

BIBLIOTECA IBYS DE CIENCIA BIOLÓGICA

✱

R. DOERR

Las investigaciones sobre inmunidad

TOMO SEXTO

LA ANAFILAXIA

PRIMERA PARTE



Revista de Occidente
MADRID

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



D E C I E N C I A B I O L Ó G I C A

DE CIENCIA BIOLÓGICA

31810767 1342

LAS INVESTIGACIONES SOBRE INMUNIDAD

(TOMO SEXTO)

LA ANAFILAXIA

(PRIMERA PARTE)

LAS INVESTIGACIONES SOBRE INMUNIDAD

**RESULTADOS Y PROBLEMAS
RECOGIDOS EN MONOGRAFIAS**

**DIRIGIDAS POR EL
PROFESOR R. DOERR**
Basilea

QADINDHVI 387 12 2700/ALITZ/MI 243

**TOMO PRIMERO
LOS ANTICUERPOS
(PRIMERA PARTE)**

(STARK A. 1912)

**TOMO SEGUNDO
EL COMPLEMENTO**

**TOMO TERCERO
LOS ANTIGENOS**

**TOMO CUARTO
LOS ANTICUERPOS
(SEGUNDA PARTE)**

**TOMO QUINTO
HABITUACION A VENENOS NO ANTIGENICOS**

**TOMO SEXTO
LA ANAFILAXIA
(PRIMERA PARTE)**

LA ANAFILAXIA

PRIMERA PARTE

POR

ROBERT DOERR

Basilea

Traducción de la edición original alemana por

F. CORDÓN

Jefe del Laboratorio de Bioquímica del Instituto Ibya

CON SEIS FIGURAS

Revista de Occidente

Barbara de Braganza, 12

Enseñanza de la Medicina, Madrid, 1922, vol. 1, no. 1, p. 1

LA ANAFLAXIA

Copyright by
I B Y S, S. A.
Madrid • 1954

Imp. Viuda de Gale Sáez, Masón de Paños, 6 Tel. 21-19-44. Madrid.

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

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

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

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

REVISTA DE OCCIDENTE

INSTITUTO DE BIOLOGÍA Y SUEROTERAPIA

IBYS

Die erste...
und die zweite...
die dritte...

Die vierte...
die fünfte...
die sechste...

Die siebte...
die achte...
die neunte...
die zehnte...
die elfte...
die zwölfte...

Die dreizehnte...
die vierzehnte...
die fünfzehnte...

Die sechzehnte...
Die siebzehnte...

Die achtzehnte...

INDICE

	PÁGS.
CAPÍTULO PRIMERO.—Historia del desarrollo del problema	I
1. La valoración de venenos animales pone sobre la pista de un fenómeno paradójico	1
2. El término técnico	2
3. La significación del experimento de M. ARTHUS.....	5
4. El ejemplo de un experimento toxicológico.....	6
5. La anafilaxia pasiva y su significación teórica	8
6. Extravíos inmunológicos	10
7. Anafilaxia y alergia	12
CAPÍTULO II.—La técnica y los métodos de los experimentos anafilácticos.	20
A. El experimento de la anafilaxia activa.....	20
1. El tratamiento previo	20
2. La fase de incubación (período preanafiláctico).....	32
3. La prueba desencadenante	39
a) La prueba desencadenante en el animal intacto.....	39
b) Ensayo en órganos determinados dejados <i>in situ</i>	46
a) El hígado de perros sensibilizados.....	46
b) Los pulmones de cobayos, perros y conejos sensibilizados	47
γ) El útero y el intestino de cobayos sensibilizados.....	48
δ) La vejiga urinaria de perros y cobayos sensibilizados.....	49
ε) El buche de palomas sensibilizadas.....	49
c) Los ensayos en órganos aislados, conservados vivos.....	49
El ensayo de SCHULTZ-DALE	50
α) La investigación en el corazón, aislado, vivo y regado a través de la aorta.....	64
β) Aplicación de los denominados preparados de vasos.....	64
αα) La oreja de conejo aislada.....	65
ββ) La mitad inferior de la rana.....	65
B. El experimento de la anafilaxia pasiva	65
1. La obtención de antisueros preparados por vía pasiva.....	66
2. Transmisión del antisuero	69
3. El período de latencia en la anafilaxia pasiva.....	69
a) La firmeza frente a la perfusión.....	71

