y RANKE en 1916 hizo el fundamento mismo de su teoría. La misma observación se hace en los empujos abortivos que estudiamos aquí y es esta integridad ganglionar que permite habitualmente reconocer que una cicatriz pulmonar es de reinfección y no de primo-infección.

Las cicatrices apicales son las más frecuentes y por otra parte también las más antiguamente conocidas. *Entre 100 individuos viejos siempre exentos de todo pasado clínico de tuberculosis, las*

hemos encontrado 77 veces; 24 veces a la derecha, 22 veces a la izquierda y 31 veces en los dos lados a la vez.

Aquí también se trata de nódulos caseificados (nueve casos) o calcificados (19 casos). Pero lo que se observa más frecuentemente en el extremo vértice (y en el extremo vértice solamente) es una cicatriz de aspecto negrozco, exclusivamente fibrosa, pequeño disco indurado y retraído, al cual se le ha dado desde CRUVEILHIER el nombre de "neumonía pizarrosa". Presentaban esta lesión 49 de los sujetos autopsiados por nosotros. Pocas lesiones han suscitado como la "neumonía pizarrosa" tan numerosas discusiones en lo que a su etiología se refiere. Esto se debe al hecho de que en la "neumonía pizarrosa" se trata de una esclerosis pura, sin trazas de calcificación. Ahora bien, sucede que las cicatrices esclerosas del pulmón, pueden ser de origen tuberculoso mientras que las cicatrices calcificadas (excluyendo sólo alguna rara excepción) lo son seguramente. Consideraciones diversas en las cuales no podemos extendernos aquí, nos inclinan sin embargo a pensar que alrededor de la mitad de las "neumonías pizarrosas" son efectivamente de origen tuberculoso.

Así se llega por un estudio microscópico preciso, a un total de 60 o 65 por ciento de sujetos portadores de secuelas tuberculosas post-primarias, — cifras que, teniendo en cuenta la pequeñez extrema de alguna de estas lesiones, y por lo tanto de la facilidad con que pueden escapar al examen más minucioso, no pecan por exceso, sino quizás por defecto. Por las cifras obtenidas se ve pues que el fenómeno de la reinfección tuberculosa latente merece ciertamente más atención que la que hasta ahora se le ha prestado, puesto que abarca por lo menos a los dos tercios de los sujetos autopsiados. Dadas pues las pruebas anatómicas de la reinfección latente, el primer problema que se plantea concierne a su aparición y a su repetición.

Aparición y repetición de los episodios latentes post-primarios

¿En qué período de nuestra existencia se observan los episodios de reinfección?

¿Siguen estos episodios muy de cerca a los de la primo-infección, de los que no serían más que una especie de eco debilitándose poco a poco, o por el contrario se observan en todas las edades? La anatomía patológica, mostrando como se presenta la frecuencia de las cicatrices en las diferentes edades, nos procura algunos esclarecimientos sobre este punto. Nuestro trabajo sólo

abarca personas mayores de 45 años; pero estadísticas de BOEHNE⁸ y de SCHURMANN¹¹² se refieren a sujetos de todas las edades.

BOEHNE⁸ investiga sobre todo la existencia de las cicatrices apicales. No observa cicatriz alguna de reinfección antes de los 20 años. De 21 a 30 años, sólo encuentra 1'6 por ciento de sujetos que la presentan; de 31 a 40 años el 16 por ciento; de 41 a 50 el 52 por ciento; y de 51 a 60 años el 58 por ciento; de 61 a 70 años el 68 por ciento y por encima, la proporción aumenta hasta el noventa y cinco por ciento. A pesar de que esta cifra engloba igualmente varios casos de neumonía pizarrosa no tuberculosas, e impongan alguna reserva en lo que a su valor absoluto se refiere, la *progresión que se observa en la aparición de las lesiones post-primarias con la edad, no resulta por eso menos significativa.*

En el trabajo de SCHURMANN¹¹² consagrado a la reinfección en general, se obtiene un promedio absoluto de lesiones mucho menos importante que el nuestro, lo que fácilmente se explica por el empleo de una técnica impropia para revelar las lesiones muy pequeñas (investigación en pulmones previamente formolados) pero el valor relativo de las cifras en las diferentes edades queda intacto. Ahora bien, el aumento de las lesiones con la edad, es sorprendente. SCHURMANN tampoco ha encontrado lesiones de *reinfección antes de los 20 años*; sólo las encuentra en el 1,6 % de las personas comprendidas entre 20 y 30 años; y ya aparecen en el 11,6 por ciento entre los 31 y 40; y el 18 por ciento entre los 41 y 50 años y 24,6 por ciento entre los 61 y 70 años.

Un último argumento demuestra en fin, que las reinfecciones latentes se escalonan durante todo el curso de nuestra existencia. Lo prueba el hecho de observarse lesiones abortivas caseosas y por lo tanto de producción reciente, en las personas muy viejas.

El 18 por ciento del total de nuestras reinfecciones eran caseosas. En sujetos de 70, 80 y mismo de 90 años, se observaban estas caseificaciones recientes. En el trabajo de SCHURMANN, proporcionalmente mucho más importante que el nuestro, en lo que a lesiones voluminosas se refiere, el promedio de reinfecciones caseosas en relación con la totalidad de las reinfecciones halladas, llega en personas de 60 años al 45 por ciento.

Estas cifras muestran, con toda elocuencia, que a menudo se sorprenden en las personas viejas los períodos precoces de la reinfección. De una manera general se puede decir que ni la edad ni las infecciones bacilares latentes anteriores son capaces de impedir el retorno de nuevos episodios bacilares que producen

idénticas lesiones de necrosis-caseosas, abortivas por la misma serie de reacciones y no en virtud de una evolución histológica particular por tratarse de tejidos muy viejos.

¿Cuál es el promedio de episodios abortivos producidos y expresados bajo forma de secuelas o cicatrices en la autopsia? Recordemos de nuevo que el 75 por ciento de nuestros sujetos presentaban más de un nódulo de reinfección; y el 44 % más de 2 nódulos y eso descartando bien entendido a las lesiones fibrosas del extremo vértice.

Si intentamos considerar el número exacto y preciso de empujes abortivos, estas cifras nos resultan apenas aproximadas.

En efecto, cuando dos nódulos tuberculosos han adquirido el mismo grado de cicatrización avanzada (hialinización, calcificación u osificación) no se puede saber de manera absoluta si estos nódulos han aparecido en el pulmón al mismo tiempo o bien si se han implantado con algunos años de intervalo, es decir si son el resultado de uno o de dos empujes de tuberculosis de reinfección. He aquí pues la primera causa de incertidumbre. Por otra parte, las lesiones de reinfección pueden también lo mismo que las lesiones de primo-infección, reabsorberse completamente; segunda causa de incertidumbre.

En fin, aún cuando las lesiones persisten, sus cicatrices pueden ser tan pequeñas que jamás se está seguro de haberlas encontrado todas; tercera causa de incertidumbre. Esto es de importancia: ha sido necesario a veces pasar horas enteras palpando el pulmón para poder extraer de un lóbulo pulmonar un solo grano de calcio, del tamaño de una lenteja. Es necesario haber vivido la extrema dificultad de la cuestión, para poder darse cuenta como el balance lesional, aún el más escrupulosamente establecido, resulta en esta materia viciado por un coeficiente de incertidumbre considerable.

No se puede pues, afirmar nada que sea absolutamente seguro respecto del hecho anatómico ni en lo relativo a la frecuencia de los empujes abortivos de reinfección, aunque todo tiende a hacernos pensar que en la mayor parte de los individuos estos empujes son múltiples.

Esterilización de las cicatrices tuberculosas y origen exógeno de las lesiones de reinfección latente

Una vez establecida la existencia de las lesiones latentes post-primarias es el caso de preguntarse si estas lesiones no son simplemente el resultado de la siembra fortuita de los bacilos que

quedaron vivos en la cicatriz del complejo primario. Existe pues el problema del origen exógeno o endógeno de las reinfecciones latentes. Numerosos tisiólogos piensan que toda lesión tuberculosa posterior a la primo-infección prácticamente es siempre de origen endógeno. El origen exógeno para estos autores no entraría en juego sino en ciertas infecciones consecutivas a un contagio masivo de particular gravedad.

Cuando se analiza el por qué de esta creencia general del origen endógeno de la reinfección, se encuentra por un lado la afirmación solemne de que toda lesión tuberculosa queda, necesariamente y para siempre, parasitada por el bacilo de Koch y, por lo tanto, susceptible en cualquier momento de entrar en actividad; y, por otro lado, la creencia en una sólida inmunidad de reinfección que se opondría una vez creada la primera lesión a la implantación de nuevos gérmenes venidos desde el exterior.

Analicemos el valor de estos dos argumentos. Si el primero (virulencia indefinida de las cicatrices tuberculosas) fuese exacto, en el mejor de los casos lo único que demostraría sería la *posibilidad* de la reinfección endógena pero no su realidad. Pero esta creencia es completamente errónea. Y no basta, para hacerla valedera, invocar, los nombres de LOOMIS, PIZZINI y L. RABINOWITSCH, como se acostumbra, sino que es necesario ver lo que dicen y lo que representan tales inoculaciones de cicatrices, así como conocer los resultados obtenidos posteriormente por otros experimentadores.

LOOMIS en 1891, establecía el diagnóstico de tuberculosis, sirviéndose de la inoculación por vía intrapleural en el conejo, de fragmentos de ganglios sospechosos, dándole a este animal solamente algunos días de sobrevida.

Con esta técnica inadecuada no se obtienen, sobre 30 inoculaciones practicadas, más que 8 resultados positivos.

PIZZINI en 1892 emplea el cobayo como animal de experiencia al cual le inyecta ganglios, olvidando sin embargo decir si presentaban o no cicatrices tuberculosas. De esta manera PIZZINI obtiene 40 por ciento de resultados positivos reconocidos a los 24 días apenas después de la inoculación, plazo que debe considerarse por lo menos insuficiente para algunos casos.

En lo que a L. RABINOWITSCH se refiere, su trabajo — bacteriológicamente impecable (1910) — no obtiene, en sujetos muertos de otras enfermedades distintas de la tuberculosis, más que el 46 por ciento de resultados positivos en el grupo de ganglios con lesiones caseosas y 37 por ciento de resultados positivos en el grupo de ganglios calcificados. He aquí, en todo lo que se funda el mito de la indefinida virulencia de las lesiones tuberculosas.

En lo que concierne a este importante problema de la virulencia de las cicatrices tuberculosas, se dispone en el momento

actual de los resultados obtenidos con innumerables inoculaciones, todas ellas dignas de fé y correctamente practicadas por diversos autores. Las inoculaciones practicadas al cobayo, con material procedente de lesiones de tuberculosis latentes pulmonares o gangliomediastinales, de primo o reinfección de individuos no tuberculosos, han dado en las diferentes fases de la lesión tuberculosa (caseificación, calcificación, fibrosis, osificación) promedios de negatividad netamente progresivos.

Hemos establecido para cada categoría de lesiones un cuadro que comprende la totalidad de las cifras encontradas en la literatura.

CUADRO N^o 1

Las lesiones caseosas y cretáceas

<i>Autores</i>	<i>Lesiones pulmonares y ganglionares</i>	
	Total	Casos negativos
Weber	39	17
Schmitz	8	6
L. Rabinowitsch	11	5
Ungermann	11	6
Eastwood, F. Griffith y S. Griffith	43	22
Opie y Aronson	61	33
Rubinstein y Triuss	7	1
Saenz y Canetti	11	4

Total: 191 casos, de los cuales 94 son negativos, o sea el 49,2 %.

CUADRO N^o 2

Lesiones calcificadas

ESTERILIZACIÓN DE LAS LESIONES TUBERCULOSAS

<i>Autores</i>	<i>Lesiones pulmonares y ganglionares</i>	
	Total	Casos negativos
Sáenz y Canetti	44	33
Schmitz	26	19
Lydia Rabinowitsch	30	19
Koenigsfeld y Puhl	39	30
Schrader	101	100
Opie y Aronson	183	94
Stanley Griffith	17	17
Rubinstein y Triuss	27	16
Anders	58	50

Total: 525 casos, de los cuales 378 son negativos, o sea el 72 %.

CUADRO N° 3

Lesiones fibrosas

ESTERILIZACIÓN DE LAS LESIONES TUBERCULOSAS

Autores	Lesiones pulmonares	
	Total	Casos negativos
Opie y Aronson	51	40
Bessin	27	25
Rubinstein y Triuss	22	22
Sáenz y Canetti	34	28

Total: 134 casos, de los cuales 115 son negativos, o sea el 85,8 %.

La lectura de estos tres cuadros es concluyente.

Las lesiones tuberculosas latentes efectivamente se esterilizan.

Sobre 191 lesiones todavía caseosas 94 se mostraron negativas es decir 49,2 %; sobre 525 lesiones calcificadas 378, o sea 72 %; y sobre 134 lesiones fibrosas 115, o sea 85,8 %.

Y todavía hay que precisar esto:

- a) Las lesiones latentes estudiadas provenían de adultos o de niños. Luego pues, la esterilización se produce indiferentemente en todas las edades del hombre.
- b) Las lesiones se encontraban tanto en los ganglios como en los pulmones: La esterilización resulta pues independiente del sitio de localización de la lesión.
- c) Las lesiones inoculadas eran tanto de reinfección como lesiones de primo-infección: La esterilización se produce pues en todas las etapas de la infección tuberculosa.
- d) Sólo cierto grupo de personas, el 20 ó 25 por ciento de los casos estudiados, no llegaron jamás a esterilizar completamente sus lesiones, aun cuando la cicatrización se encontrara en un período muy avanzado de su evolución. El interés doctrinal de estos casos será señalado más lejos.

Ahora estamos en condiciones de realizar el balance completo de los hechos establecidos: Resulta pues falsa la creencia de que el *bacilo de Koch sobrevive indefinidamente en las lesiones que crea*. Por lo menos en lo que a lesiones abortivas se refiere, que de seguro son las más frecuentes, la desaparición del

bacilo de Koch es casi constante y bastante rápida, puesto que esto comienza ya en el estado caseoso para hacerse completa cuatro veces sobre cinco, cuando se produce la calcificación. Si ahora consideramos el tiempo que transcurre para que una lesión se esterilice y se haga calcárea, es decir, comúnmente en 3 ó 4 años, más raramente en 5 ó 6 años y excepcionalmente en un tiempo algo mayor todavía, alrededor de los 7 años; y por otra parte consideramos también que las lesiones de primo-infección se adquieren generalmente antes de los 20 años, mientras que las lesiones de reinfección no comienzan a hacerse frecuentes, sino hasta después de los 30 a 40 años, *se ve pues que resulta materialmente imposible, que las lesiones de reinfección sean producidas por los mismos bacilos que dieron lugar a las lesiones de primo-infección.*

Esto bien entendido, no quiere decir que las lesiones de reinfección latente no puedan *jamás* ser de origen endógeno: sería ir demasiado lejos. Existen por lo menos *tres circunstancias* en que las lesiones latentes de reinfección pueden ser de origen endógeno: cuando sobrevienen inmediatamente después de las lesiones de primo-infección, lo cual no les ha dado tiempo a estas para esterilizarse, o bien las que se observan en los individuos *primo-infectados excepcionalmente tarde*; y en fin, tercera eventualidad, cuando sobrevienen en ese 20 ó 25 por ciento de personas incapaces de esterilizar, como vimos, sus lesiones de primo-infección. En todas estas circunstancias el origen endógeno de la reinfección es pues posible. De expreso dejamos de lado completamente la cuestión de la tuberculosis evolutiva que trataremos más lejos. Queda ahora por analizar el punto de vista inmunológico, el que invoca una sólida inmunidad de sobreinfección que se opondría, una vez creada la primo-infección tuberculosa, a la implantación de nuevos bacilos que vienen del exterior.

Este problema ha cambiado radicalmente desde la fecha ya lejana en que el descubrimiento del fenómeno de Koch inauguró su brillante carrera. Las ideas de los primeros experimentadores, que admitían como definitiva la inmunidad de reinfección en general, basados en sus casos particulares favorables, han sido sensiblemente modificadas. Importantes experiencias y observaciones aportadas en estos últimos 20 años (10; 39; 40; 43; 44; 45; 46; 47; 54; 55; 56; 122; 123; 124) han puesto de relieve en forma completamente convergente dos nociones muy importantes del problema que nos ocupa:

a) Sólo los animales portadores de lesiones de tuberculosis experimental, generalizada y evolutiva ofrecen una inmunidad efectiva muy considerable a las nuevas infecciones tuberculosas; pero, en los animales portadores de una tuberculosis benigna localizada, comparable en esto a lo que se observa en la primo-infección latente humana por ejemplo, el grado de inmunidad obtenido es muy débil. De una manera general se puede decir que la inmunidad es más débil cuando la primo-infección haya sido realizada con cepas muy atenuadas, con dosis muy débiles y en animales naturalmente menos resistentes a la infección bacilar.

b) Aún en los casos más favorables, la inmunidad ante una nueva infección no consiste, ni en una expulsión brutal de los gérmenes de prueba, ni en la ausencia de la lesión local en el punto de inoculación, ni en la incapacidad experimentada por el bacilo para difundirse a los ganglios linfáticos satélites y a los órganos profundos. La inmunidad de reinfección se traduce sólo por un retardo de la dispersión linfática y sanguínea de los gérmenes de prueba y por la inhibición de su pululación en las diferentes etapas de su progresión. Pero jamás, (salvo en los casos de reinfección por vías digestivas, donde se observa ciertas infidelidades en la primo-infección) se observa *ausencia de la lesión local en el punto de inoculación*.

Estas consideraciones son suficientes para demostrar que no solamente la experimentación no se opone en lo más mínimo a que los bacilos llegados del exterior produzcan lesiones en el hombre previamente primo-infectado, sino que por el contrario la experimentación postula imperiosamente la existencia de estas lesiones, a tal punto que si no las conociéramos ya por la anatomía patológica, se haría necesario buscarlas con la certeza de su existencia. Felizmente la anatomía patológica ha realizado su obra y descrito e individualizado ya las lesiones de reinfección. Por otra parte las consideraciones bacteriológicas desarrolladas precedentemente, mostraron también que estas lesiones eran muy a menudo de origen exógeno.

Reinfección tuberculosa y sensibilidad tuberculínica

La certeza de que nuevas penetraciones bacilares tienen lugar en el hombre produciendo lesiones, mucho tiempo después de haber evolucionado la primo-infección, no puede concebirse sin

modificar sensiblemente nuestra manera de comprender el problema de la alergia. Pero la otra noción sobre la que acabamos de insistir — la esterilización habitual en las lesiones de primo-infección — tiene también una importancia no menos grande para la comprensión de este problema.

Desde hace mucho tiempo se sabe que cuando una lesión experimental cura bacteriológicamente, se produce la extinción de la sensibilidad tuberculínica creada por la misma.

La desaparición de la alergia ha sido observada en la ternera (CALMETTE y GUERIN; en el carnero (BRUNO-LANGE); en el cabrito por ARENA y aun en el cobayo, pero a condición de que este animal haya sido infectado con una cepa atenuada, no produciendo en estas circunstancias más que una tuberculosis regresiva y finalmente curada como el BCG o la cepa R¹ por ejemplo: Con el BCG la desaparición de la alergia es un hecho por todos conocido; y con la cepa R¹ el fenómeno ha sido observado por KRAUSE, BALDWIN y GARDNER pero sobre todo por WILLIS en 1928. Que se trate pues de tuberculosis experimentales regresivas como consecuencia de la particular resistencia de la especie infectada (ternera, carnero, cabrito) o debido a la atenuación particular de los gérmenes infectantes (BCG, R¹ o cepas lúpicas tal como lo hemos demostrado nosotros en el cobayo) existe siempre extinción de la reactividad tuberculínica cuando la infección ha curado bacteriológicamente.

Por estos hechos observados en el orden experimental se ve que sería muy extraordinario que no existiese jamás la extinción de la sensibilidad tuberculínica en la especie humana que es una especie relativamente resistente a la infección bacilar. Ahora bien, existe justamente en la actualidad un número importante de observaciones clínicas donde ha podido observarse el fenómeno de la extinción de la sensibilidad tuberculínica.

No es el caso de describir todas esas observaciones que en su mayor parte han sido hechas en los Estados Unidos, donde principalmente han retenido la atención de los tisiólogos: unas, y son en mucho las más frecuentes, señalan la coexistencia de calcificaciones radiológicas del pulmón (restos de cicatrices casi siempre de origen tuberculoso) con una sensibilidad tuberculínica negativa (7; 16; 21; 22; 28; 30; 51; 57; 59; 60; 61; 67; 106; 108; 109; 110; 117; 118; 120); otras observaciones describen el desfallecimiento de la alergia en su ciclo completo (6; 16; 19; 29; 36; 38; 39; 52; 62; 63; 69). Existe en fin una tercera categoría de observaciones que serán comentadas más lejos.

Así, la desaparición de la sensibilidad tuberculínica se observa indiscutiblemente en la especie humana. Pero si la extin-

ción se atribuye a la esterilización de las lesiones de primo-infección, ¿cómo podría explicarse que la ausencia de la reactividad tuberculínica no sea la regla hacia los 40, 50 ó 60 años, edad en que la esterilización de las lesiones de primo-infección es cosa hecha desde hace ya mucho tiempo?

Es precisamente aquí que interviene la noción de la reinfección.

La reinfección reaviva las alergias debilitadas y es, evidentemente, la causa de que el hombre adulto se presente siempre en estado alérgico. La reinfección es pues un factor determinante en la evolución a largos plazos de la sensibilidad tuberculínica. Ahora lo que importa examinar más de cerca, son las relaciones que existen entre la infección y la alergia. Sobre este punto existen ya algunas nociones experimentales y epidemiológicas sólidamente adquiridas, relacionadas con el *período de incubación* y la intensidad de la alergia provocada por reinfección.

En lo que se relaciona con el período de incubación, el fenómeno siguiente ha sido observado por WILLIS²⁴: cobayos infectados con la cepa atenuada R¹ y vueltos a los 18 meses totalmente insensibles a la tuberculina, vuelven a recobrar en 4 ó 5 días, cuando son re infectados, una intensa reactividad tuberculínica mientras que los cobayos testigos no se alergizan sino en 15 días o en un tiempo mayor todavía. Existe pues, cuando la reinfección se produce en un animal con sensibilidad tuberculínica apagada, una intensa aceleración en la reaparición de la alergia. Durante mucho tiempo este fenómeno capital no recibió la atención que merecía. Nosotros lo verificamos en 1939, y reconocimos su perfecta exactitud experimental. Cobayos primo-infectados con BCG o con cepas lúpicas avirulentas aisladas por nosotros, habiendo cesado de reaccionar a la tuberculina, presentaron — de 10 a 26 meses más tarde — una intensa sensibilidad tuberculínica, 5 días después de efectuarse una reinfección virulenta; es decir, 3 veces más rápida que los testigos idénticamente primo-infectados. Existe realmente en la reinfección del cobayo una intensa aceleración del proceso de sensibilización. El problema que en seguida se plantea es el de saber si el mismo fenómeno puede observarse también en el hombre. Para resolverlo inoculamos BCG a 30 individuos anérgicos, insensibles a una solución de tuberculina bruta de 10 miligramos, y que seguramente habían reaccionado a la tuberculina en épocas anteriores por tratarse en su mayor parte de personas mayores de 60 años. La dosis de BCG inyectada por vía subcutánea fué de $\frac{2}{10}$ de miligramo. La reactividad tuberculínica fué buscada al sexto día y luego de nuevo al décimo, y a los 15 días, con una solución de tuberculina bruta de 10 miligramos, y a veces de un miligramo.