	PÁGS.
b) El fenómeno de la extinción.....	72
c) Varias observaciones que hablan en favor de la fijación del anticuerpo a los tejidos del choque.....	74
d) Supresión del período de latencia de la anafilaxia pasiva en condiciones de experimentación extremas.....	75
e) La anafilaxia inversa	76
f) La enfermedad del suero inducida de modo pasivo inverso (E. A. Voss)	77
4. La duración del estado de anafilaxia pasiva.....	82
5. La prueba (inyección desencadenante del antígeno).....	83
6. Comparación entre el fraccionamiento de la capacidad de reacción anafiláctica inducida por vía pasiva y el fraccionamiento de la actividad de precipitinas operando con el mismo antisuero [R. DOERR (1933)]	86
C. La anafilaxia local	89
1. El descubrimiento del fenómeno	89
2. La denominación del fenómeno	90
3. El fenómeno de ARTHUS considerado como un ensayo de anafilaxia activa con inyección desencadenante de actuación local. Variantes	91
4. La dependencia entre la intensidad de la reacción y el lugar de la reacción local.....	92
5. Anafilaxia local en animales preparados pasivamente.....	93
6. Caracteres de las reacciones designadas como anafilaxia local.....	94
D. Separaciones e inserciones de órganos	98
CAPÍTULO III.—La herencia del estado anafiláctico	101
CAPÍTULO IV.—Sintomatología y anatomía patológica de las reacciones anafilácticas	113
1. Cobayo	113
a) El choque agudo	113
b) El choque demorado	116
2. Perro	122
3. Conejo	134
4. Ratón	142
5. Rata	147
6. Monos (especies Rhesus)	151
7. Otros mamíferos (gatos, vacas, caballos)	155
8. Aves	158
9. Animales de sangre fría	159
10. Las reacciones anafilácticas del hombre	162
CAPÍTULO V.—Antianafilaxia	169
1. La desensibilización específica	169
2. El impedimento o frenamiento de la reacción anafiláctica antígeno-anticuerpo	174

3. Antagonistas farmacodinámicos de la anafilaxia	179
a) Los narcóticos y anestésicos	179
b) Atropina	181
c) Adrenalina (efedrina)	182
d) Los antihistamínicos	183
4. La desensibilización inespecífica	186
5. La antisensibilización [R. WEIL (1913-1914)]	187
6. El fenómeno de la extinción	188
7. La denominada "inmunidad"	189
8. Supresión total o parcial de la producción de anticuerpos en animales a los que, no obstante, se había incorporado el antígeno en forma activa con el fin de prepararlos activa- mente	191
CAPÍTULO VI.—Los anafilactógenos	193
CAPÍTULO VII.—Los anticuerpos anafilácticos	200
CAPÍTULO VIII.—Reacciones anafilactoideas	203
BIBLIOGRAFÍA	207
ÍNDICE ALFABÉTICO DE MATERIAS	231

CAPÍTULO PRIMERO

HISTORIA DEL DESARROLLO DEL PROBLEMA

1. *La valoración de venenos animales pone sobre la pista de un fenómeno paradójico.*

CH. RICHET, en su libro *L'anaphylaxie*, aparecido en 1911, ha descrito cómo se llegó a los primeros experimentos anafilácticos, que hacen época, de forma tan descubierta y tan poco ventajosa para él que, realmente, no cabe dudar de la verdad de su exposición. Estos datos relativos al alborear de un conocimiento que habría de extenderse a otros muchos campos y ramas de la investigación, poseen aún importancia actual, por lo que parece aconsejable extenderse en la exposición de estos primeros trabajos, a los que autores posteriores dedican poca atención, y descender a todas las particularidades que puedan entresacarse del informe de RICHET.