Los plazos de reaparición de la alergia en estos viejos, fueron los si-

güentes: Entre los 30 inoculados con BCG, 13 reaccionaron ya al sexto día, lo que da un promedio de un 43 % de reacciones positivas. De los 17 negativos restantes, solo 12 pudieron ser explorados entre 10 y 15 días; 6 se hicieron positivos. Los 6 negativos restantes por causas ajenas a nuestra voluntad los perdimos de vista.

Si ahora recordamos que el período antialérgico habitual del BCG administrado por vía subcutánea en inyección primo-infectante dura por lo menos 4 a 5 y hasta 6 semanas, resulta con toda nitidez que la mayoría de nuestros individuos de experiencia presentaron una intensa aceleración en su resensibilización. Estos hechos confirman también las observaciones de SAYÉ¹⁰⁹, quien desde 1938 había señalado en los vacunados que habían perdido la sensibilidad del dermis a la tuberculina después de la revacunación con el BCG, que la alergia aparecía entonces en un plazo mucho más corto que en el momento de practicarse la primo-vacunación. Las observaciones de SAYÉ fueron confirmadas en Francia por WEILL HALLÉ, y en América trabajando con un grupo de 5 primo-vacunados con el BCG con alergia apagada en el Instituto Henry Phipps (Filadelfia) LÓPEZ BONILLA⁵³ hizo idénticas comprobaciones.

URQUIJO¹¹⁶, en un estudio de conjunto, comentando estos hechos propuso que se llamara al fenómeno de la aceleración de la alergia, "Fenómeno de WILLIS - SAYÉ". Debemos señalar también que COSTE, BERNAUD y HERVE en un grupo de 18 viejos anérgicos de 53 a 90 años aplicando nuestra técnica de inoculación de BCG, observaron en todos ellos el fenómeno de la aceleración de la alergia en un plazo que varió entre 5 y 7 días, confirmando de esta manera plenamente nuestras experiencias.

El hecho observado por WILLIS en el cobayo, existe también, como dejamos demostrado en el hombre. Este fenómeno demuestra pues que tanto en el hombre como en el cobayo, al producirse la curación de una infección tuberculosa que arrastre consigo la extinción de la sensibilidad tuberculínica, persiste en las células del organismo algo que agregándose a los nuevos materiales antigénicos aportados por la reinfección, acelera de manera asombrosa su acción sensibilizante. Se puede pues decir que la alergia completa del hombre comporta además del elemento visible traducido por la reactividad del dermis a la tuberculina, un elemento invisible y residual que se pone de manifiesto por la actitud que conserva el organismo desensibilizado para volver a recobrar en un plazo mucho más corto esta reactividad, cuando por una causa cualquiera haya desaparecido.

El estudio de esta alergia residual, ha adquirido en el momento actual gran importancia, gracias sobre todo a las importantes contribuciones experimentales y clínicas de ASSIS y CARVALHO⁴, que han denominado a estos

fenómenos con el nombre de alergia infratuberculínica, las de SAYÉ¹⁰⁶; ¹¹⁰; y las de ARENA⁹ y CHATTAS¹⁸, las de VARGAS SIVILA¹¹³, y las muy recientes de ROSENBERG⁷², (basadas éstas en el estudio de 1794 personas sanas, debiendo destacarse que en un grupo de 153 personas de 15 a 17 años pudo anotar 16 fenómenos de extinción de alergia, con resensibilización acelerada por el BCG y los de revacunación acelerada de SAYAGO, ARENA y DEGOY¹⁰⁷.

Ahora pasemos a considerar el problema de *la intensidad de la alergia de retorno*. Aunque sobre este punto faltan todavía algunas nociones de orden experimental, el estudio sobre *la intensidad de las reacciones alérgicas en la especie humana a través de las diferentes edades*, se revela sin embargo del más alto interés.

Practicando con CANETTI y LACAZE¹³ reacciones de MANTOUX, sistemáticas en 941 personas no tuberculosas de 15 a 96 años de edad, hemos advertido que *la reactividad tuberculínica va muy netamente intensificándose durante varias decenas de años*. Esta intensificación progresiva de la alergia aparece todavía con mayor nitidez, sobre todo si se la confronta con las estadísticas americanas de ARONSON², MAC PHEDRAN y OPIE⁵⁸, WELLS y SMITH¹²¹.

Calculando en efecto el promedio de individuos que respectivamente reaccionan a las soluciones débiles de 1/1000 (un milésimo) y 1/10000 (un diez milésimo de tuberculina) y a las soluciones fuertes de 1/100 (una centésima) de tuberculina, se encuentra en las diferentes edades las cifras siguientes:

EDAD	WELLS y SMITH ¹²¹		CANETTI y LACAZE ¹³		ARONSON ²		MAC PHEDRAN y OPIE ⁵⁸	
	S. D.	S. F.	S. D.	S. F.	S. D.	S. F.	S. D.	S. F.
0 a 4 años	64	36			26	74	13,2	86,8
5 a 9 años	68	32			37,5	62,5	47	53
10 a 14 años	79	21			43	57	62,1	37,9
15 a 19 años	80	20	89	11	47	53	90	10
20 a 29 años	87	13	94,8	5,2	60	40	73,1	26,9
30 a 39 años	90,1	9,9	92,4	7,6	70	30	81	19
40 a 49 años	89,6	10,4	92,6	7,4	73	27	87,3	12,7
50 a 59 años	87,4	12,6	89,6	10,4	79	21		
60 a 69 años			87,7	12,3	74	26	85,7	14,3
Más de 70 años	85,9	14,1	81	19	73	27		

S. D. = Soluciones Débiles (1/1000 ó 1/10000 lo que equivale a reactividad fuerte).

S. F. = Soluciones Fuertes (1/100 lo que equivale a reactividad débil).

Se ve pues que *el promedio de individuos que reaccionan sólo a la concentración de 1/100 de tuberculina bruta (o a su equivalente de PPD)*, lo cual traduce una sensibilidad tuberculínica de débil intensidad, *va constantemente disminuyendo hasta llegar a los 40, 50 ó 60 años.*

Por otra parte este mismo aumento de la sensibilidad a la tuberculina se vuelve a encontrar cuando se calculan los promedios de las personas que con determinada solución de tuberculina, respectivamente dieron lugar a reacciones débiles (+), y a reacciones fuertes con (++; +++; ++++ o más cruces).

Veamos lo que al respecto nos aportan las estadísticas de CANETTI y LACAZE, WELLS y SMITH y la de ARONSON:

EDAD	WELLS y SMITH ¹²¹		CANETTI y LACAZE ¹³		ARONSON ³	
	+	> de una +	+	> de una +	+	> de una +
0 a 4 años	69	31			30	70
5 a 9 años	60	40			31	69
10 a 14 años	59	41			30	70
15 a 19 años	55	45	37,5	62,5	33	67
20 a 29 años	50	50	25	75	24	76
30 a 39 años	48	52	48	52	20	80
40 a 49 años	51	49	44	56	19	81
50 a 59 años	54,5	45,5	46	54	19	81
60 a 69 años			50	50	19	81
	67	33	56	44	18	82

+ = reacción de 1 +
> + = reacción de 2, 3, o 4 +

Se ve inmediatamente por la lectura de este cuadro que el promedio de individuos que reaccionan intensamente a la tuberculina va en constante aumento durante largos años. *Existe pues durante varias décadas de la vida una intensificación pronunciada de la alergia.* Ahora bien, *este fenómeno no puede explicarse plenamente sino por la reinfección.* La alergia producida por la primo-infección no podría por si sola, en ningún caso, ir intensificándose durante tantos años.

La sensibilidad tuberculínica creada por la primo-infección bacilar llega ya a su grado máximo de intensidad en las primeras semanas o en los primeros meses de producida la infección. Y así en toda la experimentación fisiológica, ya se trate de bacilos vi-

rulentos o atenuados, de dosis masivas o discretas o de especies de animales sensibles o resistentes a la tuberculosis, no existe un solo ejemplo de infecciones bacilares en que la alergia haya ido intensificándose más allá de este período de tiempo.

Sempre precozmente e independientemente de la evolución ulterior de la infección causal es que la alergia llega al máximo de su intensidad. Con esto se ve en seguida que la *primo-infección* se muestra incapaz para poder explicar por sí sola la evolución y la intensificación casi indefinida de la alergia humana.

Considerando todo esto, no queda más que la existencia y repetición de las reinfecciones tuberculosas para poder explicar en forma satisfactoria la evolución y la intensificación de la alergia humana observada durante tan largo tiempo.

Debemos de hacer notar de manera particular el punto siguiente: Si la alergia humana no hiciera otra cosa sino persistir en grado inmutable durante toda la existencia del hombre, este solo hecho bastaría también para demostrarnos que se producen reinfecciones, por la sencilla razón de que la primo infección se muestra incapaz por sí sola, para poder asegurar durante decenas de años tal estabilidad alérgica, cosa que por otra parte tampoco se observa jamás en las tuberculosis experimentales. Pero es que no solamente hay *persistencia de la sensibilidad tuberculínica*, sino que también hay *intensificación*, lo que prueba bien que la alergia llevada por la reinfección (que no existe razón alguna para suponerla más severa que la de la primo-infección) beneficia de poderosos factores *endógenos* de refuerzo. Debemos considerar como uno de estos factores a la edad, puesto que las sensibilizaciones se muestran siempre mucho más fáciles e intensas en la edad adulta que en la niñez.

También existen otros factores que pueden intervenir, entre ellos quizá los factores *endocrinos*; pero creemos que la parte principal pertenece a la infección tuberculosa anterior a cada reinfección, alimentando a esta última en cierto modo en su poder alergizante con los materiales inaparentes dejados por la infección previa.

Por otra parte, este hecho constituye en inmunología un fenómeno de orden muy general asimilable por ejemplo a la brusca ascensión de la cantidad de *antitoxinas diftéricas*, consecutiva a una inyección de anatoxina practicada en el momento en que disminuyen o desaparecen del suero las *antitoxinas*. Lo cual es suficiente para que el nivel de antitoxinas obtenido entonces, sobrepase notablemente al tenor en antitoxinas alcanzando en la primera vacunación. A pesar de que cada agente sensibilizante le imprima caracteres particulares, el fenómeno de la intensificación de la alergia bajo la influencia de *re-infecciones* entra pues en el cuadro general de la *patología infecciosa*.

Los hechos desarrollados nos conducen a encarar el complejo problema de la alergia tuberculosa de una manera nueva. No debe creerse, por el hecho de existir la alergia en casi todas las edades, que ella presente una verdadera continuidad; al contrario, es en su discontinuidad que reside su carácter principal, resultado de *la sucesión y el cabalgamiento de nuevas y variadas alergias producidas por infecciones diferentes y en edades también diferentes y, sobre todo, en terrenos ya modificados por alergización previa. La alergia completa del hombre aparece así como una adición de alergias particulares, adición no de orden algebraico ni geométrico sino de un tipo mucho más complejo, y cuya complejidad no deriva solamente del número de los términos en presencia, número indudablemente muy pequeño si se considera que el hombre experimenta sólo algunas reinfecciones, pero las influencias que unas alergias ejercen sobre las otras son muy difíciles de analizar.* Hemos analizado ya superficialmente en qué consiste esta influencia, pero queda aún de todo esto materia para amplias y nuevas investigaciones.

Volvamos todavía sobre el fenómeno de la extinción de la alergia tuberculínica. Este fenómeno que *objetiva* la discontinuidad de la alergia, es fundamental pero esto no quiere decir que en sí mismo sea muy frecuente. En verdad, nos encontramos aún muy mal documentados sobre la frecuencia real de los casos de extinción de la alergia. Fuera del trabajo de LONG⁵², del cual ya hemos hablado, no existe en este dominio ningún otro estudio estadístico basado en plazos suficientes y que abarque todas las edades del hombre. Ahora bien, estudiando de cerca este problema se observa que por lo menos pueden existir tres causas capaces por sí solas de restringir en la práctica la observación del fenómeno de la extinción de la alergia tuberculínica, por natural que éste aparezca en el transcurso de las infecciones tuberculosas inaparentes. Existe en primer lugar, así como lo hemos visto precedentemente, por lo menos un 20 % de personas en que a pesar de ir muy lejos en la cicatrización de sus lesiones latentes, sin embargo no llegan jamás a esterilizarlas completamente.

Ahora bien, por lo que sabemos en casos análogos experimentales, es casi seguro que en tales personas jamás se observa tampoco el fenómeno de la extinción de su alergia tuberculínica. Por otra parte la experimentación también nos ha mostrado que es necesario que transcurra cierto período de

tiempo entre el momento de producirse la esterilización de las lesiones y el de la aparición del fenómeno de la extinción de la alergia. En efecto, demostramos que cobayos infectados con BCG (10 miligramos por vía subcutánea) mostraron la esterilidad de sus lesiones entre el quinto y séptimo mes, mientras que la primera extinción de la alergia no se observa antes del décimo mes (mucho más tarde aún en los otros animales). Es también conocido que las *infecciones tuberculosas del hombre*, son muy diversas y desigualmente sensibilizantes, lo que puede ser debido a la desigualdad de dosis bacilares y a la diferente propiedad sensibilizante de las cepas infectantes, pero en gran parte también se deba a las desiguales actitudes reaccionales de los individuos, del mismo modo que debemos preguntarnos si una vez *terminada la esterilización de las lesiones*, no intervienen grandes desigualdades en el ritmo de disminución de la sensibilidad tuberculínica. Se puede admitir como hecho probable, que algunas personas se desensibilizan muy rápidamente contrastando con otras que jamás llegan a desensibilizarse o bien lo realizan con tal lentitud que se hace imposible el poder observar dicho fenómeno en los plazos de vigilancia prácticamente aplicables.

La tercera causa de no extinción de la alergia es probablemente la más importante. Teniendo en cuenta la gran frecuencia y hasta si se quiere, la universalidad de las reinfecciones tuberculosas, debemos preguntarnos si las primeras reinfecciones no sobrevienen en muchos casos, antes que la sensibilidad tuberculínica dejada por la primo-infección haya tenido tiempo de extinguirse completamente.

Por lo menos en las personas primo-infectadas tardíamente (su número no es tan pequeño) hoy día sabemos que esta causa de no extinción de la alergia, debe intervenir a menudo sobre todo si se recuerda que frecuentemente la primo-infección retardada es ocasionada por la penetración tardía (estudiantes, enfermeras) en un medio intensamente contaminado que es lo que justamente expone a las reinfecciones precoces.

Si estas tres razones tienden así a disminuir la frecuencia del fenómeno de la extinción de la alergia, no por eso deja de existir un momento de la vida del hombre donde la observación de este fenómeno se realiza con indiscutible frecuencia: nos referimos a la vejez.

En efecto, en la serie de 941 intradermorreacciones tuberculínicas de CANETTI hechas con LAOAZE¹¹ se observa que el porcentaje de reacciones negativas va creciendo después de los 50 años; y el mismo hecho se observa en las estadísticas tan importantes de ARONSON³⁰ y de WELLS y SMITH¹²¹, como lo muestra el siguiente cuadro:

EDAD	WELLS y SMITH ¹²¹		ARONSON ³		CANETTI y LACAZE ¹²	
	Número de personas probadas	Porcentajes de negativas al 1/100	Número de personas probadas	Porcentajes de negativas al 1/100	Número de personas probadas	Porcentajes de negativas al 1/100
0 a 4 años	555	65	826	84		
5 a 9 años	605	45	2.209	70		
10 a 14 años	502	28	2.516	50		
15 a 19 años	600	16	1.710	30	36	19
20 a 29 años	1.558	7	1.931	21	64	15
30 a 39 años	781	4	1.193	16	102	9,8
40 a 49 años	443	2,3	1.123	11,5	155	3,2
50 a 59 años	303	3,6	669	12,6	205	5,9
60 a 69 años			298	12,5	219	14,2
más de 70 años	208	7,3	116	22	160	18,1

Luego pues, la curva de la alergia, lejos de ir aumentando indefinidamente con la edad, o aún de permanecer en platillo, descende, como lo muestra la neta disminución del promedio de reacciones positivas en la edad madura y en la vejez.

Ahora veamos lo que dicen al respecto otros autores:

TROISIER y colab. ⁽¹¹⁵⁾ observaron, entre 99 pensionistas de un hospicio de viejos, los siguientes resultados con la cutirreacción:

Estadística de TROISIER, DEVELAY y WEISS ¹¹⁵ relativa a 99 pensionistas de un hospicio

	70 a 79 años	80 a 89 años
	%	%
Reacciones negativas	3,6	11,1
Reacciones frustras	7,2	11,1
Reacciones retardadas	7,2	18,5
Reacciones positivas	82,0	59,3

La lectura de estas cifras muestra el notable aumento de reacciones frustras, negativas o retardadas que se observan de una década a otra. En la estadísticas de KAYNE ⁸⁸ relativas a 397 londinenses, se encuentran las siguientes cifras:

<i>Edad</i>	<i>Número de personas estudiadas</i>	<i>Porcentajes de negativas al $\frac{1}{100}$ de tuberculina</i>
0 a 14 años	51	49
15 a 29 años	64	17
30 a 44 años	57	7
45 a 59 años	78	15
60 años y mayores	147	14

Del mismo modo SAYAGO y GARGIULO¹⁰⁸, estudiando el índice alérgico en 1940, en los viejos asilados en un hospicio de Córdoba llegan a los siguientes resultados:

	70 a 79 años	80 a 89 años
	%	%
Reacciones negativas	5,8	22,2
Reacciones positivas	94,2	77,7

SAYAGO y GARGIULO concluyen textualmente de estas cifras: "Es posible que tales resultados sólo puedan ser registrados en el grupo de ancianos por nosotros estudiados, ya que entre ellos principalmente después de los 80 años existe una verdadera reclusión casi incompatible con la aportación de nuevas infecciones que al parecer resultan necesarias para el mantenimiento de la alergia."

Estas estadísticas perfectamente concordantes, demuestran que cierto número de viejos pierden su sensibilidad a la tuberculina; en otros, sin perderla enteramente se observa una disminución notable de su intensidad.

Esta disminución tardía de la sensibilidad tuberculínica no puede explicarse completamente por una particular inaptitud reaccional de la piel de la gente vieja pues así como ya lo habían establecido TROISIÉ y colab. (115), y como también lo mostramos nosotros es muy fácil conferir a los viejos tuberculino-insensibles, la sensibilidad, alérgica, inoculándoles BCG. Podemos aceptar que esta disminución tardía de la alergia debe ser atribuida al distanciamiento tardío de las reinfecciones provocado por la menor actividad y por el modo de vida retirado de los viejos, lo cual disminuye las probabilidades de que la alergia sea reanimada por nuevas penetraciones bacilares.

Tales son los principales hechos que para el mejor conocimiento de la sensibilidad tuberculínica humana aporta la noción de la reinfección latente.

Sumario

La incorporación de los bacilos de Koch muertos, al aceite de vaselina o a otros excipientes similares, constituye un recurso técnico que se ha revelado fecundo en el terreno experimental, permitiendo rectificar algunas nociones clásicas y establecer otras nuevas, de la mayor importancia.

Es así que gracias a la nueva técnica han quedado descartadas las dos nociones clásicas referentes a: 1) La imposibilidad de conferir, mediante inoculación de bacilos muertos, una alergia comparable a la obtenida con bacilos de Koch vivos y virulentos; 2) la incapacidad de los mismos bacilos para provocar lesiones metastáticas a distancia.

Se describe la técnica habitualmente seguida por el autor para incorporar los bacilos de Koch muertos, al aceite de vaselina. Se detallan luego, sucesivamente: a) los caracteres de la alergia y la inmunidad conferidos por los bacilos de Koch, muertos, envueltos en aceite de vaselina; b) las lesiones a distancia y la enfermedad experimental obtenidas por la inoculación intratesticular en el conejo; c) el problema clínico constituido por las "neumonías aceitosas".

En la parte final, se estudia la alergia en sus relaciones con la infección tuberculosa latente; y se exponen los hechos de orden epidemiológico, bacteriológico y experimental que hoy nos permiten interpretar de una nueva manera el complejo problema de la evolución de la alergia en la especie humana.

Las inoculaciones de las lesiones de reinfección latente han mostrado que alrededor del 20 % de los sujetos no llegan jamás a esterilizar totalmente sus lesiones latentes, a pesar de que éstas se encuentren muy avanzadas en lo que a cicatrización se refiere. Podemos preguntarnos si no es en este grupo de sujetos *que se muestran impotentes para esterilizar sus lesiones*, que se encuentran los candidatos a contraer la tuberculosis-enfermedad. Y aún en estos casos la enfermedad no ha de germinar forzosamente, sino que necesitará del concurso de otras causas externas, tales como *fatigas, privaciones, malas condiciones higiénicas*, que intervienen tan frecuentemente en el origen de la tisis; pero es pro-

bable que aquellos sujetos formen un grupo muy particular, el único que proporcionaría a la tuberculosis sus futuras víctimas.

Si esta manera de ver se confirmara, daría una especie de fundamento bacteriológico a la noción — comprobada por todos los médicos — de la existencia de individuos en los que las condiciones de vida más desfavorables y las más prolongadas exposiciones al contagio se muestran impotentes para volverlos tísicos, en contraste con otro grupo de personas a las que, por más rigurosas que sean las precauciones que se tomen, jamás se las llega a preservar de la tisis.

Siguiendo durante largos años, la evolución de la sensibilidad tuberculínica de todo individuo primoinfectado, se podría quizá reconocer estas personas predestinadas a contraer la tisis. Así, por ej., el debilitamiento muy pronunciado o la extinción total de la alergia (lo que traduce la curación bacteriológica de las lesiones latentes), significaría un pronóstico muy favorable; en cambio, la persistencia de un índice alérgico inmutablemente elevado, sin otra causa que lo justifique, sería de pronóstico sombrío, pues traduciría la ineptitud de tales personas para desembarazarse de los bacilos que han penetrado en su organismo.

Lo anteriormente expresado no se encuentra en contradicción con el hecho de que las personas previamente alérgicas enferman de tisis con menos frecuencia que las no alérgicas. Es indiscutible el beneficio de alergizar toda la colectividad con el B.C.G.; pero debe distinguirse entre la *pequeña resistencia específica* aportada por la alergia y la situación — de muy distinto significado — configurada por una insuficiente resistencia general reforzada por una alergia indefinidamente persistente. No hay que confundir la posible utilidad de la alergia frente a la reinfección, con el mal significado de una alergia persistente que implica o traduce la imposibilidad de esterilizar las lesiones.