Por encargo del Príncipe de Mónaco, CH. RICHET y el zoólogo P. PORTIER se encontraban a bordo del yate del Príncipe que cruzaba los mares del Sur para estudiar la fauna de esta parte del Océano. El Príncipe y G. RICHARD recomendaron a ambos investigadores, como tema conveniente, la investigación de las propiedades tóxicas de las fisalias que abundan en las aguas de estos mares. PORTIER y RICHET comenzaron por efectuar a bordo del yate algunas pruebas, de las que dedujeron que de los tentáculos urticantes de las fisalias pueden obtenerse extractos acuosos o glicéricos, que resultan sumamente tóxicos para los conejos y patos. Regresados a Francia, RICHET no pudo hacerse con más fisalias, por lo que prosiguió sus trabajos con tentáculos de actinias, que podía adquirir en gran cantidad. Los tentáculos se separaban del cuerpo de las actinias y se cubrían con glicerina; como las sustancias activas eran sumamente solubles en glicerina, por este sencillo procedimiento consiguió varios litros de un líquido sumamente tóxico. Para la determinación

cuantitativa de la toxicidad, RICHET y PORTIER utilizaron perros, en los que observaron que, con frecuencia, sólo morían al cabo de cuatro a cinco días. Considerando esta muerte tardía, los perros que no perecían hubieron de conservarse durante algún tiempo, y después de bien restablecidos, PORTIER y RICHET quisieron utilizarlos para un segundo experimento. Se produjo entonces un resultado inesperado: *los perros curados manifestaban una sensibilidad extraordinaria, y morían al cabo de pocos minutos a consecuencia de pequeñas cantidades de veneno.*

A primera vista, se observa que para que se realizara experimentalmente este fenómeno hubieron de cooperar dos factores esenciales: *la determinación cuantitativa de un veneno por un método que adolecía de un error fundamental* y un *azar*. En aquella época ya se admitía como regla, tanto por inmunólogos como por farmacólogos, que los animales de experimentación "usados", especialmente los que habían sufrido el efecto del mismo veneno, reaccionaban de modo distinto que los animales normales y, por ello, no permitían sacar conclusiones respecto a la intensidad de la acción del agente tóxico en estudio. Pero el azar entró también en juego, pues los casos de muerte tardía que provocaba la primera inyección permitieron que transcurriera hasta la segunda tiempo suficiente para que se hubiera creado el estado que permite que el fenómeno adopte su forma característica, pues PORTIER y RICHET se convencieron pronto de que un intervalo de tres a cinco días no bastaba para que el fenómeno se produjera; es decir, que los perros que se reinyectaban al cabo de un período tan breve no reaccionaban con más intensidad que los normales. También se consideraba implícitamente que en el fenómeno participaba la fuerte toxicidad de los extractos de tentáculo, puesto que producían perturbaciones graves por su primera inyección, que obligaban a dejar transcurrir largo tiempo para que se recuperaran los animales.

2. El término técnico.

A la publicación de P. PORTIER y CH. RICHET (1902) habían precedido algunas comunicaciones importantes acerca de observaciones análogas [por ejemplo, MAGENDI (1839), S. FLEXNER (1894), F. ARLOING y J. COURTMONT (1894), H. BUCHNER (1890), L. KREHL y H. MATTHES (1895) y J. HÉRICOURT y CH. RICHET (1898)]. Pero no se les prestó ninguna atención, y en cuanto a los ensayos en que el mismo RICHET había participado hay que decir que, como él pensaba

más tarde [CH. RICHET (1911, pág. 7)], no había comprendido la importancia de sus experimentos, contentándose con suponer que se había exaltado la sensibilidad sin analizar más de cerca el fenómeno (1). En estas observaciones aisladas y dejadas siempre de lado se daban, sin embargo, todos los hechos fundamentales, incluso la exaltación de los efectos que se observa con sueros sanguíneos poco o nada venenosos cuando se administran de modo repetido. Cabe, pues, preguntarse por qué la breve noticia de PORTIER y RICHET produjo tanto revuelo, a pesar de no aportar a la discusión ningún hecho experimental nuevo, e incluso de utilizar en el experimento una sustancia sumamente tóxica, lo que resultaba superfluo y conducente a complicaciones erróneas. La explicación es que RICHET, en 1902, había dado al fenómeno un nombre especial, lo que no habían considerado necesario los autores anteriores. Propuso la voz "anafilaxia" para expresar que "muchos venenos poseen la notable propiedad de aumentar, en lugar de disminuir, la sensibilidad del organismo frente a su acción". "Anafilaxia" significa, pues, lo contrario de acción protectora (filaxia).