Una de las investigaciones más apremiantes de la tisiología, consistiría en determinar — de manera repetida y continua durante largos años — la sensibilidad tuberculínica en un gran número de personas a partir del momento en que cada una de ellas se mostró por primera vez alérgica a la tuberculina; se trataría luego de ver si las que presentarán una o varias extinciones de la alergia, mostraron en conjunto menor predisposición a contraer la tuberculosis que las otras personas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) AMEUILLE (P.); SAENZ (A.) y CANETTI (G.). — Tuberculose abortive et réinfection tuberculeuse. *La Press. Med.* **48**, 585-589, 1940.
- 2) ARENA (A. R.). — Alergia en tuberculosis experimental. *An. de la Cat. de Patol. y Cl. de la Tuberc.* **4**, 72-83, 1942.
- 3) ARONSON (J. D.). — Further studies on the incidence of tuberculous infection in some rural communities of the South. *Am. Rev. of Tuberc.* **28**, 617-636 1933.
- 4) ASSIS (A.); CARVALHO (A. de). — Estudos sobre alergia infratuberculínica; ação do B. C. G. morto em individuos isentos de infecção tuberculosa. *O Hospital*, **22**, 173-196, 1942.
- 5) ASSIS (A. de); FIALHO (A.). — Contribuição ao estudo da patogenia de B. C. G. vaselinado no coelho. *O Hospital*, **20**, 173-202, 1941.
- 6) AUSTRIAN (C. R.). — Evolution of tuberculous infection in childhood; observations on children admitted to dispensary over period of 12 years. *Am. Rev. of Tuberc.* **16**, 501-510, 1927.
- 7) BAETJER (H.); DOULL. — *Bull. of John Hopk. Hosp.* **41**, 1932.
- 8) BOEHNE (C.). — Ueber die Spitzempleuraschwielen der Lunge. — *Beitr. z. Klin. der Tuberk.* **75**, 164-169, 1930.
- 9) BOQUET (A.). — Sur le mécanisme de l'infection tuberculeuse expérimentale (2e. mémoire). *Ann. de l'Inst. Pasteur* **50**, 5-66. 1933.
- 10) BOQUET (A.). — Recherches sur la virulence des bacilles tuberculeux du type humain et du type bovin inocules au lapin par voie menagée. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, **61**, 479-511, 1933.
- 11) BOQUET (A.); BRETEY (J.). — Développement et evolution de la sensibilité à la tuberculine chez le cobaye. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, **52**, 252-277. 1934.
- 12) CANETTI (G.). — Les réinfections tuberculeuses latentes du poumon. Tesis. Paris, Vigot, 1939.
- 13) CANETTI (G.); LACAZE (A.). — Données nouvelles sur l'evolution et sur la signification de l'allergie tuberculínique, les grandes tendances evolutives de l'allergie tuberculínique chez les sujets non tuberculeux. allergie et réinfection. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, **65**, 435-463, 1940.
- 14) CASALS (J.); FREUND (J.). — Sensitization and antibody formation in monkeys injected with tubercle bacilli in paraffin oil. *The J. of Imm.* **36**, 399-404, 1939.
- 15) COULAUD (E.). — Etat allergique durable, obtenu chez les animaux de laboratoire par injection sous-cutanéé de bacilles tuberculeux morts, enrobés dans la paraffine solide. *Revue de la Tub.* **2**, 851-855, 1934.
- 16) COULAUD (E.); LEMANISSIER. — Les reactions tuberculíniques negatives chez les sujets infectés par le bacille tuberculeux. *Rev. de la Tub.* **3**, 806-815, 1939.
- 17) CHASE (M. W.). — The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin. *Proc. of the Soc. for Exp. Biol. and Med.*, **59**, 134-135, 1945.
- 18) CHATTAS (A.). — La vacunación antituberculosa con el B. C. G. Tesis Córdoba (Rep. Argent.), 1942.
- 19) CHEVALLEY. — Extinction des réactions tuberculíniques apres une primo-infection. *Bull. et Mem. de Soc. Med. de Hop.*, **56**, 657-658, 1940.
- 20) CHOUCRON (N.). — Biological effects of a toxic and a sensitizing substance isolated from paraffin oil extract of dead tubercle bacilli. *Science*, **98**, 327-329, 1943.
- 21) DEARING (W. P.). — Tuberculin and X-ray survey. *The Am. Rev. of Tuberc.* **40**, 640-653, 1939.
- 22) DEBENEDETTI (R. L.); TRESSARIEUX (P.) et BALGAIRIES (E.). — Cuti-réactions tuberculíniques et états radiologiques. *Rev. de la Tuberc.*, **2**, 1093-1100, 1936.
- 23) FISCHER-WASELS (B.). — Tödliche Lungenschumpfung durch Gebrauch von Menthölöl *Frankf. Zeitsch. f. Pathol.* **44**, 412-425, 1933.
- 24) FREUND (J.); BONANTO (Mary V.). — The effect of paraffin oil, lanolinlike substances and killed tubercle bacilli on immunization with diphtheric toxoid and Bact. typhosum. *Journ. of Imm.* **48**, 325-334, 1944.
- 25) FREUND (J.); CASALS (I.); GENGHOFF (Dorothy S.). — The synergistic effect of paraffin-oil combined with heat-killed tubercle bacilli. *The J. of Imm.*, **38**, 67-69, 1940.

- 26) FREUND (I.); CASALS (J.); HOSMER (Elizabeth P.). — Sensitization and antibody formation after injection of tubercle bacilli and paraffin oil. Proc. Soc. of Exper. Biol. and Med., **37**, 509-513, 1937.
- 27) FREUND (J.); GOTTSCHALL (R. Y.). — Standardization of tuberculin with the aid of guinea pigs sensitized by killed tubercle bacilli in liquid petrolatum. Arch. of Pathol. **37**, 73-74, 1942.
- 28) GASS (R. S.); GAULD (R. L.); HARRISON (E. F.); STEWART (H. C.); WILLIAMS (W. C.). — Tuberculosis studies in Tennessee. Roentgenological evidence of tuberculous infection in relation to tuberculin sensitivity in school children. Am. Rev. of Tuberc. **38**, 441-447, 1938.
- 29) GEER (E. K.). — Tuberculosis among nurses. Arch. of Int. Med., **49**, 77-87, 1932.
- 30) GOMEZ (F.). — (Comunicación personal).
- 31) HAEFLIGER (E.). — Ueber die Ausbreitungsgeschwindigkeit intrakutan verimpfter Tuberkelbazillen im Körper von Meerschweinchen die mit abgetöteten Bazillen in Vaselineöl vorbehandelt waren. Zeit. f. Tuberk. **82**, 91-101, 1939.
- 32) HAGAN; LEVINE. — J. A. Vet. M. A. **8**, 728, 1932.
- 33) HENSEL (G.). — Erhöhung und Verlängerung der tuberkulösen Allergie beim Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit abgetöteten Tuberkelbazillen in Verbindung mit Lanolin und Vaseline. Beitr. z. Klin. der Tuberk. **90**, 387-390, 1937.
- 34) HENSEL (G.). — Spezifischer Tuberkuloseschutz durch Allergisierung mit abgetöteten, in Lanolin oder Vaseline eingebetteten Tuberkelbacillen. Ein Beitrag zum Problem der Tuberkuloseschutzimpfung. Beitr. Z. Klin. der tuberk. **91**, 442-446, 1938.
- 35) KAYNE (C. G.). — B. C. G. vaccination in Western Europe. The Am. Rev. of Tuberc. **34**, 10-42, 1936.
- 36) KOURILSKY (R.); ONG-SIAN-GWAN. — Réactions cutanées allergiques et réactions humorales chez les tuberculeux. Rev. de la Tub., **3**, 345-350 1937.
- 37) KRAUSE (A. K.). — Studies in immunity to tuberculosis. Experimental Studies on the cutaneous reaction to tuberculo-protein. First paper; Factors governing the reaction. J. Med. Res. **25**, 1-23, 1916.
- 38) KRAUSE (A. K.). — Human resistance to tuberculosis at various ages of life. Am. Rev. of Tuberc. **11**, 303-354, 1925.
- 39) KRAUSE (A. K.). — Studies on tuberculous infection; dissemination of tubercle bacilli in immune guinea pig; probable factors involved in tuberculo-immunity. The Am. Rev. of Tuberc., **14**, 211-236, 1926.
- 40) KRAUSE (A. K.). — Studies on tuberculous infection; summary, analysis and applications of studies in tuberculous infection. The Am. Rev. of Tuberc., **14**, 271-305, 1926.
- 41) LANDSTEINER (K.); CHASE (M. W.). — Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. IX-Skin sensitization induced by injection of conjugates. The J. of Exp. Med. **73**, 431-438, 1941.
- 42) LANDSTEINER (K.); CHASE (M. W.). — Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds. Proc. of the Soc. for Exp. Biol. and Med., **49**, 688-690, 1942.
- 43) LANGE (B.). — Zeitschr. f. Tuberk., **38**, 167, 1923.
- 44) LANGE (B.). — Zeitschr. f. Tuberk. **38**, 263, 1923.
- 45) LANGE (B.). — Zur Frage der Virulenz der bei menschlicher und tierischer Tuberkulose vorkommenden Tuberkel-bazillen. Versuche an Meerschweinchen Mäusen und Kaninchen. Zeitschr. f. Tuberk., **57**, 129-142; 209-228; 1930.
- 46) LANGE (B.). — Untersuchungen über den Typus der Tuberkelbazillen bei Lupus vulgaris. Zeitschr. f. Hyg. und Infektionsk., **119**, 166-185, 1937.
- 47) LANGE (B.). — Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage nach der Bedeutung von Superinfektionen für Entstehung und Verlauf. Tuberkulöser Krankheitsprozesse. Zeitschr. f. Tuberk. **77**, 249-269, 1937.
- 48) LAPORTE (R.). — Action de l'huile de paraffine sur les lésions produites par un bacille paratuberculeux. C. R. de la Soc. de Biol. de Paris, **130**, 611-614, 1939.
- 49) LAPORTE (R.). — Fixation in vivo des bacilles tuberculeux on paratuberculeux morts ou vivants, au niveau des foyers contenant de l'huile de paraffine. C. R. de la Soc. de Biol. de Paris, **130**, 1170-1173, 1939.
- 50) LAPORTE (R.). — Action pathogène et sensibilisante des bacilles tuberculeux dégraissés. C. R. de la Soc. de Biol. de Paris, **133**, 63-66, 1940.

- 51) LEES (H. D.). — Tuberculosis as student health problem. *J. Lancet*, **55**, 199-200, 1935.
- 52) LONG (E. R.). — The tuberculin test. *The Am. Rev. of Tuberc.*, **40**, 607-620, 1939.
- 53) LOPEZ BONILLA. — (Comunicación personal).
- 54) LURIE (M. B.). — The fate of human and bovine tubercle bacilli in various organs of the rabbit. *The J. of Exp. Med.*, **48**, 115-182, 1928.
- 55) LURIE (M. B.). — The fate of tubercle bacilli in the organs of reinfected rabbits. *The J. of Exp. Med.*, **50**, 747-765, 1929.
- 56) LURIE (M. B.). — The fate of B. C. G. and associated changes in the organs of rabbits. *The J. of Exp. Med.*, **60**, 163-178, 1934.
- 57) Mc KNEELY (J. B.). — *Am. Rev. of Tuberc.*, **16**, 409, 1927.
- 58) Mc PHEDRAN (F. M.); OPIE (E. L.). — The spread of tuberculosis in families. *Am. J. of Hyg.*, **22**, 565-643, 1935.
- 59) MYERS (J. A.). — The detection of tuberculous infection. Comparative value of the pathologic examination, the tuberculin test and the X ray examination. *J. A. M. A.*, **112**, 1904-1910, 1930.
- 60) NELSON (W. E.); MITCHELL (A. C.); BROWN (E. W.). — The intracutaneous tuberculin reaction associated with calcified intrathoracic lesions. *The Am. Rev. of Tuberc.*, **38**, 311-314, 1937.
- 61) OPIE (E. L.); Mc PHEDRAN (F. M.). — *Am. Rev. of Tuberc.*, **14**, 306, 1926.
- 62) PAISSEAU (O.); VALTIS (J.); KAYEM (E.). — Sur certain anomalies des réactions tuberculiques. *La Press. Méd.*, **46**, 225-226, 1938.
- 63) PARETZKY (M.). — The disappearance of specific skin hypersensitiveness in tuberculosis. *The Am. Rev. of Tuberc.*, **33**, 370-395, 1936.
- 67) PELFORT (C.). — Neumopatías consecutivas a la ingestión de hidrocarburos (kerosene, bencina, etc.) en el niño. *Hoja Tisiol.*, **3**; 77-92, 1943.
- 65) PELFORT (C.). — Neumopatía consecutiva a la ingestión de solución de salicilato de metilo en un niño. *Arch. de Ped. del Urug.*, **15**, 596-599, 1944.
- 66) PELFORT (C.); CASSINELLI (J. F.); PORTILLO (J. M.). — Neumopatía por ingestión de kerosene o bencina en el niño. — *Arch. de Ped. del Urug.*, **15**, 557-595, 1944.
- 67) POPPER (M.); AUBERT (H.). — Tuberculino-réaction et calcifications pulmonaires. Considération sur l'infection tuberculeuse. *Rev. de la Tub.*, **2**, 460-463, 1936.
- 68) PUHL (H.). — Ueber phthisische primär-und Re-infection in der Lunge. *Beitr. z. Klin. d. Tuberk.*, **52**, 116-165, 1922.
- 69) PURRIEL (P.). — (Comunicación Personal).
- 70) RIST (N.). — L'allergie conférée par les bacilles tuberculeux morts enrobés dans les paraffines. *Tésis. Paris. Le François*, 1938.
- 70bis) RIST (N.). — Les lésions métastatiques produites par les bacilles tuberculeux morts enrobés dans les paraffines. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, **61**, 121-171, 1938.
- 71) ROMER (P.); JOSEPH (P.). — *Beit. z. Klin. der Tuberk.*, **14**, 1909.
- 72) ROSEMBERG (J.). — Sobre os estados infratuberculinicos da alergia residual na infecção tuberculosa. *O Hospital*, **23**, 505-534, 1943.
- 73) SAENZ (A.). — Etat d'allergie intense, rapide et durable conféré au cobaye par inoculation de bacilles tuberculeux morts enrobés dans l'huile de vaseline. *Son mecanisme. C. R. de la Soc. de Biol. de Paris*, **120**, 870-873, 1935.
- 74) SAENZ (A.). — Accroissement de l'état allergique et titrage de la sensibilité tuberculinique conférés au cobaye par l'inoculation souscutanée de bacilles tuberculeux morts enrobés dans l'huile de vaseline. *C. R. de la Soc. de Biol. de Paris*, **120**, 1050-1053, 1935.
- 75) SAENZ (A.). — Réaction tuberculinique hémorragique particulièrement intense, obtenue chez le cobaye par inoculation de bacilles tuberculeux morts enrobés dans l'huile de vaseline. *C. R. de la Soc. de Biol.*, **121**, 957-900, 1936.
- 76) SAENZ (A.). — Etat d'allergie intense revelé par l'etude de la sensibilité tuberculinique et du phenomene de Koch chez le cobaye inoculé avec les variétés R. et S. des bacilles aviaires morts enrobés dans l'huile de vaseline. *C. R. de la Soc. de Biol. de Paris*, **121**, 1561-1564, 1936.
- 77) SAENZ (A.). — Accroissement de l'état allergique conféré au cobaye par l'inoculation des bacilles paratuberculeux morveux de Malassez et. Vignal et de Brucella morts, enrobés dans l'huile de vaseline. *C. R. de la Soc. de Biol. de Paris*, **122**, 911-915, 1936.
- 78) SAENZ (A.). — Degré d'allergie conféré au cobaye par l'inoculation de bacilles tuberculeux morts enrobés dans les excipients gras d'origine vegetale ou animal. *C. R. de la Soc. de Biol. de Paris*, **124**, 338-340, 1937.

- 79) SAENZ (A.). — Caractères des réactions allergiques déterminées par des bacilles morts isolés de cobayes neufs et enrobés dans l'huile de vaseline. C. R. de la Soc. de Biol. de Paris, **124**, 887-889, 1937.
- 80) SAENZ (A.). — Retard de la dispersion des germes de surinfection chez des cobayes préparés avec des bacilles tuberculeux morts enrobés dans l'huile de vaseline. C. R. de la Soc. de Biol. de Paris, **124**, 1161-1164, 1937.
- 81) SAENZ (A.). — Dispersion des bacilles de surinfection inoculés par voie intradermique chez les cobayes préparés avec des bacilles tuberculeux morts enrobés dans l'huile de vaseline. C. R. de la Soc. Biol. de Paris, **125**, 93-101, 1937.
- 82) SAENZ (A.). — Vaccination du cobaye contra la tuberculose avec des bacilles morts enrobés dans l'huile de vaseline. C. R. de la Soc. de Biol. de Paris, **125**, 495-498, 1937.
- 83) SAENZ (A.). — Sur le mecanisme de l'augmentation de l'allergie produite par l'enrobage des bacilles morts, dans l'huile de vaseline. C. R. de la Soc. de Biol. de Paris, **125**, 714-717, 1937.
- 84) SAENZ (A.). — Contribution a l'etude de l'allergie et de l'immunité produites chez le cobaye par l'inoculation de bacilles tuberculeux morts enrobés dans l'huile de vaseline. Rev. de Immun. **3**, 530-541, 1937.
- 85) SAENZ (A.). — Caractères de l'allergie et de l'immunité conférés au cobaye par l'inoculation de bacilles morts enrobés dans l'huile de vaseline. Ann. de l'Inst. Pasteur, **60**, 58-94, 1938.
- 86) SAENZ (A.). — Contribución al estudio de la alergia y de la inmunidad obtenidas por inoculación, en el cobayo, de bacilos tuberculosos muertos envueltos en aceite de vaselina. 4º Congr. Panamer. de la Tuberc. **2**, 207- , 1938.
- 87) SAENZ (A.). — A propos de l'article de L. Coulaud sur "L'allergie et l'immunité produites par les bacilles morts emulsionnés dans des huiles végétales". Ann. de l'Inst. Pasteur, **61**, 579- , 1938.
- 88) SAENZ (A.). — Influence de la désensibilisation sur la dispersion des germes de surinfection sur les cobayes rendus hyperallergiques au moyen de bacilles tuberculeux morts enrobés dans l'huile de vaseline. C. R. de la Soc. de Biol. de Paris, **130**, 219-222, 1939.
- 89) SAENZ (A.). — Recherches experimentales sur le bacille tuberculeux mort enrobé dans l'huile de vaseline. Bruxelles Med. (numero Hors. serie) **5**, , 1939.
- 90) SAENZ (A.). — Les propriétés pathogènes des bacilles tuberculeux morts enrobés dans l'huile de vaseline et injectés par voie intratesticulaire. Leur apport aux notions de spécificité et de virulence du bacille tuberculeux. Ann. de l'Inst. Pasteur, **65**, 13-50, 1940.
- 91) SAENZ (A.). — Importancia experimental y clínica del estudio de los bacilos tuberculosos muertos envueltos en aceite de vaselina. Ann. de la Fac. de Med. de Montev. **27**, 799-822, 1942; Arch. Argent. de Enf. del Ap. Resp. y Tuberc., **10**, 302- , 1942.
- 92) SAENZ (A.). — La neumonía aceitosa en el niño y en el adulto. Ann. de la Fac. de Med. de Montevideo, **27**, 823-846, 1942.
- 93) SAENZ (A.). — El problema de la virulencia del bacilo de Koch. An. de la Fac. de Med. de Montevideo, **27**, 847-890, 1942.
- 94) SAENZ (A.). — Importancia experimental y clínica del estudio de los bacilos tuberculosos muertos envueltos en aceite de vaselina. Bol. de la As. Nacional de Med. de B. Aires, N° 5, 350-384, 1942.
- 95) SAENZ (A.). — Importancia experimental e repercusiones clinicas dos estudos dos bacilos tuberculosos mortos suspensos em oleo de vaselina. Journ. de Tisiol., **8**, 338-347, 1942.
- 96) SAENZ (A.). — Investigaciones experimentales sobre la tuberculosis. Rosgal. Montevideo, 1943.
- 97) SAENZ (A.). — La neumonía aceitosa en el niño y en el adulto. Rev. Paulista de Tisiol., **9**, 7-29, 1943.
- 98) SAENZ (A.); CANETTI (G.). — Caractères différentiels des lésions pulmonaires produites chez le lapin par l'injection intratesticulaires de bacilles bovines ou humains mort, enrobés dans l'huile de vaseline. C. R. de la Soc. de Biol. de Paris, **129**, 922-924, 1938.
- 99) SAENZ (A.); CANETTI (G.). — Lésions et troubles morbides singuliers engendrés par les bacilles tuberculeux morts enrobés dans l'huile de vaseline. La Press. Méd., **47**, 849-853, 1939.
- 100) SAENZ (A.); CANETTI (G.). — Caractères et déterminisme des lésions pulmonaires produites chez le cobaye par injection intratesticulaire de bacilles tuberculeux morts enrobés dans l'huile de vaseline. C. R. de Biol. de Paris, **131**, 436-440, 1939.
- 101) SAENZ (A.); CANETTI (G.). — Le probleme de la "pneumonie huileuse" chez l'adulte et chez l'enfant. Arch. Medicochirurg. de l'app. resp. **14**, 161- , 1940.
- 102) SAENZ (A.); CANETTI (G.). — El problema de la neumonía oleosa en el adulto y en el niño. La Sem. Méd., 1156-1941.

- 103) SAENZ (A.); COSTIL (L.). — Diagnostic bactériologique de la tuberculose. Monographies de l'Institut Pasteur. Masson et Cie. Paris, 1936.
 - 104) SAENZ (A.); URQUIJO (C.). — Propriétés pathogenes du B. C. G. mort ou vivant, enrôbé das l'huile de vaselline. C. R. de la Soc. de Biol. de Paris, **133**, 671- , 1940.
 - 105) SALDUN DE RODRIGUEZ (María L.); SOTO (J. A.); ETCHELAR (R.). — Neumotórax en una neumopatía por kerosene. Arch. de Pediat. del Uruguay, **15**, 600-604, 1944.
 - 106) SARNO (A.). ARTAGAVEYTIA (A. C.); SCIUTO (J. A.); CANTONNET (P.). — Estudio de los familiares pertenecientes a 150 focos tuberculosos. 5º Congreso Panam. de la Tub., **2**, 330-335, 1940.
 - 107) SAYAGO (G.); ARENA (A. R.); DEGOY (A. P. H.). — Estudio de la alergia en la revacunación acelerada con el B.C.G. O Hospital, **21**, 1, 1942.
 - 108) SAYAGO (G.); GARGIULO (A.). — Indice de tuberculización en ancianos de la Ciudad de Córdoba. 5º Congreso Panam. de la Tuberc., **2**, 156-165, 1940.
 - 109) SAYE (L.). — La tuberculose pulmonaire chez les sujets apparemment sains et la vaccination antituberculeuse. Paris, Masson, 1938.
 - 110) SAYE (L.). — Editorial Sudamericana. B. Aires, 1940.
 - 111) SCHAEFFER (W.). — Application du sero-diagnostic des types du bacille de la tuberculose aviaire au controle de la pureté de ces germes. Comp. rend. Soc. Biol., **121**, 1290-1292, 1937.
 - 112) SCHURMANN (P. P.). — Zur Frage der Gesetzmässigkeiten im Ablauf der Tuberkulose unter besonderer Berücksichtigung der Entwicklungslehre. Beit. z. Pathol. Anat. **81**, 568-657, 1929.
 - 113) SIVILA (E.). — Aparición de la alergia en niños revacunados tardíamente con el B.C.G. O. Hospital, **22**, 669, 1942.
 - 114) THOMPSON. — Amer. Rev. of Tuberc. **26**, 162, 1932.
 - 115) TROISIER (J.); DEVELAY (S.); WEISS-BOUDINESCO (J.). — Sensibilidad a la tuberculine provoqué chez le vieillard par le B.C.G. La Press. Méd. **37**, 137-138, 1929.
 - 116) URQUIJO (C. A.). — Un gran progreso en el conocimiento de la alergia tuberculosa; el fenómeno Willis-Sayé. La Sem. Med., **1**, 1203-1207, 1941.
 - 117) VACAREZZA (R.); ENQUIN (B.). — Secuelas pulmonares tuberculosas y alergia tuberculínica. An. de Patol. y Clin. de la Tuberc. **3**, 221-237, 1941.
 - 118) VAJA (G.); PETRESCO. — Contribution a l'etude de la primo-infection tuberculeuse au cours de l'enfance et de la adolescence. Rev. de la Tuberc. **5**, 854-858, 1939.
 - 119) VASCONCELOS (A. de). — Novos aspectos de virulencia do bacilo de Koch. Bolet. Acad. Nac. de Med. **112**, 45-48, 1940.
 - 120) VORIES (R. E.). — Incidence of tuberculous infection in children from rural districts. Am. J. of Publ. Health. **18**, 1006-1009, 1928.
 - 121) WELLS (J.); SMITH (H.). — The epidemiology of tuberculosis in Kingston, Jamaica. The Am. Rev. of Tuberc. **34**, 45-66, 1936.
 - 122) WILLIS (H. S.). — Tuberculous infection; early dissemination of tubercle bacilli after intracutaneous inoculation of guinea pigs of first infection. The Am. Rev. of Tuberc. **11**, 427-438, 1925.
 - 123) WILLIS (H. S.). — Tuberculous infection; early dissemination of tubercle bacilli after intracutaneous inoculation of immune guinea pigs of reinfection. The Am. Rev. of Tuberc. **11**, 439-449, 1925.
 - 124) WILLIS (H. S.). — The waning of cutaneous hypersensitiveness to tuberculine and the relation of tuberculo-immunity to tuberculo-allergy. The Am. Rev. of Tuberc. **17**, 240-252, 1928.
-

Alergia en Cirugía

A. Graña

En muchos cuadros que entran en la esfera de la patología quirúrgica interviene como causa fundamental o accesoria un factor de naturaleza alérgica. Un fenómeno similar al observado por Arthus en el conejo, se observa en algunos pacientes sometidos a inyecciones repetidas de sueros terapéuticos como en los casos descritos por KHON, MC CABE y BREN¹². De gran repercusión en la Cirugía es el fenómeno de Sanarelli y Shwartzman descrito en detalle en la pág. 62. Un mecanismo de ese tipo se ha hecho intervenir para explicar la exacerbación de las hemorragias y el dolor local observado en pacientes portadores de ulcus como consecuencia del desarrollo de un estado infeccioso de las vías respiratorias (pág. 252). Una explicación similar ha sido dada por Sanarelli para ciertos cuadros apendiculares a desarrollo brusco y carácter hemorrágico.

Por este fenómeno de Sanarelli-Shwartzman explica LORTAB JACOB¹³ muchas complicaciones sobrevenidas en sujetos aparentemente sanos, después de una operación sobre un foco infeccioso p. ej. apendicular. Las toxinas en el foco intervenido, penetrarían en el torrente sanguíneo e irían a provocar fenómenos hemorrágicos y necróticos en otros órganos sensibilizados de tiempo atrás por esas u otras bacterias.

Muchos ejemplos presenta LORTAB JACOB en apoyo de su tesis; entre ellos citaremos a continuación, el de una enferma que después de operada por un proceso crónico apendicular hizo una

grave reacción en ambos pulmones con esplenización, ingurgitación de sangre y de edema, que determinó la muerte fulminante de la paciente.

Enferma de 23 años que entra al hospital por dolores de la F. L. D. y fiebre de 39°. Cuando el proceso se enfría es operada y se encuentra un apéndice enfermo con un proceso inflamatorio crónico. Las consecuencias operatorias de esta trivial intervención, fueron fulminantes; desde el día siguiente hay fiebre elevada, y la enferma sucumbe al segundo día de la intervención con 41°. La necropsia no reveló nada al nivel del foco operatorio ni al nivel del peritoneo, pero los pulmones aparecieron esplenizados e ingurgitados de sangre y de edema.

Por el mismo mecanismo de la hetero-alergia hemorrágica de Sanarelli y Shwartzman, explica LORTAB JACOB una serie de casos de hemorragias viscerales, inexplicables después de la apendicectomía y también la serie de infartos viscerales .relata-dos por GREGOIRE ⁹.

Como manifestaciones clínicas de hipersensibilidad a la infección, se encuentran variados trastornos generales traducidos por fiebre, disnea, agitación en unos casos y adinamia en otros. Para evitar este conjunto de trastornos que complican el post-operatorio los autores proponen la realización de una desensibilización previa a la intervención, si la reacción intradérmica a antígenos bacterianos ha sido positiva.

Estas inyecciones del antígeno deben ser hechas en forma cuidadosa, porque una inyección demasiado grande puede reproducir la sintomatología que se quiere evitar, como en el caso citado por Bazy, en donde después de inyectar 1 c.c. de vacuna, se produjo en un ulceroso gástrico, además de un intenso estado febril, una recrudescencia de los síntomas gástricos y hematemesis.

1) ALERGIA AL CATGUT.

No es excepcional ver operaciones a veces benignas, conducidas de manera irreprochable, tanto desde el punto de vista técnico como aséptico, dar lugar a inexplicables accidentes post-operatorios desde las adherencias más o menos dolorosas, hasta las obstrucciones intestinales. GRATIA y GIBSON ⁸ en el curso de reintervenciones liberadoras, fueron sorprendidos de la frecuen-

cia con que esas adherencias se hacen alrededor del **catgut** y sobre todo en pacientes que habían recibido seroterapia previa. Plantearon así la posibilidad de que esas adherencias fueran la consecuencia de un fenómeno alérgico desarrollado por la proteína animal extraña que va en el **catgut**. Las investigaciones experimentales apoyaron las observaciones clínicas de Gratia y Gibson.

Para ello introdujeron fragmentos o **catgut** pulverizado en la cavidad peritoneal de cobayos o conejos que previamente habían sido inyectados con suero de caballo, carnero o los dos a la vez. Sacrificando los animales a los 8 días, observaron que en los animales nuevos, el **catgut** estaba ya reabsorbido, libre en la cavidad peritoneal o englobado en un velo epiploico sin provocar reacción alguna. Al contrario, en los animales previamente sensibilizados con los sueros, el **catgut** estaba incrustado en el peritoneo visceral, parietal o epiploico, en el centro de una reacción edematosa, congestiva, hemorrágica o plástica. Ese era el punto de partida de adherencias que unían el peritoneo visceral al parietal o al epiplón y estas adherencias a veces tomaban tal disposición que estaban en las condiciones propicias para traer obstrucciones intestinales.

Ellos hicieron estas experiencias en animales previamente inyectados con suero de caballo y obtuvieron las mismas reacciones que en los inyectados con suero de carnero y ello quizá se pueda explicar por la identidad de un antígeno en ambos sueros demostrada por las experiencias de VOSS²¹. Teóricamente se puede también suponer que no siempre es preciso que haya una inyección previa de suero para que se desarrolle el fenómeno de la alergia al **catgut**, puesto que está demostrado ya, que a través de las paredes del tubo digestivo, pueden penetrar proteínas inmodificadas que pueden ir a sensibilizar a cualquier órgano o tejido de la economía, preparándolo para ulteriores manifestaciones alérgicas. Esto puede pasar con las proteínas del intestino de cordero que son frecuentemente ingeridas por el sujeto y que son también el material utilizado para la preparación del **catgut**. Sin embargo las investigaciones realizadas por GRATIA y GIBSON no pueden ser aceptadas sin reserva puesto que PICKRELL¹⁶ no ha podido reproducirlas.

En Chile VACCARO y CABEZAS²⁰ han hecho investigaciones de la sensibilidad de la dermis al **catgut**, la carne del cordero y

al suero de cordero. Pudieron evidenciar así que en individuos sanos sin antecedentes alérgicos y no operados, se encuentra una intradermorreacción positiva al catgut (3 %), a la carne de cordero (5 %) y al suero de cordero (5 %). En los individuos con antecedentes alérgicos pero no operados, compruébase una intradermorreacción positiva a la carne de cordero (12,9 %), al suero (14 %) y al extracto de catgut (9,2 %). VACCARO y CABEZAS, sacan como conclusión para la práctica que es útil estudiar la sensibilidad al catgut de los individuos en el pre-operatorio o reemplazar al catgut por otros materiales de sutura sin propiedades antigénicas. Sabemos que una reacción negativa de la dermis al extracto de catgut no implica falta de sensibilidad del intestino u otro órgano porque los anticuerpos (reaginas) pueden haberse fijado al intestino y no a la piel. De este modo, el mejor criterio es suprimir el catgut usando lino o mejor hilo sintético, en cuya constitución no entran proteínas con las cuales el sujeto haya trabado contacto anteriormente.

En la clínica ya son muchas las observaciones que muestran que en muchos casos la ineffectividad del catgut en las suturas no se debe a su reabsorción rápida, sino al ambiente nocivo para la cicatriz que forma y a su situación en medio de una zona edematosa que le impide hacer presa sobre lo que se quiere sujetar. Esta tendencia exudativa que es una característica saliente de la reacción alérgica, es máxima en aquellas regiones muy vascularizadas, como la tiroides, donde la mayoría de los cirujanos han abandonado el uso de este material de origen animal. CHIFFLET ⁴ ha observado algunos casos de evisceración aguda post-operatoria, donde la causa fundamental parecía residir en procesos alérgicos con trasudación serosa que imposibilita toda formación de cicatriz. Estas manifestaciones de hipersensibilidad al catgut, son máximas cuando las suturas se hacen en la dermis, que es el terreno más sensible para las manifestaciones alérgicas; es así que en cada punto de emergencia de los hilos, se forman al cabo de varios días, ulceraciones con abundante serosidad. De ahí que en general el uso del catgut está reduciéndose en cirugía plástica, y Apolo desde hace mucho tiempo ha venido observando una serie de complicaciones en el post-operatorio de las plastias, que no podía imputar a errores de técnicas ni a falta de esterilización del catgut (pequeños focos de necrosis en los puntos he-

mostáticos, grandes infiltraciones flemásicas y edematosas inmediatas en la herida, nódulos cicatriciales y de lenta reabsorción, cicatrices viciosas hiperplásicas y aún mismo queloides, etc.). En su relato a la XV Reunión Rioplatense de Otorrinolaringología (1) llamó la atención sobre estos hechos, preconizando el abandono del catgut y de otros hilos naturales, tales como el lino, seda, crin, etcétera, en los puntos profundos, particularmente tratándose de queiloplastias y palatoplastias, donde la falla de la sutura muscular significa el fracaso completo de la plastia. Recomendaba el uso de hilos químicos sintéticos, preparados por los laboratorios de Bauer y Black, hechos a base de un nuevo compuesto orgánico (nylon) que entre otras características presenta la de no provocar reacciones tisulares ni actuar como cuerpo extraño cuando se le emplea en suturas perdidas. Hoy 4 años después de haber tomado esta actitud, nos manifiesta que con ello ha conseguido mejorar notablemente los resultados estéticos y funcionales de sus plastias:

2) ALERGIA Y PANCREATITIS AGUDA.

La intervención del factor anafiláctico en el desencadenamiento de la pancreatitis hemorrágica, fué planteada en 1922 por SILVESTRE; se basaba en la sintomatología clínica de choque profundo, imposible de explicar por la infección o la hemorragia, Suponía SILVESTRE, que en el desencadenamiento de este choque intervenían los auto-alérgenos formados en el propio páncreas por autólisis de los tejidos, a los cuales estaba sensibilizado el organismo debido a los pequeños o grandes ataques precedentes. VARELA FUENTES, VIANA y CANZANI (22) han descrito un caso de quiste hemático en la cabeza del páncreas, que se acompañaba de una hiperleucocitosis y de una eosinofilia que alcanzó el 15 %. A pesar de esta hipótesis, como de otras muchas que han sido emitidas, la etiología de la pancreatitis aguda sigue siendo desconocida.

ROCHA E SILVA¹⁸ ha señalado que la tripsina es un tóxico de las células, provocando en el animal un profundo choque con explosiva liberación de histamina. La absorción de tripsina podría también ser una causa del choque en la pancreatitis aguda.

3) LA ALERGIA EN LAS COLECISTOPATÍAS.

En el mecanismo etiopatogénico de las reacciones alérgicas interviene fundamentalmente la exudación serosa con infiltración leucocitaria y la contracción espasmódica de la fibra muscular lisa. Ambos trastornos están en la base de muchos procesos canalículo-vesiculares, como se estudia en detalle en la pág. 270.

QUENU¹⁷ describió en 1910 un cuadro caracterizado por cólicos hepáticos típicos en pacientes con vías biliares sanas, pero portadores de un quiste hidatídico de hígado, a veces hialino y alejado de las vías biliares principales. Llamó a este pseudo-litiasis biliar de origen hidatídico.

La experiencia nos ha mostrado que el cuadro de la pseudo-litiasis biliar descrito por QUENU puede ser explicada, cuando se descarta toda rotura o entrada de elementos hidatídicos en las vías biliares, por un mecanismo alérgico. En efecto, en tres de estos casos de cólicos hepáticos por quiste hidatídico calcificado de hígado, hemos visto desaparecer estas manifestaciones después de la desensibilización con líquido hidatídico. (pág. 210).

4) EL FALSO CUADRO QUIRÚRGICO AGUDO DE NATURALEZA ALÉRGICA.

A) Constituye uno de los capítulos más interesantes de la alergia abdominal y se presenta con cierta frecuencia en el llamado púrpura de Henoch. Como lo dice PORTIS¹⁵ la naturaleza alérgica de este púrpura fué sospechado por OSLER¹⁴ quién dió particular importancia a la presencia de lo que él llamó "lesiones exudativas", tales como la urticaria, edema y púrpura, asociado a las crisis viscerales y a las artralgias. Pero la prueba de su naturaleza alérgica fué suministrada por DUKE⁶ y luego por ALEXANDER y EYERMAN² quienes pudieron reproducir el cuadro doloroso abdominal, el púrpura y el edema angioneurótico, por medio de la ingestión de alimentos sospechosos y luego la mejoría de los enfermos se produjo cuando dicho alimento fué eliminado de la dieta. Luego han sido descritos cuadros similares por numerosos autores debido la mayoría de las veces a una hipersensibilidad a alimentos, a veces a drogas y más raramente por la administración de sueros. El diagnóstico de cuadro doloroso

por púrpura de Henoch, se vuelve particularmente difícil cuando hay solamente manifestaciones en los órganos internos, faltando los trastornos cutáneos. De este modo se explica que en muchos casos, los enfermos hayan sido operados con diagnóstico de cuadros agudos de vientre, como en los 8 casos descritos por ALTHAUSEN, DEAMER y KERR³ de los cuáles 6 habían sido operados 9 veces. En el acto operatorio se encontró una verdadera urticaria peritoneal en un caso, en 7 casos había hemorragias peritoneales y viscerales y en 5 había además edema del estómago y del intestino delgado. Recordando que la fisiopatología de los estados alérgicos descansa en un espasmo de músculo liso y en un disturbio capilar en el cual aparece una aumentada permeabilidad capilar, se explican las diversas manifestaciones que puedan presentarse y los errores cometidos.

La radiología ha demostrado la existencia del espasmo muscular en el púrpura de Henoch; los disturbios vasculares se exteriorizan en la forma de púrpura, hemorragias viscerales, eritema, urticaria y edema angioneurótico. Todo depende de que el trastorno vascular llegué a la hemorragia, congestión o exudación. Todo esto realizándose en los órganos profundos, lleva a tal estado de infiltración que nos explica el dolor continuo; el espasmo muscular discontinuo, nos explica el dolor a tipo cólico injertado. Las manifestaciones clínicas se traducen por dolores continuos o a tipo cólico, vómitos, distensión abdominal, contractura de los músculos abdominales, fiebre y a veces leucocitosis que puede llegar a 27.000 (Althausen).

Los elementos que ayudan a diferenciar este púrpura abdominal de los verdaderos cuadros quirúrgicos, están representados por los elementos asociados que a veces se presentan (artralgias, urticaria, púrpura), por una desproporción entre el cuadro funcional y la poca contractura de los músculos abdominales y por la presencia posible de esplenomegalia y de hemorragias digestivas o urinarias. De los datos de laboratorio inclinan al diagnóstico de púrpura: una eosinofilia que sobrepase el 4 %, con o sin hiperleucocitosis y la existencia de albuminuria o microhematuria. De los datos anamnésticos tienen gran importancia la existencia de una historia alérgica anterior personal o familiar (asma, rinitis vasomotora, urticaria, jaqueca, edema de Quincke) y la existencia posible de otros cuadros similares anteriores, pues estos procesos tienden a repetirse.

El púrpura de Henoch es sobre todo frecuente en la infancia y por eso se ha dicho que ningún niño debe ser operado por un cuadro abdominal sin antes haber excluído bien este púrpura. A veces por el púrpura mismo se llegan a producir necrosis del intestino con perforación subsiguiente, y en este caso la operación está indicada; sin embargo esto es la excepción, a pesar de que la repetición de los ataques de dolor es la regla en esta enfermedad.

B) OTRAS MANIFESTACIONES DE LA ALERGIA ABDOMINAL AGUDA

Según la localización del edema o espasmo muscular, la alergia abdominal aguda puede ser confundida con una multitud de cuadros quirúrgicos y los pacientes intervenidos de urgencia. Un edema localizado del ciego o del apéndice, ha sido muchas veces tomado como una apendicitis y Black (citado por Urbach) describe un caso cuya crisis simulaban la apendicitis y que curó cuando el repollo y zapallo fueron eliminados de su dieta. Cuando estos casos llegan a ser intervenidos, en el acto operatorio se encuentra un apéndice con gran cantidad de mucus y cristales de Charcot-Leyden en su luz; la pared aparece infiltrada de eosinófilos al estudio histológico.

Esta reacción alérgica del apéndice, es lo más a menudo provocada por un alimento, pero también focos infecciosos distantes, como las amígdalas, pueden obrar por el mecanismo de la alergia bacteriana. Así se explican las frecuentes reacciones apendiculares en las epidemias de amigdalitis.

PORTIS¹⁵ insiste en su obra, que un elemento de gran valor diferencial con los verdaderos cuadros quirúrgicos, es que en todas esas manifestaciones de la alergia abdominal, hay una discordancia entre la violenta sintomatología dolorosa y la poca o ninguna contractura abdominal. Por otra parte, muchas veces van asociadas con edema angioneurótico, urticaria u otras manifestaciones de alergia cutánea, y la inyección de 1 c.c. de adrenalina por vía subcutánea hace desaparecer todos los síntomas.

GUTMANN¹¹ cita el caso de una paciente con crisis dolorosas abdominales de tal intensidad, que había recibido cuatro operaciones en cinco meses con los variados diagnósticos de quiste del ovario, anexitis, apendicitis y colecistitis aguda. La enferma curó

completamente cuando se la sometió a una rigurosa dieta de eliminación y a las inyecciones de peptona. La alergia abdominal aguda puede simular el cuadro de oclusión. Es ya clásico el caso de EFRON ⁷ del paciente que fué llevado al hospital varias veces con el diagnóstico de oclusión intestinal y en todos los casos la operación era diferida porque el enfermo mejoraba antes de la intervención. Al fin se pudo descubrir que los cuadros de oclusión eran producidos por una hipersensibilidad al trigo, puesto que con la ingestión de pan blanco se pudo reproducir el cuadro de la oclusión. En el caso relatado por GUTMANN ¹⁰ el enfermo había recibido 7 operaciones de urgencia en 6 años, con el diagnóstico de íleo, hasta que se pudo comprobar que el espasmo intestinal era debido a una hipersensibilidad a la levadura de cerveza; los rayos X permitían observar el espasmo después de la ingestión de la levadura de cerveza y su desaparición después de la inyección de adrenalina.

Las manifestaciones vasculares tan típicas de los cuadros alérgicos, ha hecho pensar que muchos infartos viscerales cuya naturaleza funcional se planteó desde los tiempos de Couvelaire, puedan ser explicados por este mecanismo. Apoyado por observaciones clínicas e investigaciones experimentales, GREGOIRE ⁹ ha defendido la naturaleza alérgica de muchos infartos intestinales. En nuestro país CHIFFET y DOMÍNGUEZ ⁵ después de realizar un cuidadoso estudio anatómico en un caso de infarto de intestino y no encontrando una causa que lo explique, llegan a la conclusión de que debe tratarse de un trastorno de orden funcional, aparecido por alergia a algún alimento o bacteria. Su sospecha se reforzó porque el paciente había tenido un cuadro similar 20 años atrás y que curó sin operación.

Para terminar, diremos que ya se vislumbra la etiología alérgica de muchos casos de colitis ulcerosa, lo mismo que de ciertas hematemesis y melenas.

5) DIAGNÓSTICO DE LA ETIOLOGÍA ALÉRGICA DE LOS CUADROS APARENTEMENTE QUIRÚRGICOS.

Todos los trastornos agudos o no, de la esfera abdominal, pueden ser sospechados como de naturaleza alérgica si coexisten o alternan con otras manifestaciones de este tipo, tales como

urticaria, edema angioneurótico, asma nasal o bronquial, jaqueca o alergia digestiva. Muchas veces se plantea el diagnóstico entre trastornos orgánicos y trastornos funcionales de naturaleza alérgica, en enfermedades tales como úlcera gástrica, colecistitis o apendicitis. Para orientarse en este punto hay que investigar los siguientes elementos:

a) Si hay una historia personal o familiar de enfermedades alérgicas, actuales o pasadas. En el interrogatorio no sólo se tendrán en cuenta las enfermedades alérgicas clásicas (fiebre de heno, urticaria, asma, jaqueca, edema angioneurótico), sino también otros síntomas que entran en la esfera de la alergia digestiva, como es la repugnancia por ciertos alimentos, la intolerancia a drogas, la sensación de distensión abdominal y los eructos fáciles después de las comidas, vómitos, pirosis, prurito nasal o anal.

b) Para decidir en forma rápida si el dolor o el espasmo son de naturaleza alérgica, se observará el efecto de la inyección de adrenalina que tiende a hacerlos desaparecer.

c) Cuando se sospeche de un alimento como causa, se debe establecer la dieta de eliminación.

Esta se constituirá eliminando de la alimentación del sujeto, aquellos alimentos que la práctica clínica ha demostrado como más alergénicos (leche, huevos, trigo, cacao, etc.), los alimentos sospechados por el enfermo y los que han dado resultados positivos en las pruebas intradérmicas.

d) Es necesario hacer los respectivos exámenes radiológicos, gastroscópicos y proctoscópicos y observar el efecto que sobre los trastornos produce la inyección de adrenalina. Cuando ellos desaparecen después de la administración de dicha droga, ello inclina a pensar en la naturaleza alérgica.

e) Cuando se sospeche de una droga o de un alimento, es interesante ver el efecto de su administración intencional.

f) Las reacciones alérgicas pueden ser acompañadas de fiebre y de una hiperleucocitosis que puede llegar hasta 20.000 sin que sea siempre constante el aumento de los eosinófilos en las etapas agudas. Más bien la eosinofilia aparece en la convalecencia de los episodios agudos y sobre todo cuando ellos se repiten.

g) En general los cuadros abdominales agudos de naturaleza alérgica, tienen poca tendencia a dar contractura de los

músculos abdominales y LINTZ ha llegado a decir que la ausencia de esta contractura es un hecho constante e indica la naturaleza alérgica de un abdomen agudo.

Sumario

Los diversos cuadros de la patología quirúrgica que pueden totalmente o en parte ser explicados por un mecanismo alérgico, son considerados en su aspecto general. El fenómeno de Sanarelli-Shwartzman puede tener una importante participación en procesos apendiculares, exacerbación de las manifestaciones hemorrágicas y dolorosas de las úlceras digestivas y en diversas complicaciones post-operatorias.