Sir ALMORTH WRIGHT (1919) recomienda encarecidamente a las personas dedicadas a un trabajo científico que designen con un nombre latino o aún mejor griego todo fenómeno que descubran o todo principio teórico cuya discusión planteen, y esto no sólo con el fin de recabar la prioridad, sino también porque tales tonantes nombres concentran en ellos el interés general y sirven como "misioneros" del fenómeno o de la idea (2). Júzguese lo que se quiera de esta expresión y del hombre que la ha lanzado, no puede negarse que, especialmente en medicina y ciencias auxiliares, el nombre no es, de ningún modo, mero "ruido y humo", sino que, por el contrario, los neologismos de raíces extranjeras se mantienen y afirman duraderamente en el sentido que habla WRIGHT, a pesar de que con frecuencia están contruidos de modo incorrecto y muchas veces no pueden definirse de

(1) El trabajo de HÉRICOURT y RICHET se refiere a perros que reaccionan débilmente a una primera inyección de suero de anguila, mientras que una segunda y más aún, una tercera inyección desencadenan trastornos graves que pueden llevar a la muerte.

(2) Repetimos en la forma original la principal frase de las manifestaciones de A. WRIGHT: "Toute conception sans un nom, quand bien même nous l'aurions formulée très clairement dans notre esprit, échappe à nos pensées et se perd. Donc, pour chaque nouvelle conception qui a son utilité, on doit formuler un nouveau terme technique. On aura particulièrement besoin de ce mot, pour inculquer la conception à d'autres. Le nouveau terme technique est le missionnaire de l'idée."

modo preciso. La "virulencia", las "agresinas", la "alergia", hermana gemela de la anafilaxia, pueden servir de ejemplos. Esta crítica puede ejercerse en sentido doble sobre el término anafilaxia propuesto para la significación que le adscribe RICHET. En sentido etimológico se ha objetado que para significar lo contrario de profilaxia (protección exaltada) debía adoptarse el nombre de antifilaxis o aflaxis (pérdida de la protección), porque *áva* en griego no posee el sentido contrario de *προ* [E. MORO (1910)]. La definición que RICHET dió al fenómeno adscribe a un *envenenamiento* la acción observada; M. ARTHUS—y por lo demás coincidiendo con datos más antiguos—había señalado ya en 1903 que los conejos no reaccionan frente a inyecciones subcutáneas, intraperitoneales o intravenosas de suero de caballo, aunque se eleven las dosis a 50 ml.; por el contrario, bastan inyectar pequeñas cantidades por vía intravenosa a conejos tratados previamente de modo específico para desencadenar casi instantáneamente síntomas graves de choque que al cabo de dos a cuatro minutos pueden ocasionar la muerte. La toxicidad de la sustancia utilizada en la prueba no es, por consiguiente, condición de la anafilaxia, en estricta oposición con la definición de RICHET. A pesar de ello, la expresión "anafilaxia" se ha conservado hasta la actualidad, y la proposición, hecha modernamente por D. DANIELOPOLU, de sustituirla por parafilaxia no encontró adeptos. Con razón, pues idiomáticamente "parafilaxia" no es mejor que "anafilaxia", y la palabra "anafilaxia" encierra, no obstante, un pensamiento que no puede juzgarse exclusivamente, según el principio de WRIGHT, de la oportunidad de nuevos neologismos: *la contradicción de que una sustancia pueda inmunizar y, simultáneamente, estimular de modo enorme la sensibilidad*. RICHET era consciente del problema que implicaba esta contradicción. El hecho de que la inmunidad antitóxica exija para su desarrollo cierto tiempo era, evidentemente, conocido de RICHET, y él mismo pudo comprobar que la formación del estado reaccional anafiláctico requiere un período de incubación de duración aproximada (consúltese página 2). Además, RICHET, desde el comienzo de sus investigaciones experimentales, tropezó con un fenómeno notable. Observó que los perros previamente tratados, al recibir una nueva inyección de dosis relativamente altas de congestina (1), si bien sufrían

(1) La actino-congestina (abreviadamente congestina) fue el nombre con que RICHET designó una sustancia obtenida de los extractos de las actinias (*Actinia equina* y *Anemonia cereus*) por precipitación con alcohol absoluto. Esta sustancia da las reacciones de las proteínas y es sumamente tóxica (dosis

un choque intenso, en muchos casos se recuperaban en seguida de él y sobrevivían, mientras que los animales normales perecían normalmente cuando recibían tales cantidades de veneno, si bien sólo después de un largo período de incubación. Por consiguiente, los animales tratados previamente, según se atendiera a la reacción inmediata o a las consecuencias del envenenamiento, habrían de considerarse hipersensibles (anafilácticos) o hiposensibles (protegidos). RICHER observó esta aparente paradoja sin explicarse el hecho, de tal forma que afirmó que un animal de experimentación en el mismo momento podía ser considerado tanto hiper como hiposensible, lo que dió ocasión a disusiones estériles acerca de las relaciones entre anafilaxia e inmunidad antitóxica [consúltese R. DOERR (1929 a), pág. 766].