Los fenómenos de alergia al catgut pueden explicar algunas fallas de suturas y adherencias al nivel del foco en el post-operatorio. Ha sido perfectamente establecida la naturaleza alérgica de muchos cuadros abdominales agudos, aparentemente quirúrgicos, como los que aparecen en el púrpura de Henoch.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) APOLO (E.). — El labio leporino y su tratamiento. Anales de Otorrino-Laringología del Uruguay, 1942, 12, 1ª parte.
- 2) ALEXANDER (H. L.) y EYERMANN (C. H.). — J.A.M.A., 1929, 92, 2092.
- 3) ALTHAUSEN (T. L.), DEAMER y KERR (W. J.). — The false acute-abdomen Henoch's purpura and abdominal allergy. Ann. Surgery, 1937, 24, 106.
- 4) CHIFFLET (A.). — A propósito del catgut. Boletín de la Soc. de Cirugía de Montevideo, 1940, 9, 373.
- 5) CHIFFLET (A.) y DOMÍNGUEZ (C. M.). — Infarto del colon transverso. Bolet. de la Soc. de Cirug. de Montevideo, 1938.
- 6) DUCKE (W. W.). — Food allergy as a cause of abdominal pain. Arch. Int. Med. 1921, 28, 151.
- 7) EFRON (E. G.). — New Orleans M. and S. J. (citado por Urbach) 1931, 84, 54.
- 8) GRATIA (A.) et GIBSON (O.). — Bull. Acad. Roy. de Med. de Belgique, 1934, 14, 125.
- 9) GREGOIRE. — Infartus de l'intestin par choc d'intolerance. Journ. de Chirurg. 1936, 48, 305.
- 10) GUTMANN (M.). — Deutsch. Med. Wchensch. 1933, 59, 1281.
- 11) GUTMANN (R. A.). — Les syndroms douloureux de la region épigastrique. Paris, Doin, 1930.
- 12) KHON, MC CABE y BREN. — Anaphylactic gangrena following administration of horse serum. Am. J. Diseases. Child. 1938, 55, 1018.
- 13) LORTAB JACOB (J. L.). — Les reactions d'hipersensibilitè a l'infection en chirurgie. Edit. Maloine. Paris, 1939.
- 14) OBLER (W.). — The visceral lesions of purpura and allied conditions. Brit. Med. Journ. 1914, 1, 517.

- 15) PORTIS (S. A.). — Disease of the digestive system. Edit. Lea y Febriger. Philadelphia, 1941.
 - 16) PICKRELL (K. L.). — Studies on hipersensitivity to catgut. Bull. Johns Hopkins Hospital, 1939, 64, 195.
 - 17) QUENU (E.). — Le douleur dans les kystes hydatiques du foie. Revue de Chirurg. 1910, 2, 945.
 - 18) ROCHA E SILVA (M.). — O choque trípatico. Arch. do Inst. Biolog., 1941, 12, 155.
 - 19) URBACH (E.). — Allergy. Edit. Grune y Stratten. 1943, N. York, pág. 776.
 - 20) VACCARO (H.) y CABEZAS (J. V.). — Alergia al catgut y producción de adherencias. Estudio experimental y clínico. Rev. Med. de Chile, 1942, pág. 750.
 - 21) VOSS (E. A.) y HUND (O.). — Das princip der invrsen anaphylaxie anti-körperrnachweises beim menschen. Zschr. f. Immforsch. 1938, 94, 281.
 - 22) VARELA FUENTES (B.), VIANA (C) y CANZANI (R.). — Quiste hemático de la cabeza del páncreas, consecutivo a una pancreatitis aguda. Patología Digestiva. Edit. Espasa-Calpe, 1943.
-

INDICES

Indice alfabético de autores

— A —

- ABELL R. G., 39.
 ABRAMI P., 532, 612.
 ABRAMOWITZ E. W., 603
 ABRAMSON C. A., 393.
 ABRERA P., 746, 750.
 ABREU, 135.
 ABREU COSTA V. M. de,
 604.
 ACKERMANN, 713.
 ACQUAVIVA, 663.
 ACUÑA ZAMORA M., 743,
 750.
 ADAMS J., 527, 531, 603.
 ADELSBERG D., 105, 502.
 AFFOLTER J., 167, 186.
 AÍDA P., 750.
 AIRES S., 186.
 ALAGGIA J. B., 147.
 ALBANESE A. R., 530,
 531.
 ALBAUGH R. P., 607.
 ALDRICH, 130.
 ALEMANY R., 661.
 ALES J. M., 607.
 ALEXANDER H. L., 41,
 85, 266, 307, 531, 944, 949.
 ALLEN P. H., 613, 661.
 ALLEN K., 206.
 ALLEY, 863.
 ALLINGHAM, 818.
 ALTSCHULE, 32.
 ALVAREZ J. S., 301, 307.
 ALVAREZ LOWELL, 866.
 ALVAREZ SAINZ DE
 AJA, 819, 865, 866, 885.
 ALVAREZ W. C., 220, 221,
 224, 271, 278, 307.
 AMAKO, 105.
 AMARGÓS A., 750.
 AMBUILLE P., 913, 934.
 AMMATUNA E., 93, 95,
 104.
 ANCONA G., 603.
 ANDERSON A. F., 786.
 ANDERSON C. R., 603.
 ANDERSON J. F., 42.
 ANDERSON M. M., 661.
 ANDERSON N. P., 186,
 603.
 ANDRADE S., 42.
 ANDRESEN A. F. R., 258,
 285, 307.
 ANDRUS E. C., 39.
 ANNES DIAS H., 181, 186,
 248, 265, 307.
 APOLO, E. 942, 949.
 APPHATIE, 197.
 ARAGONE L., 394, 397.
 ARCE, 208.
 ARDAO H., 819, 825, 828,
 840, 866.
 ARDAO R., 201.
 ARDAIZ, 743, 751.
 ARELLANO M. R., 713,
 719.
 ARJONA E., 607.
 ARLOING F., 39.
 ARMSTRONG C., 393.
 ARNAUDET, 605.
 ARONADE, 116.
 ARONSON J. D., 925, 926,
 929.
 ARTAGAVEYTIA A. C.,
 148, 938.
 ARTHUS M., 2, 39, 91.
 ASCHER M. S., 398, 482,
 508, 611.
 ASIS A., 906, 924, 934.
 AUBERTH H., 936.
 AUER J., 29, 55, 85.
 AUSTRIAN C. R., 934.
 AXEROL S. J., 847, 881,
 886.
 AYMAN D., 119, 147.
 AYNAUD M., 39.
 AYNESWORTH, 524, 532.
 AYO C., 68, 85.
 AYRES, S., 603.
 BACHMANN W., 147.
 BACHMANN A. E., 397,
 516, 532.
 BACIGALUPO, 203.
 BACIGALUPPI E. E., 335,
 393, 502.
 BAER R. L., 603, 610.
 BAER H. L., 603.
 BAILEY L. J., 513, 526,
 532.
 BAIRD P. C. (jr.), 661.
 BALDWIN H. S., 610, 922.
 BALEA E., 7, 12, 34, 40,
 200, 206, 715, 718, 720,
 730, 750.
 BALIÑA, 825, 854, 877.
 BALL F. I., 605.
 BALLYEAT R. M., 393, 609.
 BALTHAZARD,, 607.
 BANCIU, 825, 846, 862,
 871, 884.
 BANDELIER B., 147.
 BARACH A., 523, 526, 532.
 BARBER H. W., 184, 224,
 307.
 BARGEN J. A., 307.
 BARIETY, 743, 750.
 BARNARD J. H., 57, 58,
 85, 503.
 BARON B., 85.
 BARREAU, 309.
 BARRIOLHET J., 436,
 502.
 BARTHE R., 607.
 BARTHELEMY, 605.
 BARTOSCH R., 39, 717,
 719.
 BASES L., 525, 531.
 BASSET, 605.
 BASSEWITZ E., 661.
 BATALLA M. A., 393.
 BATTERMAN R. C., 524,
 531.
 BAUER H., 271, 307.
 BAZZANO H. R., 216.
 BEATTIE A. C., 41.
 BEARD, 409.

— B —

- BECK M. D., 886.
BECKE W. G., 85.
BEEKMAN H., 502, 507.
BEERMAN H., 603, 848, 881.
BEHDJET H., 663.
BEINHAUER L. G., 603.
BEJERANO, 818, 849, 871, 884.
BENNATI D., 93, 104.
BENNET A. E., 93, 104.
BENJAMIN H., 187.
BENJAMINS C. E., 393.
BENSATH A., 41.
BENSAUDE, 825, 863.
BENSON, R. L., 603.
BERBERIAN, 207, 216.
BERCOVITZ, 885.
BERGALLI L., 394, 397.
BERGARA C., 502.
BERGARA R., 502.
BERGMANN A., 29, 603.
BERKOFF H. S., 603.
BERNARD L., 825, 826, 848, 849, 913.
BERNAUD, 924.
BERNSTEIN A., 107, 110, 882, 886.
BERNSTEIN T. B., 502.
BERNSTEIN F., 186.
BERNSTEIN C. (Jr.), 393.
BERNSTEIN J. C., 603.
BERNSTEIN M. J., 603.
BERNTON H. S., 393, 394, 603, 712.
BERTRAND G., 636, 661.
BESREDKA, 99.
BESSAU G., 85.
BETTMANN F., 186.
BEZANÇON, 891.
BEZECNY, 825, 861.
BIANCANI E., 186.
BIBERSTEIN H., 186.
BICKEL, 739, 750.
BIEDERMANN J. B., 393.
BIEDL A., 5, 19, 33, 39.
BIELING R., 85.
BILLARD G., 410, 426, 502.
BINKLEY G. W., 880, 886.
BIRCH L., 667.
BIRCHEN-BENNER, 290, 307.
BIRKHAUG K. E., 85, 122, 139, 147.
BIZZOZERO, E., 825, 831, 833, 837, 861, 885.
BLACK J. H., 307, 324, 393, 478, 502, 666, 946.
BLACKLEY, 314, 362, 376, 409, 410, 422, 423.
BLAIR K. E., 610.
BLAKE A., 43.
BLAMOUTIER, 605, 663.
BLANC VIVANCO H. R., 341, 370, 393, 502.
BLANK I. H., 607.
BLANK J. M., 661.
BLATT M. L., 502.
BLOCH B., 533, 541, 616, 631, 632, 661, 713, 719.
BLOCH J., 188, 860.
BLOOM B., 502, 863.
BLUEFIELD W., 107, 110.
BLUMSTEIN G. I., 393.
BLUMENTHAL F., 666.
BLUMENGER, 911.
BOATNER C. H., 761, 786.
BOCKUS H. L., 258, 307.
BODENSTEIN H., 186.
BOECK, 136.
BOEHNE, 915, 934.
BOERMER F. (Jr.), 603.
BOHNER C. B., 603.
BOLING L. R., 502.
BONABA J. M., 870.
BONANTO MARY V., 901, 934.
BONNET, 871, 878, 884.
BONNEVIE, P., 603, 663.
BONNIER P., 502.
BONORINO PERÓ C., 307.
BONORINO UDAONDO C., 258, 278, 307.
BOQUET A., 889, 899, 934.
BORDET P., 20, 67, 85.
BOSTOCK, 408.
BOSTRON G., 603.
BOTVINICK I., 609.
BOTTERI, J. H., 193, 195, 205, 733, 750.
BOUCHET M., 505.
BOURGUIGNON G., 93, 104.
BOULANGER, 742, 750.
BOURDON, 848.
BOUZAT L. G., 393, 397, 502, 507.
BOVET D., 40, 43.
BOZZOLA J. A., 284, 307, 335, 352, 393, 466, 502, 531, 712.
BRANDT R., 852, 875, 876, 885, 886.
BRANDES W. W., 6, 43.
BRALEZ, 870.
BRAY G. W., 186, 719.
BREA R., 750.
BREN, 104, 939.
BRETEY J., 934.
BRETON M., 39.
BRIEGER, 33.
BRIER, A. J., 603, 662.
BRIQUET J., 393.
BRISSET, 188.
BRISSAUD E., 508, 532, 612.
BROCK, J., 186.
BROOKE, 171.
BROOKS I., 636, 661.
BRONFENBRENNER J., 40, 85, 186.
BROWN A., 662.
BROWN E. A., 526, 531, 936.
BROWN F. R., 662.
BROWN G. T., 100, 104, 502, 720.
BROWN H., 607.
BROWNE J. S., 720.
BROWNE T. S. L., 41.
BROWNING W. H., 531.
BRUGNINI H., 147, 148.
BRUMPT E., 393.
BRUNO, 922.
BRUNNER H., 502.
BRUNNER M., 85, 223, 307.
BRUNSTING L. A., 662.
BUNNELL W. W., 107, 110, 197, 199.
BUÑO W., 728, 750.
BURCKHARDT W., 603, 604.
BURGESS J. F., 603.
BURGES S. A., 377, 394.
BURKE W. S., 610.
BURKY E., 186.
BURNER, 880.
BURNETT J. M., 85.
BURNIER, 663.
BURNS P. W., 85.
BURRAGE W. S., 603.
BURTON W. Y., 506.
BUSCHKE A., 604.
BUSSON B., 85.
BUSTOS, 208.
BYRNE L. A., 611.

- C —
- CABEZAS J. V., 941, 942, 949.
- CABRERA A. L., 393, 662.
- CACHERA, 829, 879.
- CACHOU, 877.
- CADHAM, F. T., 604.
- CADRECHA ALVAREZ J., 369, 393.
- CAEIRO A., 121, 147.
- CAFFER V., 206.
- CAHN-BRONNEV C. E., 502.
- CAIMI R., 147, 148.
- CALCAGNO B. N., 193, 196, 201, 205, 206, 208, 209, 211, 212, 213, 216, 750, 866, 943, 949.
- CALDEIRO, J., 147.
- CALLAWAY J. L., 186, 603.
- CALMETTE A., 113, 120, 121, 122, 147, 922.
- CALVARY M., 39.
- CAMARA DE LA P., 301, 307.
- CAMINAPETROS, 872.
- CAMPAL E. F., 394, 397.
- CAMPBELL D. H., 25, 39, 196, 205.
- CAMPBELL P. A., 502.
- CAMPBELL P. C., 607, 608, 664.
- CAMPOS M., 871, 884.
- CANÇADO J. R., 272, 307.
- CANETTI G., 124, 148, 903, 912, 913, 925, 926, 929, 930, 934, 937.
- CANÓNICO A. N., 272, 307.
- CANTONNET P., 147, 148, 938.
- CANZANI R., 197, 205, 275, 310.
- CAÑIZARES O., 880, 882, 886, 887.
- CAPPELLETI C., 395.
- CAPPS R. B., 714, 719.
- CARD W. I., 604.
- CARDOSO G., 292, 307.
- CARINI A., 502.
- CARMINATTI V., 508.
- CAROLI, 742, 750.
- CARRATALÁ R. C., 502.
- CARRILLO CASAUX, 825, 854, 877.
- CARRON R. F., 393, 398, 502, 508.
- CARSON L. D., 502.
- CARTER 746, 750.
- CARVALHO A. de, 68, 85, 253, 307, 924.
- CARVALHO J. M. de, 264, 275, 307.
- CARVENTER C. C., 604.
- CASALS J., 890, 901, 902, 934, 935.
- CASCO, 866, 886.
- CASIRAGHI J. C., 206, 211, 786.
- CASONI, 190.
- CASPARIS H., 307.
- CASSINELLI J. F., 909, 936.
- CASSINONI M., 93, 104.
- CASSUTO N., 68, 85.
- CASTELLANOS F. G., 508.
- CASTELLS A., 661.
- CASTERAN E., 502.
- CASTEX M., 335, 366, 368, 393, 394, 502, 503.
- CASTRO GUIMARAES C., 604.
- CAULFEILD A. H. W., 394, 630, 662.
- CAYSIALS R., 348, 352, 397, 402, 506.
- CECCALDI, 873.
- CEDER E. T., 12, 43, 721.
- CENDÁN A., 211.
- CERQUA S., 714, 719.
- CERUTTI P., 827, 830, 836, 845, 846, 853, 885, 886.
- CHAFEE F. H., 733, 747, 750.
- CHAMBERS L. A., 186.
- CHANT E., 86.
- CHARGIN, 308.
- CHARPY, 825, 828, 874, 886.
- CHASE M. W., 617, 643, 664, 902, 934, 935.
- CHATTAS A., 925, 934.
- CHAUFFARD, 202, 203.
- CHAVANE L., 463, 503.
- CHEBATAROFF J., 342, 343, 354, 394, 662.
- CHEERRY C. B., 604.
- CHEVALIER R., 309, 823, 825, 826, 848, 849, 874, 886.
- CHIARINO, 750, 819, 869, 886.
- CHIFFLET A., 93, 104, 201, 205, 209, 942, 949.
- CHILCOTE R. C., 41.
- CHOBOT R., 515, 532, 786.
- CHORUS, 186.
- CHOUCROUN N., 908, 934.
- CHRISTENSON, 128.
- CHRISTENSEN, 183, 188.
- CIUCA, 203.
- CISNEROS A. D., 7, 41.
- CLARCK, 362, 363, 365, 409, 487, 576, 882, 886.
- CLARKE A., 604, 664.
- CLARKE J. R., 626, 662.
- CLAVEAUX E., 750.
- CLEVE, 884.
- CLEVELAND D. H., 604.
- CLO, 362, 363, 365.
- CLYNE, 862.
- COBLENTZ, 838.
- COCA A. F., 39, 51, 53, 57, 79, 81, 85, 92, 104, 220, 222, 232, 240, 242, 301, 307, 324, 394, 395, 503, 510, 531, 661, 662, 667, 777, 786.
- COCKE E. C., 363, 394.
- CODE C. F., 5, 39, 200, 204, 205, 717, 719, 750.
- COGHILL R. D., 100, 104.
- COHEN A. L., 440, 503.
- COHEN C., 730, 750.
- COHEN H. E., 503.
- COHEN J., 85, 86.
- COHEN M. B., 507, 519, 531, 720.
- COHEN R., 605.
- COHEN S., 715, 720.
- COHN J., 503.
- COKE F., 511, 519, 521, 529, 531.
- COLE H. N., 307, 604, 863.
- COLE W. H., 308, 863.
- COLE M. L., 666.
- COLMES A., 487, 503, 606.
- COMBES F. C., 882, 886.
- COMELLAS M., 395.
- CONE A. J., 506.
- COOKE R. A., 25, 28, 39, 57, 58, 85, 86, 394, 395, 410, 434, 439, 440, 473, 478, 503, 504, 517, 702, 704, 712.
- COOPER ASTLEY, 819.
- COPE E. P., 610.

- COPHER G., 308.
CORACHEN, 863.
CORNEJO MIR, 866.
CORNIL, 819.
CORRADI L. G., 368, 393, 397.
CORREA DA COSTA L., 862, 872, 886.
CORSON E. F., 662.
COSTA D., 292, 307.
COSTE, 924.
COSTIL L., 874, 938.
COTTRELL J. D., 511, 531.
COULAUD E., 127, 147, 890, 934.
COULSON E. J., 521.
COURMONT P., 127, 147.
COUTTS, 823.
COUTURAT J., 104.
COVISA J. G., 186.
CRAIG, 722.
CRAWFORD, 889.
CREIGHTON M., 100, 104.
CRIGLER C. W., 12, 43, 721.
CRISCILOLO E., 206.
CROHN B., 85.
CROMWELL H. A., 523, 532.
CRONIN H. J., 604.
CROWE H. W., 503.
CROWE S. J., 503.
CROWIE D. M., 503.
CRUCIANI J. A., 503, 523, 532.
CRUVEILHIER, 914.
CSONKA F. A., 394.
CUDDIE D. C., 511, 531.
CUFF, 889.
CULBERTSON J. T., 99, 104, 207, 216.
CUMMER C. L., 662.
CURTH H. O., 826, 863, 882, 886.
- D —
- DABOSKY, 191.
D'AGOSTINO M., 604.
DAHL A. O., 363, 394, 397.
DALE H. H., 10, 17, 21, 39, 703, 716, 717, 719.
DALTON J. E., 610, 863.
DALY J. de B., 39.
D'AMATO G., 186.
DANBOLT N., 604.
DARKE R. A., 604.
DARWIN Ch., 314, 317, 394.
DASSEN R., 742, 750.
D'AUNOY, 880.
DAVID, 819, 867.
DAVIDOFF M., 41.
DAVIDSOHN L., 88, 98, 104, 106, 107, 110.
DEAMER W. C., 307, 945, 949.
DEAN H. R., 39.
DEAN L. W., 503, 506.
DEARING W. P., 934.
DEBENEDETTI R. L., 934.
DE BLASCO R., 869, 870, 886.
DEBRÉ, 133, 911.
DECAMPS N., 86, 308.
DECKER H. B., 664.
DEEVEY E. S., 377, 394.
DE GOES y SILVA, 258, 308.
DEGOS, 847, 855.
DEGOY A. P., 924, 938.
DE GREGORIO E., 820, 824, 825, 827, 828, 831, 845, 850, 860, 861, 863, 865, 871, 877, 878, 884, 887.
DEIBERT O., 662.
DEICHER H., 98, 104, 106.
DELARUE J., 505.
DELAY, 605.
DELEZENNE C., 27, 39.
DE LIMA E., 437, 452, 458, 503.
DELMAS M. J., 503.
DELPINO, 314, 318, 319, 330.
DE LUCA, 203, 206.
DEMOLE M. J., 308.
DENEGRÍ J., 503.
DEMOURS, 8, 9.
DENNIE C. C., 607.
DENNIS E. W., 194, 206, 207, 216, 769, 786.
DENTONE, 825, 854.
DEPASSE J., 750.
DERBES V. J., 508, 549, 604.
DE RUDDER B., 186.
DESANA, 846.
DESMONTS T., 606.
DESRUELLES, 818.
DESSAUER F., 183, 186.
DESSY, 204.
DE STIO D. S., 440, 508.
DETOUILLON P., 666.
DEUTSCH M., 665.
DÉVÉ F., 202, 206, 207, 216, 769, 786.
DEVELAY S., 930, 938.
DEW H., 191, 192, 206.
DEWEY K. M., 604.
DE WOLF, 863, 884.
DEXTER R., 662.
DIAS DA COSTA P., 396, 503.
DÍAZ CASTRO C., 825, 828.
DÍAZ CARRASCO E., 394, 503.
DI BELLO R., 743, 750.
DICK C., 750.
DIENES L., 86, 121, 666.
DIERL, 861.
DIGHIERO J. C., 348, 352, 397, 402, 506.
DI LULLO E., 656, 662.
DIND, 825, 828.
DISHOECK H. A. E., 393.
DISOMMA A. A., 607, 664.
DNIEWICZ J. M., 186.
DOBES W. L., 604.
DOCK W., 523, 532.
DOERR R., 9, 20, 46, 52, 86, 96, 105, 106.
DOGANOFF, 114, 147.
DOGNON A., 186.
DOMÍNGUEZ C. M., 947, 949.
DOMÍNGUEZ J. A., 662.
DONNALLY H. H., 86, 222, 232, 308.
DONOVAN P. B., 505.
DORFMAN R. I., 786.
DORNES M., 604.
DORSET, 114.
DORST S. E., 308.
DORWART F. G., 503.
DOSA, 820, 887.
DOWNING J. G., 549, 604, 607.
DOWNING L. M., 148.
DOULL, 934.
DOUGLAS L. C., 505.
DRAGSTEDT C. A., 12, 13, 25, 26, 34, 39, 40, 42, 86, 717, 718, 719, 720.

DREYFUS B., 832, 833, 886.
DRINKER C. K., 40.
DRIVER J. R., 307.
DUEK E., 872, 886.
DUJARDIN B., 86, 308.
DUKE W., 149, 150, 158, 159, 165, 167, 172, 186, 218, 260, 266, 308, 406, 503, 944, 949.
DUMAS R., 911.
DUMM J. F., 394, 503.
DUNBAR W. P., 409, 410, 503.
DUNDY H., 515, 532, 786.
DUNN J. E., 666.
DUOMARCO J. L., 866.
DUPLAY, 818.
DUPUYTREN, 819.
DURAND, 817, 822.
DUREL P., 832, 833, 869, 886.
DURHAM O. C., 363, 394.
DUTTON L. O., 394.

— E —

EAGLE W. W., 503, 875, 876, 882, 886.
EATON M. D., 820, 886.
ECHEVARRÍA J., 147.
EDSTRÖM G., 186.
EFFRON B. C., 308, 524, 786, 949.
EGGSTON A. A., 504.
EHRlich P., 729, 750.
EISELSBERG K. P., 308.
ELÍASBERG, 126.
ELLER J. J., 604.
ELLINGER F., 186.
ELLIOTSON, 408.
ELLIS F. A., 662.
ELLIS R. V., 231, 308, 363, 394, 397.
ELROD R. H., 604.
ELSOM K., 742, 750.
EMERSON P. P., 504, 746.
ENDERS J. F., 13, 43.
ENGEL D., 743, 750.
ENGEL E. G., 393.
ENGMAN M. F., 662.
ENQUIN B., 938.
ENRIGHT V. M., 41.
EPIFANIO C., 127, 147.
EPPINGER H., 6, 40, 76, 86, 268, 269, 308.
EPSTEIN S., 604.
ERDTMAN G., 330, 377, 379, 394.
ERMAKOWA N. I., 86.
ESANDI C., 395, 505.
ESBACH, 662.
ETCHELAR R., 909, 933.
EULER von, 27.
EVERS A., 179, 186.
EXPOSITO L., 743, 751.
EYERMAN C. H., 266, 307, 672, 712, 944, 949.

— F —

FABIANI G., 63, 83, 86.
FABRICANT N. B., 427, 504, 505.
FACIO LUDOVICO, 819.
FAIRLEY K. D., 190, 192, 193, 206.
FALBU, 825.
FALBUSCH, 861.
FALK, 116.
FANBURG S. J., 604.
FANBURG S. V., 604.
FANO, 33, 40.
FANTUS A., 174, 186.
FARMER L., 40, 189, 326, 394, 528, 532.
FASAL P., 157, 160, 188.
FASSI A. M., 508.
FAUVET, 910.
FAVRE, 817, 818, 820, 822, 825, 828, 836, 844, 845, 849, 876, 886.
FEINBERG S. M., 394, 467, 498, 502, 504, 514, 521, 532, 604, 662, 716, 720, 767, 786.
FELDBERG W., 25, 26, 27, 28, 34, 39, 40, 717, 718, 720.
FELL N., 100, 104, 716, 720, 721.
FENTON M. M., 611.
FERNÁNDEZ J. A., 377, 394, 877.
FERNÁNDEZ BALTRONS A., 745, 751.
FERNÁNDEZ DE OVIE-DO G., 614, 662.
FERNÁNDEZ ITHU-RRAT, 193, 206.
FERRER, 824, 862, 863, 875.
FIALHO A., 906, 934.
FIANDRA O., 732, 751.
FIEHRER, 875.
FIERRO VIGNOLI M., 147, 148.
FIESSINGER, 818.
FIGLEY K. D., 394, 604.
FINEMAN A. H., 712.
FINNERUD C. W., 610.
FINOCHIARO, 848.
FINOCHIETO E., 92, 104.
FISCHER A., 86.
FISCHER - WASELS B., 908, 934.
FISHER A. M., 503, 743, 750.
FISHER S., 502, 504.
FISHMAN A. E., 88.
FLACH E., 186.
FLANDIN Ch., 270, 308, 604, 605, 662, 824, 827, 862, 863, 870, 885.
FLARER F., 186.
FLESCH P., 608.
FLETCHER P. F., 882, 886.
FLEXNER S., 2, 40.
FLUHMANN G., 743, 750.
FOA G., 605.
FOERSTER H. R., 605, 607, 662.
FÖLDES, 527.
FOLEY M. K., 503.
FONDE G. H., 603, 856.
FONSECA F., 274, 308.
FONTAINE R., 530, 532.
FORAN F. L., 504.
FORD W. W., 662.
FORERO A., 605.
FORMAN J., 426, 504.
FORNET B., 303.
FORSCHNER L., 502.
FORSTER K. A., 605.
FORSSMAN J., 105, 110, 106.
FOSHAY, 102, 104.
FOSTER P. D., 605.
FOTHERGILL L., 43.
FOURNEAU E., 27, 39.
FOURNIER, 818, 821.
FOWLKES R. W., 605.
FOX E. C., 662.
FOX H., 605.
FRAGA H., 308.
FRANCHI E., 825, 826, 830, 831, 836, 839, 858, 859, 860, 861, 885.
FRANCHINI Y., 506.

- FRANCESCHI C., 206.
 FRASER R. S., 504.
 FREEMAN J., 308.
 FREI W., 817, 818, 822, 823, 825, 826, 845, 846, 848, 849, 860, 861, 863, 884, 886.
 FREUND E., 168, 186, 823.
 FREUND J., 890, 901, 902, 934, 935.
 FREUNDLICH H., 186.
 FRIEDBERGER E., 15, 20, 40.
 FRIEDEMANN U., 40.
 FRIEDMAN H. J., 720.
 FRIEDMAN T. B., 604.
 FRIES J. H., 308.
 FRIMODT-MOLLER C., 745, 750.
 FROMMEL E., 130, 147.
 FUCHS A. M., 507.
 FUCHS H., 663.
 FUNCK, 308.
 FURLOCOW M., 147.
- G —
- GADDUM, 27.
 GAINES, 186.
 GALEWSKY E., 605.
 GALGIANI J. V., 523, 532.
 GALVAGNO V. J., 524, 532.
 ALLEGO CALATAYUD, 871, 884.
 ALLINAL J. P., 394.
 ALLINO J., 503.
 AMALEIA, 890.
 AMNA, 820.
 ANDY, 817.
 ANOT, 605.
 ARAT B. R., 504.
 ARBINO C., 138, 147.
 ARCÍA AZEBEDO J., 96.
 ARCÍA CAPURRO F., 16.
 ARDERE H., 128, 147.
 ARDNER, 922.
 ARGIULO A., 931, 938.
 ARNIER G., 608.
 ARS R. S., 935.
 ARSTINEAU F. M., 610.
 ARTE J., 828, 874, 876, 877.
 ARTHUR, 862.
 ARTO G., 86.
- GAULD R. L., 935.
 GAUTHIER A., 86.
 GAY C., 663.
 GAY F. P., 40, 41, 86.
 GAY L. V., 530, 532.
 GAY PRIETO, 186, 818, 825, 826, 827, 829, 832, 833, 849, 854, 861, 869, 871, 884.
 GEBAUER-FUELNEG E., 39, 40, 717, 720.
 GEER E. K., 935.
 GEILING E. M. K., 40.
 GELFAND H. H., 605.
 GENGHOF D. S., 902, 934.
 GENNER V., 603, 663.
 GENOVESE S., 611.
 GERDON C., 605.
 GERMAN J. L. M., 393.
 GETZEL D., 187.
 GHEDINI, 197, 199.
 GHON, 911.
 GIBSON O. J., 886, 940, 941, 949.
 GILBERT R. P., 524, 532.
 GISCAFRE L., 394, 504, 757, 786.
 GISVOLD O., 663.
 GITTINS T. R., 504.
 GIUSTI L., 7, 40, 204, 206.
 GLASSSCHEIB A., 431, 504.
 GLENARD R., 308.
 GLENNY A. T., 206.
 GLORIG A., 97, 104.
 GOITEIN L., 526, 531.
 GOLA G., 395.
 GOLAN H. I., 397.
 GOLD H., 663.
 GOLDBERG, 856.
 GOLDBURGH H. L., 67.
 GOLDBLAT, 873, 74, 88, 89.
 GOLDMAN B., 663.
 GOLDMAN F. H., 666.
 GOLDMAN L., 605, 663.
 GOLDSMITH N. R., 663.
 GOLDSTEIN M. B., 605.
 GOLUB O. J., 43.
 GÓMEZ F., 127, 147, 935.
 GONZÁLEZ M., 343, 395, 504, 603.
 GOÑALONS G. P., 259, 308.
 GOOBAR, 206.
 GOODALE J. L., 410, 504.
 GOODMAN J., 310, 603, 605, 611, 663, 863.
- GOODMAN M. H., 605.
 GOODHILL V., 507.
 GOODPEED T. H., 395.
 GOODYEAR H. M., 504.
 GORDON, 408.
 GORDON R. E., 611, 667.
 GOSSSELIN, 818.
 GOTTLIEB P. M., 47, 67, 74, 88, 89, 148, 154, 156, 188, 398, 437, 504, 508, 610, 611, 667.
 GOTTSCHALL R. Y., 40, 902, 935.
 GOTZL, F. R., 40.
 GOUGEROT H., 605, 606, 663, 670, 684.
 GRACE A. W., 829, 863, 876, 877, 878, 879, 880, 882, 885, 886.
 GRAETZ, 194.
 GRAHAM E. A., 308.
 GRAHAM R., 523, 532.
 GRAHAM W. D., 663.
 GRANADA D., 650, 663.
 GRAÑA A., 7, 12, 34, 40, 104, 206, 329, 348, 353, 395, 504, 532, 653, 717, 718, 720, 730, 733, 750, 786.
 GRASSL E., 187.
 GRATIA A., 940, 941, 949.
 GRAW J., 43.
 GRAY I., 86, 258, 308, 311, 873.
 GRAYZEL D., 311.
 GRECO J. B., 365, 366, 395, 396, 504, 506.
 GREENBERG S., 663.
 GREENBLATT, 852.
 GREENWALD C. K., 86.
 GREENWOOD A. M., 606.
 GREGG E. C., 187.
 GREGOIRE, 940, 947, 949.
 GREGORY J., 748, 751.
 GREHANGE Y., 187.
 GRENET H., 610.
 GREVIN, 884.
 GREW, 376.
 GROLNICK M., 663.
 GROMWELL H. W., 396.
 GROSS E. R., 606, 607.
 GROSSMANN, 863.
 GROSSO, 203.
 GROVE E. F., 85, 258, 303, 311, 873.
 GROVE C. R., 434, 439, 440, 504.

- GRUBB G. D., 395.
 GRUEHL H. L., 87, 298, 310.
 GUBA, E. F., 609.
 GUERIN, 922.
 GUILD, B. T., 712.
 GUNCKEL H., 663.
 GUNN F. M., 733, 747, 750.
 GUTMANN M. J., 223, 248, 257, 280, 308, 403, 504, 947, 949.
 GUTMANN R. A., 946, 949.
- H —
- HAAG F. B., 179, 187.
 HAAM, 880.
 HAEMEL, 120.
 HAFFLIGER E., 901, 935.
 HAGAN, 891, 935.
 HAGEBUSCH, 102, 104.
 HAGER, 663.
 HAGUENAU J., 508.
 HAILEY H., 606.
 HALL M. C., 750.
 HALLETT J. J., 608.
 HAMBURGER F., 187.
 HAMPTON S. F., 395, 397, 532.
 HAMRE D. M., 43.
 HAND E. A., 663.
 HANGANUTZIU M., 98, 104, 106, 110.
 HANKE M. T., 40.
 HANKS J. H., 86.
 HANNA C. M., 626, 662.
 HANSCHHELL, 827.
 HANSEL F. R., 409, 419, 420, 434, 440, 466, 467, 479, 481, 484, 486, 504, 514, 532, 702.
 HANSEN K., 180, 187, 251, 253, 308.
 HANZLIK P. J., 31, 41.
 HAPPEL, 183.
 HARA H. J., 504.
 HARE R., 86.
 HARKAVY J., 66, 86, 275, 308, 663, 746, 750.
 HARLEY R. D., 666.
 HARLOWE J. D., 606.
 HARNED J. W., 504.
 HARRIS E., 187.
 HARRIS K. E., 78, 86, 87.
 HARRIS L. H., 515, 532, 606.
 HARRISON E. F., 935.
- HARRISON W. T., 393.
 HARSH G. F., 395, 505.
 HARTEN M., 86, 91, 104, 311.
 HARTMANN H. U., 505.
 HARVEY E. W., 187.
 HASHIMOTO, 825, 826, 862, 871, 872, 884.
 HAUMAN - MERCK L., 395.
 HAURY V. G., 524, 532.
 HAWES R. C., 395.
 HAXTHAUSEN H., 550, 606.
 HAYDEN, 863.
 HAYEK M., 123, 133, 145, 504.
 HAYNES, 824.
 HAZEN H. H., 606.
 HEALY J. C., 308.
 HEBALD D., 57, 58, 85.
 HECHT H. H., 584.
 HECHT R. W., 87, 606, 609, 611.
 HECK F. J., 735, 751.
 HEDRICH, U. P., 789.
 HEIMANN H., 606, 610.
 HEINBECKER P., 663.
 HEINDENHAIN, 6.
 HELGUERA G., 340, 395.
 HELLERSTRÖM S., 818, 823, 829, 835, 838, 839, 844, 845, 846, 849, 855, 879, 884, 886.
 HELLER F. F., 606.
 HELLPACH W., 187.
 HELMKE R., 663.
 HENDERSON A. T., 265, 308.
 HENNING MAGNUSSON, 739, 750.
 HENSEL G., 901, 935.
 HENSON G. E., 606.
 HENRY S. A., 606.
 HERCHBERG A., 147.
 HERCUS C. E., 606.
 HERICOURT J., 2, 41.
 HERMAN M. F., 88.
 HERMANN, 524, 532.
 HERTER W. G., 395.
 HERVE, 924.
 HERRAIZ BALLESTE-ROS L., 319, 335, 339, 353, 356, 368, 395, 466, 505.
 HERRERA J. D., 663.
 HESTER H. R., 39, 719.
- HESTER K. H. C., 664.
 HETLER D. M., 85.
 HEWEL B., 147.
 HAYL, 323.
 HICKELL R., 395.
 HICKS A. M., 742, 750.
 HILDING A., 505.
 HILL J. A., 663, 863.
 HIMMELSBACH C. K., 524, 531.
 HINTZE, 105, 106.
 HIROSKI, 859.
 HIRSCH O., 505.
 HIRSCHBERGER A., 663
 HODARA M., 663.
 HOEHNE F. C., 662.
 HOELPER, 187.
 HOFF A., 742, 750.
 HOFFMANN M. J., 606.
 HOGDKIN, 136, 735.
 HOLDEN H. F., 40, 41.
 HOLMES, J. A., 41.
 HOLTZMANN, 606.
 HOLLAND G., 187.
 HOLLENDER L., 505, 506, 606.
 HOMBRIA, 824.
 HOOKER, 96.
 HOPMANN R., 187.
 HOPPHAN E., 308.
 HOROWITZ A., 610.
 HORTON B. T., 169, 187, 720, 722, 723, 724, 725, 726.
 HORSFALL F. L., 606.
 HOSEPIAN J. M., 41.
 HOSMER E. P., 890, 901, 935.
 HOUSSAY B. A., 7, 27, 41, 505.
 HOWARD P. J., 147, 853, 863.
 HOWE A. C., 463, 505.
 HOWELL J. B., 663.
 HOWES H. A., 716, 721.
 HUBER, 881.
 HUBERT H. L., 93, 395, 505.
 HUG E., 7, 40, 204, 206, 786.
 HUGHES F., 837.
 HUGHES R. P., 666.
 HUGHIER, 818.
 HUNDT H. B., 102, 104, 532, 750.
 HUNDT O., 102, 104, 949.
 HURST A., 260, 308, 522.

HUTCHINSON J., 233, 308.
HUXLEY, 789.

I

IBAÑEZ J., 395.
IBARRA, 863.
ICHICAWA S., 67, 86.
ICKERT F., 119, 120, 126, 127, 129, 147.
IGHINA D., 395, 505.
ILIFE E. H., 505.
INGRAM J. T., 606.
INSLEY S. W., 505.
INVERNIZZI D. W., 32, 41.
IRBY F. L., 603.
IRISH H. E., 86.
ISAKA, 826.
ITICAWA, 825, 827.
IVANISSEVICH O., 208, 210, 216.

J

JACOB J., 664.
JACOBS J. L., 606.
JACOBS M. B., 789.
JACOWSKI F., 664.
JACKSON H. C., 87.
JACKSON N. R., 606.
JACHESKY, 866, 884, 885, 886.
JACQUES L. B., 41.
JADASSOHN J., 533, 534, 541.
JADASSOHN W., 86, 541, 606, 875.
JAGON J., 187.
JAMES B. M., 607.
JAVARONE, 848.
JAUREGUY M. A., 201, 206, 741, 750.
JAUSION H., 664.
JEANSELME E., 607.
JENNINGS F. B., 89, 148.
JENNINGS K. G., 308.
JENTSCH M., 612.
JERSILD, 818, 862.
JERSILD ALICE K. DE, 863.
JIJIMA, 105.
JIMÉNEZ B., 220, 303, 503.
JIMÉNEZ ASÚA F., 730, 750.

JIMÉNEZ DÍAS C., 287, 308, 607, 664.
JOHNSON C. A., 395.
JOHNSTON J. H., 610, 716, 721.
JOHNSTON S. A., 140, 147.
JOLTRAIN E., 508, 532, 612.
JOHTHAN WRIGHT, 434.
JONES D. B., 394.
JONES H. P., 820, 876, 887.
JORDANI L., 88, 610.
JORDON J. W., 607, 608, 664.
JÖRG M. E., 67, 87.
JORGE, 208.
JOSEPH, 119, 148, 936.
JOULES, 607.
JUHLIN-DANNFELT C., 609.

K

KAHN I. S., 485, 505.
KAHN M., 434, 507.
KAHN R., 121, 147.
KALK H., 78, 86, 714, 720.
KALMON M., 505.
KALZ F., 607, 825, 861.
KAMMERER H., 309, 505.
KARADY S., 41, 86, 154, 187.
KARAN A. A., 742, 750.
KARELITZ S., 97, 104.
KARRER P., 631, 664.
KARSNER H. T., 41.
KARTAGENER M., 744, 750.
KATZ G., 8, 41, 79, 86, 715, 716, 720.
KAUFMAN J. G., 604.
KAVETZKY N., 68, 86, 87.
KAYEM E., 936.
KAYNE C. G., 930, 935.
KAYSER R., 257, 309.
KEEBERG, 825, 826, 885.
KEENEY E. L., 664, 666.
KEIL H., 607, 664.
KEIM, 856.
KELLAWAY C. H., 14, 25, 26, 27, 40, 41, 192, 194, 206, 720.
KELLER W., 74, 87, 129.
KELLEY S. F., 440, 455, 505.

KELLING G., 271, 309.
KENNEDY A. M., 309.
KEOGH E. V., 40, 720.
KERL W., 187.
KERLEY C. G., 87.
KERN R. A., 253, 309, 484, 505, 607.
KERR W. J., 207, 807, 945, 949.
KESTON B. M., 295, 309, 607.
KEYSSER, 20.
KHITTEL, 635.
KHON K., 104, 939, 949.
KIBLER S. C., 508.
KILBER C. H., 608.
KILE R. L., 662.
KINDBERG L., 743, 746, 750.
KINOSHITA, 825, 862, 884.

KINSELL L. W., 41.
KIRCHHEIM L., 26, 41.
KIRSNER J. B., 393.
KITCHEVATZ M. L., 664, 831, 886.
KLABER R., 660, 664.
KLAUDER J. V., 607.
KLINER B. S., 505, 730, 750.
KLORFAJN I., 611.
KLOSTAD, 861.
KNEPPER R., 309.
KNOTT L. V., 875, 876, 882, 886.
KNOWLES F. C., 664.
KNUTH P., 314, 319, 395.
KRAUS R., 5, 19, 33, 39.
KRAUSE A. K., 129, 147, 860, 899, 922, 935.
KRAUSE G. L., 664.
KRAVETZ, 826.
KREIBICH G., 187.
KRUIF P., 40.
KRUSEN F. H., 187.
KURTIN A., 525, 531.
KUSKE H., 660, 664.
KUSS, 911.
KÜSTNER H., 49, 87, 192, 206, 859.

L

LACASSAGNE, 871.
LACAZE A., 925, 926, 929, 930, 934.
LAFONT, 869.
LAGRANZE H., 664.