3. *La significación del experimento de M. Arthus.*

M. ARTHUS (1903), como se ha dicho, señaló que los experimentos descritos por RICHER podían reproducirse en el conejo, utilizando, en lugar de sustancias sumamente tóxicas, suero de caballo inocuo para el conejo. En sus ensayos no sólo utilizó suero de caballo, sino también leche de vaca; sin embargo, el suero equino resultaba inocuo para los conejos tratados previamente con leche de vaca, y recíprocamente. No se entendió inmediatamente lo que esto significaba. Pero si se consideran debidamente los hechos (lo que, ciertamente, sólo permite hacerlo el conocimiento adquirido por el desarrollo ulterior de la investigación), de los resultados experimentales de RICHER y de ARTHUS pueden deducirse las siguientes conclusiones forzosas:

1.^a La composición química y la dinámica fisiopatológica no resultan decisivas para la aptitud de una sustancia para provocar el estado anafiláctico ni desencadenar la reacción anafiláctica.

2.^a A pesar de esta independencia con respecto a la naturaleza de la sustancia utilizada para la prueba, esta sustancia descubre, cuando es apropiada para ella, propiedades específicas, ya que la sustancia utilizada para el desencadenamiento de la reacción debe ser idéntica a la sustancia utilizada para el tratamiento previo.

mínima letal por kilo de perro, 0,0042 g., y 0,009 g. por kilo de conejo). El nombre de actino-congestina se adoptó considerando, por una parte, la procedencia de la sustancia, y por otra, la hiperemia fuertemente congestiva que el preparado provoca en la mucosa estomacal e intestinal de los animales. El residuo, exento de proteína, que queda después de precipitar con alcohol contiene una sustancia cristalizable menos venenosa y que, en oposición a la congestina, no provoca anafilaxia; RICHER la denominó "talasina".

3.^a Esta combinación de capacidad de reacción específica con independencia de las propiedades químicas y del modo de actuar fisiológico (primario), es característico de los antígenos y de los anticuerpos producidos por la reacción a aquéllos.

4.^a Los síntomas anafilácticos para una misma especie animal difieren únicamente en intensidad, pero son cualitativamente análogos. Como la sustancia desencadenante puede ser muy distinta, el complejo de síntomas anafilácticos no puede atribuirse a una acción directa de estas sustancias. Debe tratarse más bien de un agente idéntico en todos los casos y específico, que actúe de un modo patógeno determinado, agente que sólo puede ser la reacción del antígeno desencadenante con los anticuerpos producidos a consecuencia del tratamiento previo, lo que también explica la necesidad de que transcurra un intervalo bastante largo entre el tratamiento previo y la inyección desencadenante.

M. ARTHUS expuso su concepción de la anafilaxia del conejo contra el suero del caballo con la incisiva frase siguiente: "Le sérum de cheval est toxique pour le lapin anaphylactisé par et pour le sérum de cheval." Contra esta fórmula, que en apariencia se limita a describir el experimento, puede objetarse, sin embargo, que el suero de caballo se designa como *tóxico*, aunque sólo para el conejo tratado previamente de modo específico. Sin embargo, el fenómeno observado no justifica la afirmación, ya que lo que determina o inicia el proceso patológico puede ser del mismo modo la *reacción del suero de caballo con su anticuerpo*. Y, efectivamente, en lo sucesivo se ha prescindido por completo de considerar como un veneno el antígeno de la inyección desencadenante. Debe ponerse sumo cuidado en la exposición de observaciones experimentales porque si no, con frecuencia, sin que el autor sea consciente de ello, se hacen intervenir en los resultados experimentales factores realmente inoperantes.