- LAIDLAW P. D., 39.
 LAIN E. S., 607.
 LALANDE A., 328, 395.
 LAMAS D., 209.
 LAMAS R., 211, 216.
 LAMBLING, 825, 863.
 LAMBRIGHT G. L., 607.
 LAMPERT, 183, 188.
 LAMSON, 95, 104.
 LANDAU S. W., 41.
 LANDSTEINER K., 106,
 120, 230, 309, 607, 617,
 643, 664, 729, 750, 935.
 LANE C. G., 607.
 LANE J. E., 607.
 LANGE B., 123, 147, 901,
 911, 922, 935.
 LANGEVIN, 162.
 LANGLOIS J. P., 410, 426,
 505.
 LA PEYRONIE, 819.
 LAPIN J. H., 607.
 LAPORTE R., 900, 935.
 LAQUEUR A., 187.
 LAROCHE G., 309.
 LARSEN, 818.
 LASZLO E., 607.
 LATTI J. S., 440, 505.
 LAURENT B. S., 40.
 LAVIER, 742, 750.
 LAWTON A. H., 40, 718,
 719.
 LAZARUS, 729, 750.
 LEARY O., 864.
 LEBEUF F., 825, 828, 836,
 844, 846, 848, 849, 871,
 874, 876, 884, 887.
 LECLERC H., 664.
 LEDERLE, 115.
 LEE, 863.
 LEES H. D., 936.
 LEFTWICH W. B., 540,
 541.
 LEGRAIN P., 607.
 LEGRAND D., 343, 395.
 LEHNER E., 169, 187,
 859.
 LELOIR H., 608.
 LEMAIRE G., 131, 193,
 195, 204, 206.
 LEMANISSIÈRE, 934.
 LE MÉE J. M., 505.
 LENEGRE, 838.
 LE NOIR P., 309.
 LEPINAY, 884.
 LERICHE R., 330, 332.
- LERMOYER P., 508, 532,
 612.
 VON LEUWEN S., 179,
 188, 285, 308, 515.
 LEVADITI, 820, 825, 826,
 829, 872, 879.
 LE VAN N., 147.
 LEVIN I. J., 608.
 LEVIN O. L., 664.
 LEVINE P., 87, 891, 935.
 LEVY, 186, 824, 838, 847.
 LEWIS P. A., 39.
 LEWIS Th., 41, 75, 76,
 77, 87, 147, 187, 190, 608,
 714.
 LEWITH R., 664.
 LIAUTIER, 115.
 LICHTENSTEIN M. R.,
 147, 490, 504, 863.
 LIEBERMEISTER, 119.
 LIEBNER E., 187.
 LIGNIERES, 115.
 LINSAY, J. R., 434, 508.
 L'NTON C. S., 503.
 LINTZ W., 263, 309.
 LISSAK K., 10, 43.
 LIVERANI V., 608.
 LIVINGSTON S., 86, 311.
 LOCKEY S. D., 608.
 LOE PING KIANG, 869.
 LOEFFLER 733, 736, 737,
 743, 744, 746, 750.
 LOEW E., 314, 396.
 LOHE, 825.
 LOHR, 743, 746, 750.
 LOHRING, 819, 867.
 LOIZAGA N., 507.
 LOMBARDO A., 338, 343,
 395, 396, 504, 663.
 LOMBARDI, 742, 750.
 LONG E. R., 936.
 LONG W. L., 114, 396.
 LONGCOPE W. T., 104.
 LONGIN L. A., 664.
 LOOMIS A. L., 162, 187,
 917.
 LÓPEZ LACARRÉRE E.,
 75, 82, 87, 432, 461, 505.
 LÓPEZ GARCÍA, 194.
 LÓPEZ BONILLA, 924,
 936.
 LOPRESTE, 826.
 LORD L. W., 608.
 LORENTZ, 197.
 LORTAB JACOB J. L.,
 939, 940, 949.
 LOTSPEICH E., 666.
- LOVE F. M., 85, 87.
 LOVE W. R., 890, 886.
 LOVELESS M. H., 86, 87.
 LOVEMAN A. B., 610, 664.
 LOZA ZAPATA, 223, 309.
 LOZANO R., 202, 206.
 LUCAS A. M., 505.
 LUDMER J., 505.
 LUKENS J. A., 608.
 LUMIÈRE A., 3.
 LURIE M. B., 936.
 LUZZATTO FEGIZ G.,
 129, 147.
 LYDTIN, 123, 147.
- M
- MABILDE, 613.
 MAC DONALD A. D., 715,
 719.
 MAC LEAN 722.
 MAC QUIDDY E. L., 396,
 505.
 MACHT D. I., 27, 41.
 MACNIE, 826.
 MADISON F. W., 310.
 MAGENDIE, 2.
 MAGNONE P., 750.
 MAHONEY, 880.
 MAIDEN J., 608.
 MAIER C., 740, 742, 743,
 744, 750.
 MAIER L., 148.
 MAISCH, 635.
 MAJIMA, 635, 636.
 MALAMOS, 880.
 MALLORY T. B., 86, 121.
 MALLOZZI E. D., 611,
 663.
 MALPHIGHI, 376.
 MALVÁREZ H. E., 393.
 MANCUSO T. F., 608.
 MANTOUX, 117, 131, 133,
 832, 925.
 MANWARING W. H., 5,
 6, 41.
 MAPLESPINE E., 664.
 MARCHAND L., 635, 664.
 MARCUS P., 309.
 MARGAROT, 872.
 MARILL D., 309.
 MARIANO DA ROCHA
 M. C., 645, 646, 651, 657,
 658, 664.
 MARION, 817.
 MARKS R. F., 505.
 MARKSON L. S., 664.

- MARKUSON K. E., 608.
610.
- MARONEY J. A., 87, 147.
- MAROTTA, 204.
- MARSHALD D. E., 720.
- MARTELLA C., 395, 505.
- MARTIN J. T., 664.
- MARTIN W. P., 863, 886.
- MARTINEAU, 848.
- MARTÍNEZ, 870.
- MARTÍNEZ PINTOS L., 394.
- MARTIUS C. F., 664.
- MARTORELLI J., 786.
- MASON H. C., 609, 635, 664, 665.
- MASSIE, 207.
- MASUCCI P., 663.
- MASINI, 860.
- MATTACOTTI V., 663.
- MAURIC, 838.
- MAUTNER H., 5, 41.
- MAY GLORIA A. de, 872, 884.
- MAY J., 819, 821, 823, 825, 826, 828, 833, 837, 845, 848, 850, 854, 860, 864, 866, 872, 884, 886, 887.
- MAYER R. L., 608.
- MAZZA S., 67, 87.
- Mc BRIDE R. W., 41.
- Mc CABE, 104, 939, 949.
- Mc CARTHY M. P., 255, 309.
- Mc CLURE, 130.
- Mc CORD C. P., 608.
- Mc EWEN C., 87.
- Mc INTOSH J. A., 264, 409.
- Mc KEE M., 829, 876, 880, 887.
- Mc KNEELY J. B., 936.
- Mc NAIR J. B., 665.
- Mc PHEDRAN F. M., 925, 936.
- MEAD F. B., 40.
- MEEKER M. G., 622, 666.
- MEISTER H., 608.
- MELCZER, 820, 860, 874, 875, 887.
- MELENEY F. L., 87.
- MELZER, 187.
- MEMMESHEIMER A. M., 187.
- MENDES E., 287, 309, 665.
- MENDEL, 117.
- MENDELSON H. V., 608.
- MENKIN V., 55, 87, 750.
- MENZEL K. M., 506.
- MERRIL H. G., 506.
- MERRILL E. D., 634, 665.
- MESIROW F., 309.
- METZGER F. C., 396.
- MEYENBURG V. M., 738, 739, 750.
- MEYER G. P., 604.
- MEYER H., 42.
- MEYER-HEINE A., 606.
- MICHELSON H., 187, 665.
- MICHENFELDER, 189, 187.
- MIDANA, 821, 823, 825, 826, 827, 829, 830, 832, 833, 836, 837, 838, 845, 848, 850, 852, 853, 856, 858, 859, 860, 861, 885.
- MIESCHER G., 187.
- MIKUNA, 826.
- MILFORD E. L., 662.
- MILIAN, 608, 818, 831.
- MILLER L., 187, 207.
- MILLIKEN M. E., 187.
- MINARD D., 78, 86, 88, 720.
- MINCK, 870.
- MINOT G. R., 741, 751.
- MINNING, 740.
- MINSTER D. K., 608.
- MITCHELL A., 936.
- MITCHELL J. H., 608.
- MIYAGAWA, 820, 823, 829, 880.
- MOELLER, 890.
- MOLFINO R. H., 397, 507.
- MOLINA R., 147.
- MOLITCH M., 665.
- MOLLOW W., 191, 196, 197, 198, 206.
- MONAGHAN J. F., 309.
- MONTICELLI J. V., 319, 335, 353, 356, 368, 395, 466, 505, 665.
- MOOLTEN S. E., 85.
- MOON V. H., 41.
- MOORE D. H., 393.
- MOORE E. E., 396, 662.
- MOORE M. B., 396, 508.
- MOORE Sh., 308, 506.
- MORALES JORQUERA, 821, 853, 877, 887.
- MORGENROTH J., 2, 42.
- MORO E., 74, 87, 114, 147, 187.
- MORRIS G., 880, 882, 886.
- MORSE J. L., 611.
- MOSES R., 506.
- MOSCHOWITZ, 729, 750.
- MOURIGAN H., 148.
- MOUSSU, 117.
- MOY H. B., 41.
- MÜLBER H., 198, 314, 396.
- MULLIN W. V., 506.
- MUNILLA A., 43.
- MUNIST, 743, 751.
- MURGA H. R., 457, 507.
- MURILLO A., 665.
- MUSSER HOUSER K., 506.
- MUSSIO FOURNIER J. C., 201.
- MYERS J. A., 936.

N

- NAEGELI, ?1.
- NAGEL E., 39, 717, 719.
- NASH C. S., 506.
- NATERMAN H. L., 506.
- NAUCK, 880.
- NECHELES H., 271, 309.
- NEELY F. L., 81, 87.
- NEGRE, 889.
- NEGRI G., 395.
- NEGRO R., 147.
- NEILSON A. W., 608.
- NELSON T., 85, 397, 873.
- NELSON W. E., 147, 936.
- NERUDA P., 641, 665.
- NEULAND, 126.
- NEWELL J. M., 396, 622, 666.
- NICOLAS, J., 665, 817, 822, 828, 836, 844, 845, 846, 849, 873, 874, 876, 887.
- NICOLAU, 833, 846, 853, 862, 869, 871, 873, 884.
- NICOLL P. A., 25, 39.
- NICOLLE M., 42.
- NILES H. D., 608.
- NIPPERT P. H., 604.
- NOGUCHI, 821.
- NOON L., 396, 410, 506.
- NORTHCOTE A. B., 608.
- NOTH P. H., 524, 532.
- NOVAK F. J., 506.
- NOUSSITOU 825, 854, 877.

O

- OAKS L. E., 506.
OAKS L. W., 506.
OBARRIO A., 287, 307.
OBERMAYER F., 230, 309, 608.
OBROSSOW, 188.
O'CONNOR W. J., 40, 720.
O'DONOVAN W. J., 608, 665.
ODORIZ J. E., 726.
OEBRICHS R., 85.
OEHNINGER C., 667, 786.
O'FARRELL N. M., 665.
OGATA N., 85.
OLIVEIRA LIMA A., 284, 298, 309, 329, 348, 352, 366, 369, 395, 396, 504, 506, 658, 665.
OLIVER E. A., 607.
OLIVERI C., 831.
OLLENDORF HELENE, 604.
ONG-LIAN-GWAN, 935.
OPIE E. L., 64, 87, 911, 925, 936.
OPPENHEIM M., 608, 659, 665.
ORIEL G. H., 224, 307.
ORLAND F. J., 608.
ORUDSCHIEW, 105.
OSBORNE E. D., 607, 603, 664.
OSLER W., 266, 309, 944, 949.
OSOL A., 667.
OTTO R., 129.

P

- PADDOCK F. K., 751.
PADNOS E., 504.
PAILLAS, 93, 104.
PAISSEAU O., 936.
PAIVA AGUIAR C., 396.
PALACIO J., 148.
PALTRINERI, 175, 187.
PANOYER, 863.
PARDO CASTELLO V., 656, 665, 862.
PARETZKY M., 139, 147, 936.
PARK R. G., 608.
PARKHURST H. J., 608.
PARKINSON S. N., 495, 506.
PARLATO S. G., 372, 396.
PARODI L. R., 335, 393, 502.
PAROW, 162.
PARROT J. L., 43, 309.
PARTURIER J., 309.
PARVU, 197.
PASCHER F., 608, 665.
PASK, 95.
PASTEUR, 187.
PASTOR G., 187.
PATON J. B., 324, 396.
PAUL J. R., 107, 110, 197, 199.
PAULSON G. A., 665, 825, 885.
PAUTRIER, 884.
PAVANATI, 823, 824, 827, 830, 836, 845, 846, 848, 853, 885, 886.
PEAT S., 39.
PECHOUTRE F., 376, 396.
PECK S. M., 608, 609, 610, 712.
PEDACE E. A., 397.
PELFORT C., 909, 936.
PELUSE S., 504.
PENNA M., 503.
PENNINGTON E. S., 515, 532.
PEÑA MARQUEZ, 825.
PERCEPIED E., 426, 503.
PEREIRA E., 296.
PEREIRA J. R., 295, 309.
PEREYRA V., 331, 870.
PEREZ CASTELLANO J., 397.
PÉREZ FONTANA V., 147, 194, 206, 884.
PERONCI J., 104.
PERUSCIO, 846, 855.
PERUTZ A., 609, 665.
PESKIN M. M., 609.
PETERS J., 606.
PETERS O. H., 187.
PETERSEN W. F., 42, 179, 187.
PETERSON A., 301, 309.
PETOURAND C., 665.
PETRESCO, 938.
PETROFF S. A., 89, 889.
PETROW, 208.
PERYASSU, 873, 885.
PFAFF F., 635, 665, 686.
PFEIFFER H., 42, 136, 609.
PHILIBERT, 891.
PHILLIPS E. W., 397, 476, 506.
PHILLIPS J. M., 87.
PHOEBUS P., 409, 506.
PHOTINOS 862, 871, 875, 876, 885.
PIAGGIO BLANCO R. A., 147, 348, 352, 397, 402, 506.
PICK E. P., 5, 33, 41, 105, 106, 230, 309.
PICO S. E., 106, 110.
PICKRELL K. L., 941, 949.
PIERINI, 866.
PILCHER J. D., 76, 88, 130, 147, 148.
PINARD M., 872, 874.
PINCUS, 113.
PINELLI L., 191, 206.
PINESS G., 247, 255, 266, 309, 747.
PINÖSCH, 713, 719.
PIPES D. M., 220, 309, 786.
PIROSKY I., 192, 194, 206, 208, 216, 770, 769, 786.
PIROSKY R. de, 206, 209, 216, 786.
VON PIRQUET C., 3, 42, 46, 87, 91, 97, 111, 115, 116, 148, 410, 506, 858.
PISCANE, 824, 826, 846, 850.
PIZZINI, 917.
PLÁ J. C., 524, 532.
PLANNER, 198.
PLANT, 129.
PLATONOV G., 127, 148.
PODESTÁ R., 506.
POHLMANN R., 162, 187.
POLICARO, 865.
POLIAKOFF S., 665.
POLITZER, 819.
POLLIA J. A., 309.
POOL C. L., 610.
POPIELSKY L., 19, 33, 42.
POPPER M., 936.
PORTER D. F., 41.
PORTIER P., 1, 2, 4, 42, 407, 506.
PORTILLO J. M., 870, 909, 936.

- PORTIS S. A., 944, 946, 949.
 PORTO A., 720.
 PORZECANSKI B., 192, 206.
 POSSAS DE ARAUJO, M., 396.
 POULAIN, 606.
 POVOA H., 395.
 PRAHN, 845, 846.
 PRATS F., 515, 821, 825, 838, 851, 853, 854, 877, 887.
 PRATT A. G., 664.
 PRATT J. H., 266, 309.
 PRAUSNITZ C., 49, 87, 192, 206, 859.
 PREUNER R., 187.
 PRIETO CASANOVA, 751.
 PRIETO J. G., 187.
 PRINCE H. E., 397, 665.
 PROESCHER F., 523, 532.
 PROETZ A. W., 437, 452, 495, 506.
 PRUNELL A., 823, 824, 828.
 PUCCIARELLI E., 328, 397.
 PUHL V., 912, 913, 936.
 PURNES H. H., 606.
 PURRIEL P., 148, 935.
 PUŠEY W. A., 609.
 PUTMAN E. D., 608.
 PYLE H. D., 609.
- Q**
- QUENU, 210, 211, 214, 216, 944, 949.
 QUINCK A. J., 7, 12, 42.
 QUINTERO FOSSAS J. M., 369, 397.
 QUIRNO N. S., 726.
 QUIROGA, 884.
- R —**
- RABEAU H., 605, 609, 662, 712.
 RABELLO, 862.
 RABINOWITSCH, 890, 917.
 RACKEMAN F. M., 192, 200, 206, 426, 439, 506, 510, 519, 522, 523, 525, 531, 532, 609, 610, 666, 715, 720, 730, 741, 751.
 RACOUCHOT J., 609.
 RAGONESE A. E., 394, 504, 757, 786.
 RAHIER Ch., 187.
 RAIMONDI A., 147.
 RAJAN, 863.
 RAJKA E., 88, 187, 859.
 RAKE G., 818, 820, 825, 826, 827, 829, 839, 845, 862, 872, 879, 884, 885.
 RAMEL, 838, 839, 874.
 RAMÍREZ DE ARELLA-NO M., 40, 506, 716.
 RAMSDELL S. G., 42, 104.
 RANDOLPH H., 609.
 RANDOLPH T. G., 200, 206, 609, 715, 721, 730, 751.
 RANKE F., 125, 126, 146, 913.
 RANSOM, 5.
 RAPPAPORT B. Z., 87, 309, 395, 504, 609, 665.
 RASCH M., 665.
 RATNER B., 87, 298, 310.
 RATTNER H., 609, 665.
 RAVAUT, 818, 820, 825, 826, 827, 829, 839, 845, 862, 872, 879, 884, 885.
 REAVES R. G., 434, 506.
 REBOSIO H., 148.
 RECARTE P., 7, 12, 31, 40, 200, 206, 336, 339, 348, 353, 395, 397, 398, 508.
 RECHNIEWSKY, 514, 529.
 REDEKER F., 126, 127, 140, 146, 148.
 REH, 881.
 REICHE C., 665.
 REICHES A. J., 608.
 REIDER R. R., 879, 887.
 REISS, 824, 829.
 RELÍAS, 862, 871, 875, 876.
 RENARD, 209.
 RENSHAW R. J. F., 265, 310.
 REVERCHON L., 506.
 REY J. C., 104.
 REYES A., 619, 645, 650, 665.
 REYNOLDS S. C., 86, 665, 715, 718, 720, 730, 750, RIBEIRO A., 356.
 RICCITELLI E., 506, 507.
 RICKETS, 863.
 RICH A. R., 87, 122, 148, 748, 751.
 RICHARDS D. W., 523, 532.
 RICHARDS L., 439, 507.
 RICHARDS R. K., 507.
 RICHEL Ch., 1, 2, 4, 42, 175, 188, 203, 260, 309, 310, 407, 506.
 RICHTER W., 188.
 RIEHL G., 188.
 RIENDOFF W. F., 530, 532.
 RIMINI R., 129, 147.
 RINKEL H. J., 285, 301, 310, 609.
 RÍOS B., 211, 216.
 RIST N., 890, 900, 913, 936.
 RIVEIRO RIVERA, 846, 877.
 RIUS M., 507.
 RIVERO ARRARTE P., 188.
 ROBINSON H., 870, 873, 875, 808.
 ROBINSON H. (jr.), 873, 880, 881, 887.
 ROCABADO M., 395.
 ROCHA E SILVA M., 29, 30, 34, 40, 42, 275, 310, 716, 717, 718, 720, 943, 949.
 ROCKWELL G. E., 88, 324, 397.
 RODNEY G., 720, 721.
 ROEMER P., 119, 148, 936.
 ROEPHKE O., 147.
 ROGIN J. R., 609.
 ROGONSKY F., 186.
 ROHKOST, 290.
 ROLLAND, 914.
 ROMANOFF A., 66, 86, 275, 308, 609.
 ROMERO F., 328, 397.
 ROSE B., 42, 79, 88, 714, 715, 720, 721.
 ROSENAU M. I., 42.
 ROSENBAUM E., 609.
 ROSENBERG J., 906, 925, 936.
 ROSENBLOOM J., 609.
 ROSENDHALL C. O., 397.
 ROSENGURTT B., 347, 394, 397.

- ROSENTHAL S. R., 78, 86, 88, 750, 847.
RÖSLE R., 6, 42, 268, 310, 507.
ROSS J., 733, 747, 750.
ROSSELLO H. J., 524, 532, 733, 751.
ROSSI C. M., 824.
ROSTENBERG A., 609, 612.
ROTH G. M., 720.
ROTH R. R., 397.
ROTHMAN S., 608.
ROUGIER J., 849, 874, 887.
ROUQUÉS I., 223, 310.
ROUX, 117.
ROWE A. H., 220, 233, 247, 260, 263, 264, 275, 283, 285, 286, 287, 298, 304, 310, 323, 397, 504, 665, 734, 751.
RUBIN B., 86.
RUBIN M. I., 225, 265, 310.
RUDOLPH E., 730, 750.
RUDOLPH J. A., 507, 665.
RUIZ MORENO G., 248, 310, 335, 365, 366, 393, 397, 503, 507, 508, 515, 516, 532.
RUSSELL J. P., 610.
RUSSO J. J., 607.
- S —
- SABIN F. R., 88.
SABY, 848.
SACHS O., 609.
SACK S. S., 397.
SAENZ A., 75, 88, 120, 122, 124, 139, 148, 350, 874, 934, 936, 937, 938.
SAINT GEORGE A. M., 716, 506.
SAINT GIRONS F., 309.
SALAMBIEZ, 826.
SALAZAR MALLEN M., 370, 397.
SALDÚN DE RODRÍ-
GUEZ M. L., 909, 938.
SALEN E. B., 609.
SALENI, 873.
SALES G., 310.
SALINGER S., 507.
SALLAREZ S. A., 726.
- SALTER H. H., 409, 507, 510, 519.
SALVERAGLIO F., 750.
SANARELLI G., 62, 63, 65, 68, 88, 895.
SANCHEZ COVISSA, 818.
SANCHEZ CUENCA B., 397, 507.
SANDERS E. T. 67, 98, 826.
SANDERSON, 852.
SANGUINETTI L. V., 307.
SANTE L. R., 310.
SARNO A., 148, 938.
SATULSKY E. M., 665.
SAUTON, 892.
SALAGO G., 925, 931, 933.
SAYAGUÉS C., 147.
SAYÉ L., 115, 122, 124, 128, 132, 145, 147, 148, 924, 925.
SCALTRITTI A., 194, 206.
SCAPARANO, 831.
SCHAFFER N., 515, 532, 786.
SCHALL R. F., 441, 505.
SCHENEEBERGER E., 147.
SCHENK H. P., 39, 434, 505.
SCHEPPEGRELL W., 397, 562.
SCHICK B., 3, 42, 91, 97.
SCHIDYO, 826.
SCHIEMANN O., 42.
SCHIFF F., 98, 104, 105.
SCHILD H. O., 8, 22, 23, 25, 39, 42.
SCHLECHT H., 729, 751.
SCHLEIP, 729, 732, 751.
SCHLENKER H., 167, 188.
SCHLOSS O. M., 786.
SCHMIDT W., 609.
SCHMIDT - MULHEIM, 33, 42.
SCHOLTZ H. G., 188.
SCHÖNHEIT E. W., 86.
SCHREINER K., 188.
SCHREUS H. T., 299, 310, 665.
SCHROEDER A., 190, 208
SCHULMANN E., 666, 884.
SCHULTHESS H., 187.
SCHULTZ W. H., 10, 17, 42, 43, 179, 186.
- SCHURMANN P. P., 911, 913, 915, 938.
SCHUERMANN Z., 184, 186, 148.
SCHULTHESS H., 187.
SCHUR A., 666.
SCHWABACHER, 148.
SCHWARTZ L., 545, 551, 604, 605, 609, 610, 665, 666, 712.
SCHWARTZ S. C., 507.
SCHWARZSCHILD L., 606.
SCHWENKER G., 729.
SCIUTO J. A., 148.
SECRET P. G., 397.
SEGALOFF A., 505.
SEGURA E. V., 457, 507.
SEGUIN, 729, 751, 848.
SEIBERT F., 114, 148.
SEIFERT O., 434, 507.
SELFRIDGE G., 507.
SEMENOV H., 603.
SENEKJI H. A., 194, 206, 770, 786.
SENSAR F. E., 666.
SEOANE, 201.
SERVINI P., 133, 148.
SEZARY A., 609, 823, 826, 838, 847, 870, 872, 884.
SHAAF F., 606.
SHAEFFER W., 900, 938.
SHAFFER, 829, 876, 878, 880, 882.
SHAMBAUGH G. E., 440, 441, 507.
SHAPIRO P. F., 311.
SHEARD Ch., 188, 609.
SHELDON J. M., 504, 603, 610, 666, 716, 721.
SHELMIRE B., 610, 618, 621, 626, 658, 666, 712.
SHERMAN W. B., 397.
SHILKRET H. H., 610.
SHIMKIN M. B., 715, 721.
SHINODA, 825, 827, 850.
SHWARTZMAN G., 62, 63, 65, 66, 67, 85, 86, 88, 129, 275, 895.
SIERRO A., 147.
SILVA VALDÉS F., 641, 666.
SILVERBERG M. G., 608, 610.
SILVERBERG M. G., 603, 610.
SILVERS S. H., 618, 666.

- SILVESTRE, 943.
SIMMS, 106.
SIMON A., 43, 127, 140, 148.
SIMON C., 610, 870, 873.
SIMON F. A., 397, 610, 666.
SIMON M. G., 666.
SIMONDS J. P., 5, 6, 43.
SIMPSON C. A., 666.
SINCLAIR M. W., 107, 110.
SINGER E., 742, 750.
SIPOS, 860, 874.
SIR, 825.
SKILLEARN H., 434, 507.
SLEESWIJK J. G., 43.
SLOWEY J., 741, 751.
SLUDER G., 507.
SMALL W. S., 395.
SMITH A. R., 610.
SMITH H. D., 415, 507, 925, 926, 930, 938.
SMITH L. M., 666.
SMITH L. W., 838, 887.
SMITH T., 3.
SMITH W. A., 666.
SMITHBURN K. C., 88.
SNOW J. S., 666.
SNYDER F. H., 607.
SOBEL, 848.
SOET J. S., 608.
SOLARI M. A., 335, 365, 368, 394, 397, 503, 507.
SOLIS V., 651, 652, 666.
SOLIS-COHEN M., 507.
SOLLMANN T., 76, 88.
SONCK, 879.
SORDELLI A., 83, 104, 106, 110, 208, 209, 216.
SORIANO V., 726.
SORRELL A. H., 610.
SOTO J. A., 201, 206, 741, 750, 909, 938.
SOUTHARD E. E., 40.
SOUZA TABARES, 862.
SPAIN W. C., 507, 622, 666, 785, 786.
SPANGENBERG, 743, 750.
SPENGLER, 114, 314.
SPIELMAN A. D., 610.
SPIESMAN L. G., 463, 507
SPILLMANN L., 666.
SPINELLI A., 43.
SPIRO, 5, 33, 41, 106.
SPOHR J., 188.
SPOLJAR L. W., 609, 610.
SPRAGUE T. A., 789.
SQUIER T. L., 301, 310.
STAEMLER, 129.
STAKMAN E. C., 612.
STALEY, 863.
STAUB A. M., 43.
STAUBLI, 729, 751.
STEEVES L. C., 607.
STEFANO J., 741, 751.
STEIN R. O., 188, 847.
STEINER M., 188.
STEINER-WOURLISCH A., 632, 661, 666.
STEMEN T. R., 393.
STEMPIEN S. S., 97, 104.
STERLING A., 88.
STERN E. C., 612.
STERNBERG L., 610.
STERNER J. H., 610.
STEVENS H. A., 206, 531, 610.
STEWART C., 140, 143, 666.
STEWART H. C., 935.
STEWART S. G., 253, 889, 309.
STICKNEY J. M., 735, 751.
STITT H. L., 507.
STOKES J. H., 607, 610, 831.
STORM VAN LEUWEN, 179, 188, 285.
STRANDBERG J., 610.
STRASSBURGER E., 183, 188, 397.
STRATTON E. K., 667.
STRAUSS, 835, 837, 845, 853, 863, 880, 885.
STRAUSS H. W., 81, 88, 616, 667.
STRAUSS M. B., 507, 607, 667, 785, 786, 890.
STRUMIA M., 32, 43.
STRYKER G. V., 611.
STUART G. J., 309.
STUB, 183, 188.
STULL A., 25, 57, 58, 85, 395, 397, 473, 532.
SUDEN T., 25, 42, 43.
SULKIN, 381.
SULLMANN, 863.
SULZBERGER M. B., 93, 311, 534, 541, 549, 603, 605, 606, 607, 609, 610, 611, 663, 665, 667, 712, 795, 751, 819, 823, 863, 885, 887.
SUREYA, 663.
SUSKIND, 829, 878, 879.
SUSSMAN H., 88.
SUTTON I. C., 611.
SUTTON R. L., 667.
SWARTS W. B., 603.
SWARTZ H. F., 610.
SWEET M. H., 308.
SWIFT H. F., 87.
SWINEFORD (O.) (jr.), 508.
SYLLA, 127.
SZENTKIRALYI S. V., 188.
SZIRMAI F., 98, 104.
- T —
- TAFT C. E., 393.
TAIN'TER M. L., 523, 532.
TAKASHI, 859.
TAKENOUCHI, 826.
TALIAFERRO, 207, 216.
TÁLICE R., 194, 206, 732, 751.
TANATA, 859.
TANIGUCHI T., 106, 110.
TARANTELLI, 848.
TATE B. C., 611.
TAUSSIG L. R., 608.
TAYLOR H. F., 611.
TELLER I., 396.
TEMPLETON H. J., 310.
TENNEN J. S., 667.
TERRERA P., 667.
TESTONI E., 395, 505.
THELLUNG A., 350, 397.
THEODORE F. H., 611.
THEVENET L., 39.
THIBERGE N. F., 397.
THOMAS J. W., 107, 110, 265, 310, 605, 611.
THOMMEN A. A., 326, 328, 356, 394, 398, 411, 476, 503, 507, 531, 786.
THOMPSON J. H., 751, 891, 938.
TIANT, 863.
TINEL J., 43, 721.
TOBEY H. G., 439, 506.
TOBIAS N., 611.
TOBLER, 890.
TOME BONA, 870.
TOPLEY W. W. C., 18, 42, 43.

- TOROCK L., 88.
 TORPIN R., 852, 875, 876, 888.
 TORRES L. A., 212, 216.
 TOSSATI N., 188.
 TOURAINE, 869.
 TOYAMA I., 635, 667.
 TRAUB E. F., 611, 667.
 TREMIS J. W., 603.
 TRESSARIEUX P., 934.
 TRETHERWIE E. R., 34, 35, 41, 43.
 TROISE E., 507.
 TROISIERS J., 930, 931, 938.
 TROTTEAUX A., 147.
 TUFT L., 95, 104, 188, 260, 310, 508, 751.
 TULIPAN L., 545, 610, 666, 667, 712.
 TUPINAMBA A., 395, 504, 506.
 TURIAS, 824.
 TURNER, 207, 216.
 TUNBULL J., 508.
 TWISTON DAVIES J. H., 611.
 TZANCK, 884.
- U —
- UFFENORDE W., 434, 508.
 UKRAINCZYK F., 605, 609, 662, 712.
 UMANSKY G. I., 611.
 UNERMANN T., 463, 508.
 UNGAR G., 43, 721.
 UNGER L., 396, 398, 611, 786.
 URBACH E., 47, 67, 73, 74, 88, 89, 94, 98, 104, 148, 150, 156, 157, 159, 160, 174, 188, 223, 224, 244, 270, 285, 299, 310, 324, 341, 398, 415, 423, 487, 508, 532, 610, 611, 667, 860, 949.
 URQUIJO C. A., 124, 148, 906, 938.
 USHER B., 603.
 VICKERS H. R., 611.
- V —
- VACAREZZA R., 104, 938.
 VACCARO H., 941, 942, 949.
 VAJA G., 938.
 VALLARINO A. J., 663.
 VALLEDOR T., 745, 751.
 VALLERY - RADOT P., 223, 270, 308, 310, 508, 609.
 VALLONE D., 310.
 VALTIS J., 936.
 VAN ALYEA O. E., 508.
 VANDER VEER A. (jr.), 394, 478, 503, 863.
 VAN DISHOECK H. A. E., 611.
 VAN DYCKE L. S., 607, 611, 667.
 VAN GELDER D. W., 502, 504.
 VANNI V., 89.
 VARELA FUENTES B., 6, 43, 188, 210, 216, 268, 275, 294, 310, 743, 750, 866, 943, 949.
 VARELA RODRÍGUEZ B., 667, 786.
 VARGAS SIVILA E., 925, 938.
 VASCONCELLOS A. de, 906, 938.
 VAUGHAN W., 18, 20, 104, 187, 220, 231, 232, 236, 260, 261, 294, 301, 310, 332, 395, 398, 401, 466, 487, 508, 521, 522, 523, 532, 611, 672, 699, 704, 712, 789.
 VAZ FERREIRA R., 397, 398, 508, 665, 667.
 VAZQUEZ BARRIÈRE A., 819, 868, 887.
 VERA J. E., 611.
 VERCELLINO, 826, 838, 848, 871, 885.
 VERDIER P., 310.
 VERNET M., 508.
 VERO F., 611.
 VIALE DEL CARRIL A., 75, 82, 87, 505.
 VIALLIER J., 39.
 VIANA C., 275, 310, 943, 949.
 VIDART MEGGET J., 397.
 VIDELA C. A., 104, 837, 881.
 VIGNALE, 124, 825, 854.
 VIGNE P., 611, 871, 878, 884.
 VILLAFANE LASTRA T., 198, 206.
 VINCENT C., 864.
 VINCHON J., 308.
 VINTINNER F. J., 612.
 VIVOLI, 216.
 VOGEL E. H., 188, 740, 751.
 VOGT, 713.
 VORIES K. F., 938.
 VOSS E. A., 54, 89, 97, 98, 102, 104, 949.
- W —
- WACHSTEIN M., 43.
 WALDBOOT G. L., 398, 482, 508; 513, 532, 612, 747.
 WALKER H., 398.
 WALKER I. C., 398, 410, 508, 514, 519, 532, 612, 707.
 WALKER P., 107, 110.
 WALSH E. E., 508.
 WALTER W., 301, 309.
 WALTERS J. D., 612.
 WALTHARD, 617.
 WALZER A., 188, 311.
 WALZER M., 85, 86, 88, 89, 91, 104, 222, 223, 224, 258, 271, 311, 394, 503, 509, 531, 786.
 WARD A. T. (jr.), 503.
 WARD H. K., 89.
 WARKEFIELD, 856.
 WARREN L. H., 666.
 WARWICK H. L., 508.
 WASSEN, 829, 879, 884.
 WASSERMANN B., 20.
 WASMUTH W., 39.
 WATANABE K., 43.
 WATELET A., 508.
 WATERS E. T., 41.
 WATERS L., 287, 309, 311
 WATESTONE M. L., 503.
 WATSON E. V., 789.
 WATSON S. H., 508.
 WAWERSIG, 880.
 WAY K. D., 612.
 WEBB M. E., 507.
 WEBB R. A., 39.
 WEBER L. F., 667.
 WEDD P., 746, 750.
 WEDROFF N., 712.
 WEIDMAN F. D., 664.
 WEIL R., 19, 43.

- WEILLE F. L., 440, 508.
WEILL P., 720.
WEINBERG C. B., 197,
199, 203, 611, 729, 751.
WEINGARTEN R. J.,
746, 751.
WEINGÄRTNER L., 89.
WEISER R. S., 43.
WEISS E., 508, 607, 863,
884.
WEISS-BOUDINESCO J.,
930, 938.
WEISSENBACH, 188, 848.
WEISSFEILER J., 73, 89.
WELCH H., 612.
WELKER N. H., 665.
WELLS J. A., 40, 924,
925, 926, 929, 930, 938.
WENT S., 10, 43.
WERLE, 713.
WESTEN C. G., 612.
WESTHEIM E., 434, 508.
WETTSTEIN R., 398, 667,
789.
WHITE S. J., 612.
WIDAL F., 410, 508, 510,
532, 612.
WIDDERS, 105.
WIDEMAN H., 311.
WIETHE C., 667.
WIGHTMAN H. B., 549,
612
WILCOX H. B. (jr.), 39.
WILDE H., 206.
WILDER Y., 167, 188.
WILLHEIM R., 223, 310.
WILHELMY A., 188.
WILLIAMS D. H., 662.
WILLIAMS S. M., 89, 192.
WILLIAMS W. C., 935.
WILLIAMSON J., 398.
WILLIS H. S., 89, 124,
148, 899, 922, 923, 924,
938.
WINDAUS, 713.
WING W. M., 25, 397.
WINKELMAN N. W.,
508.
WINSOR T., 604.
WIRTS C. A., 665.
WISE F., 311, 667, 823,
861, 887.
WISEMAN J. R., 255, 309.
WITHERS O. R., 311.
WITTICH F. W., 81, 89,
612.
WLASSICS, 187.
WLASSIGS, 835, 837.
WODEHOUSE R. P., 366,
379, 398, 786.
WOLAY I., 206.
WOLCOTT G. L., 612.
WOLF J., 667, 847.
WOLFF EISNER, 120,
234, 410.
WOLFER-BIANCHI, 532.
WOLLMER, 115.
WOOD H. C., 667.
WOOD R. W., 162, 188.
WOODRUFF C. E., 89.
WOODWARD F. D., 503.
WORMS G., 506.
WYMANN M., 409, 508.
- X —
- YAMAMOTO, 845, 859,
885.
YANNICELLI S., 523, 532.
YATES A. L., 508.
YNGELFINGER S., 742,
750.
YONKMAN F. F., 524,
532.
YOUNG A. M., 505.
YOUNG R. H., 524, 532,
714, 719.
YVY A. C., 311.
- Z —
- ZAMBRINI A. R., 508.
ZANDER E., 377, 379,
398.
ZARATE Q., 394, 503.
ZEISLER E. P., 667.
ZELLER M., 504, 508.
ZERBINO V., 511, 532.
ZINSSER H., 13, 43, 89.
ZISSERMAN L., 667.
ZITZKE E., 612.
ZIVITZ N., 398.
ZOBEL, 875, 876, 882, 886.
ZON L., 12, 43, 721.
ZORRILLA DE SAN
MARTÍN J., 641, 667.
ZUCKERKANDL, 434, 441
ZÜNDEL W., 612.
ZWEMER R. L., 41.
ZWONITZKY, 188.

Antígeno hidático	769
Apendicitis	263, 264, 946
Arábica (goma), extracto de ..	765
Arboles	333
— indígenas	342
— polen de	372
Ardores gástricos	248
<i>Arecastrum</i>	339
Aromáticos, extractos de	774
<i>Artemisia</i>	319, 350
ARTHUS, fenóm. de	26, 61
Aruera	638
Ascaridiosis	740
<i>Ascaris</i> , extracto de	769
Asma	509, 514, 733
— cardíaco	512
— intrínseca	519
— ocupacional	557
— tratamiento	522
Asociación sifilopradénica	821
Astenia	237, 239
Atrofia óptica	864
Autohemoterapia	499, 528
Avellana, extracto de	774
Avena	240

B

Bacterias, extractos de	769
Banana	237
Bencedrina	498
Biología floral	314
Biotropismo	831
<i>Bromus</i>	347
Brote tuberculoso	126
Butesina	685
<i>Butia</i>	339

C

Cafeicos, extractos de	770
Calendario de floración	358
<i>Canna</i>	330
Carnes, extractos de	778
— rojas	226
Caseína, extracto de	775
CASONI, reacción de	190
Castaña, extracto de	774
— de Pará, extr. de	774
<i>Casuarina</i>	319, 340
Catgut, alergia para el	940
Caviar	237
Cefalea	445
— histamínica	722
<i>Celtis</i>	344
Cepa caballo	47

Cereales	227, 356
— extractos de	770
Cíclicas, crisis	286
Ciclopropano	525
Ciperáceas	382
Cirugía (y alergia nasal)	453
— (y asma)	530
Cirrosis	269
<i>Citrus</i>	342
Clara de huevo	237, 778
Cola de pescado, extracto de ..	765
Cola de zorro	47
Colecistopatías alérgicas ..	270, 944
Cólicos hepáticos	273
Colitis	257, 258, 259, 734
Colon inestable	258
Complicaciones de la r. de Frei	856
Compuestas	320, 388
Condimentos, extractos de	774
Congestión faríngea	248
Coníferas	379
Corizas alérgicos	407
— no polínicos	427
— de orig. ocupacional ..	557
Corpúsculos de GAMNA	820
Crisis cíclicas	236
<i>Cupressus</i>	338, 372
Cutipuntura	116
<i>Cydonia</i>	342
<i>Cynodon</i>	331, 345, 346

Ch

<i>Chamaerops</i>	339
Chancros (blandos; fagedénicos)	850, 852
<i>Chenopodium</i>	331, 353
Choque anafiláctico .. 4 y siguientes	
— hidatídico	7
— histamínico	21
— peptónico ... 19, 26, 28	33
— retardado	8
— triptico	34

D

Demerol	523
Dermatitis atópica	538
— fitogénica	613
— — cuadro clínico	619
— — diagnóstico ..	620
— — fotosensibilización	660
— — por flores ..	659
— — por maderas	659
— — por malezas .	659

Dermatitis fitogénica por manipulación de alimentos vegetales	660	Eter	525
— — profilaxis y tratamiento	624	<i>Eucalyptus</i>	323, 341, 373
— polínica	658	Euforbiáceas	320, 386
— por contacto, 535, 544, 561	613	Exceso alimenticio	49
Dermatofitides	55	Extractos, preparación	753
Dermatosis	734	— polínicos	471
Dermografía	160	F	
Descamación cutánea	240	Fagáceas	319, 383
Desensibilización	16, 295, 527, 624	Fenómeno de ARTHUS	26, 61
Detergentes	855	— — SHWARTZMAN	62, 894
Diagnóstico alérgico	669	— — WILLIS-SAYE, 125,	924
Diagnóstico alérgico, métodos específicos	681	Fenómenos anafilactoides	30
Diario de alimentación	302, 678	Fitolacáceas	384
Diarrea	256	"Flare up"	53, 623
Dietas de eliminación	285	Flor	314
Disfagia	243	Flora alérgica	327
Distomatosis	742	— halófila	353
Dolantina	523	Focos de infección, 69, 218, 253, 457, 514	529
Dolor retroesternal	248	Foliculitis de la barba	269
Drogas (alergia a)	229	FORSSMAN, antígeno de	30, 105
Duodenitis	250	Fotoalergia	170
E		Fotosensibilización	156, 660
Edema angioneurótico, 237, 247, 252	266	Fototrauma	170
Edema peno-escrotal	864	<i>Fraxinus</i>	331, 337
Efedrina	494	Frei (reacción de; antígeno de) 822, 830, 869	870
Encendimiento local, 53, 623, 626	857	Frutas cítricas	246
"Endurecimiento"	553	— frescas	228
Enfermedad del suero	92	— secas	228
Enteropatía alérgica	256	G	
Entomofilia	320	Gastropatías alérgicas	248
Eosinofilia (general, local, de las secreciones), 195, 258, 261, 266, 271, 272, 275, 404, 418, 702, 727	823	Geranilcatecol	636
Equilibrio alérgico, 156, 236, 294, 521	672	Gramíneas	382
<i>Erigeron</i>	331	H	
Eritrosedimentación	521	<i>Helianthus</i>	357
Eructos	254	Helio-oxígeno	525
Espasmo pilórico	255	Hematemesis	254
Estado refractario	33	Hemopatías	735
— seudotuberculoso	745	Hemorragias digestivas	265
Estasis vesicular	272	Heparina	76
Estomatitis	246	Hepatitis aguda	263
Estreñimiento	256, 261, 262	Heteroalergia	73
		Hidatidosis	207, 733, 741
		Hidatídico (choque)	7
		Hiperergia	852
		Hipersensibilidad a agentes físicos, 163, 166, 169	175
		Histamina, 8, 22, 29, 75, 157, 200, 528, 713	716

Histología de la reacción de FREI	838
Historia clínica	673
— familiar	680
Hongos	514
— , extractos de	767
Huevo	225
— , extractos de	777
HUGHIER, síndrome de	863
HURST, método de	522

I

Ileítis terminal	261
Índice leucopénico	301
Induratio penis	865
Indigestión	254
Interpretación (de pruebas diagnósticas)	692
Interrogatorio	674
Irritante cutáneo	551
Irritantes	465

J

Jaqueca	261, 271
Juglandáceas	319, 333
<i>Juglans</i>	331, 337
Juncáceas	320, 333

K

Kapok, extracto de	763
Karaya, extracto de	765
KAUFMANN, rodete de	446
KJELDAHL, método de	779
KOCH, fenóm. de	896, 897, 901
<i>Kochia</i>	353
KÖNIGSTEIN-URBACH, prueba de 51	860

L

Lacol	636
Lactalbúmina	776
Leche	224, 250, 256, 265
— , extracto de	775
Legumbres	228
Leguminosas	228, 386
— , extractos de	770
Leyes de THOMMEN	328
Licopodio, extracto de	766
Linfogranulomatosis inguinal subaguda	817
Lino, extracto de	764.
<i>Linum</i>	357
<i>Lithraea</i>	616, 638
LOEFFLER, síndrome de	736

Lúpulo, extracto de	770
Luz, hipersensibilidad a la	169
<i>Lygranum</i>	830

M

Malacofilia	322
Malezas	349
<i>Malus</i>	342
Margen de inocuidad	235
Mariscos	226
Medicación intravenosa	31
<i>Melia</i>	337
Meliáceas	386
<i>Melinis</i>	347
Membrillo, extracto de	765
Memoria celular	197
Metalergia	74
Meteorobiología	176
Mirtáceas	388
Modelos de proteína	29
Mononucleosis infecciosa	743
Moráceas	319, 384
Morfina en el asma	523
<i>Morus</i>	340
<i>Mycoporum</i>	341

N

Náuseas	276
Neoplasma rectal (síndrome de)	265
Neosinefrina	498
Neumonias aceitosas	908, 498
Neumonias a virus	742
Neumonía pizarrosa	914
Novocafina	685
Nueces	233
"Nueva reacción" (hidatidosis)	196

O

Oclusión intestinal (síndrome de)	257, 947
Ocupacionales (enfermedades)	543
<i>Olea</i>	357
Oleáceas	388
Organo de choque	46, 52
Ornitofilia	322
Otoesclerosis	869
Ovomucoide	778
Ovovitulina	778

P

Palmas	320, 382
Pancreatitis, alergia en la,	275, 943
Paralergia	74, 129

Sensibilización, 545, 615, 631, 644	Triple respuesta	76
Sensibilizador cutáneo	— — , en la hidatidosis	199
Seudolitiasis biliar	Tripsina	34
SHWARTZMAN, fenómeno de, 62, 264, 894, 895	Triquinosis	722
Síndrome de COOPER-DUPUYTREN	<i>Triticum</i>	331
Síndrome de HUGHIER	Tuamina	498
— — induratio penis .	Tuberculinas	112
— — leucemoide	Tuberculinoterapia	528
— — ulceroso	<i>Typha</i>	323, 347
Síntomas (de la alergia digestiva)		
Sinusopatías alérgicas	U	
Sistema nervioso, procesos de .	Ulcus (patogenia)	253
Soluciones extractantes	Ulmáceas	319, 383
Sombras pulmonares	<i>Ulmus</i>	318, 337, 372
<i>Stipa</i>	Unidad polínica	472
Sulfato de magnesio, en el asma	Urticaria	266, 272, 273
Supersensibilización	Urushiol	636
Sustancias de acción lenta ...		
— — "H"	V	
T	Vacunoterapia	460
Tabaco	Verduras, extractos de	772
Tabes	<i>Vitis</i>	357
Taquialergia	Vómitos	255
Taquicardia reaccional ... 242, 301		
Teofilinaetilenodiamina	W	
THOMMEN, leyes de	WILLIS-SAYÉ, fenóm. de ... 125, 924	
<i>Thuja</i>		
Tiempo de despejo	X	
— — incubación ... 232, 279	<i>Xanthium</i>	319, 350
Tifáceas		
Timoxietildietilamina	Y	
<i>Tipuana</i>	Yema, extr. de	777
Toxemia alérgica	Yute, — —	766
<i>Toxicodendron</i>		
Toxicodendrol	Z	
Tragacanto, extracto de	<i>Zea</i>	331
Transmisión pasiva ... 50, 155, 859		
Trigo		

*Este libro se terminó de imprimir
el día 30 de Noviembre de 1945
en los Talleres Gráficos de
A. Monteverde y Cia.
Treinta y Tres 1475
Montevideo
Uruguay*