4. El ejemplo de un experimento toxicológico.

Repetidas veces he intentado aclarar estas relaciones por un ejemplo conocido de antiguo por los toxicólogos [véase R. DOERR (1929 b), página 651, y R. DOERR (1936), pág. 626]. BERNARD inyectó en la vena yugular de un conejo una disolución de amigdalina y poco después emulsina; el animal murió a consecuencia de un envenenamiento por cianhídrico, mientras que los animales testigos, que sólo habían recibido amigdalina o emulsina, no presentaban ningún fenómeno. Es claro que el estado del conejo tratado previamente con amigdalina

no puede definirse como una "hipersensibilización para la emulsina", y que tampoco puede hablarse de una "sensibilización del conejo para la emulsina". Para el efecto patológico sólo cuenta la sensibilidad para el cianhídrico, y ésta es tan acusada en los animales normales como en los previamente tratados con amigdalina. El hecho de que la inyección de amigdalina condicione una sensibilización para la administración de emulsina se esclarece por la simple descripción de la experiencia efectuada; no es necesario decir, por muy sabido, que la amigdalina en disolución acuosa se desdobra por la emulsina con formación de ácido cianhídrico, y cuando este proceso se efectúa en la sangre, ha de producirse el resultado del experimento de BERNARD. Del mismo modo sería equivocado interpretar el experimento de M. ARTHUS, como es usual hacerlo en general, y hasta ha sido explícitamente defendido por autores americanos [A. F. COCA (1920 a, b), A. F. COCA y R. A. COOKE (1923)], afirmando que los animales previamente tratados con suero equino se vuelven "hipersensibles" frente a la inyección intravenosa de suero de caballo. Los fenómenos que mínimas cantidades de suero desencadenan en el animal de experimentación previamente tratado no pueden provocarse en los animales normales ni aumentando la dosis al volumen máximo que permita el tamaño del animal de experimentación. No puede, pues, tratarse de ninguna "hipersensibilización", es decir, de una sensibilidad exaltada por encima de lo normal de modo puramente cuantitativo, sino de una nueva calidad reaccional completamente distinta de la que se observa en los animales normales [consúltese R. DOERR (1946 a)]. En sentido estricto, los experimentos anafilácticos sólo permiten decir que el animal se ha vuelto sensible "frente a la administración", es decir, frente a la inyección intravenosa de suero de caballo.

Naturalmente existe la posibilidad de cambiar el orden en que se administran los dos componentes de la reacción en la prueba de BERNARD; es decir, se puede inyectar primero emulsina y a continuación amigdalina. Se consigue también resultado positivo si se transfunde sangre de un conejo A tratado con una cantidad suficiente de amigdalina, a un conejo normal B, y se efectúa con emulsina la "reacción desencadenante"; lo único que se ha hecho ha sido pasar de un animal a otro uno de los dos componentes necesarios para la reacción. Quien, en cierto sentido, se crea entendido en anafilaxia, no dudará que tales variantes del antiguo experimento de BERNARD encuentran su equivalente en los experimentos de anafilaxia inversa (incluyendo la enfermedad del suero inversa) y de anafilaxia pasiva.

5. La anafilaxia pasiva y su significación teórica.

A semejanza de lo que sucede en el paradigma toxicológico con la sensibilidad normal del conejo para el ácido cianhídrico, lo decisivo para que se produzca el experimento anafiláctico es la sensibilidad normal del animal de experimentación contra las reacciones antígeno-anticuerpo, siendo indiferente considerar la reacción misma como el estímulo patógeno o admitir que ella da lugar a la expulsión de veneno de los tejidos, y que este veneno liberado es el responsable de los fenómenos patológicos. La corrección de estas conclusiones resulta indudablemente de los experimentos de anafilaxia pasiva en los que se provee de la capacidad de reacción anafiláctica a un animal normal por la incorporación de uno de los componentes de la reacción, a saber, del anticuerpo o del suero que lo contiene.

Desde que M. ARTHUS demostró que el fenómeno designado por PORTIER y RICHET, como anafilaxia, podía producirse con suero de otra especie, quedó, en principio, abierta la coyuntura para el experimento de anafilaxia pasiva. Se sabía de antiguo que los sueros de otra especie provocan anticuerpos específicos. De hecho, en las publicaciones de esta época aparecen datos de resultados positivos en experimentos cuyo tipo corresponde realmente a la anafilaxia pasiva; eligiremos entre muchos los nombres de dos autores: CL. PIRQUET y B. SCHICK (1905). Investigaciones sistemáticas con objeto de descubrir el sentido básico de la anafilaxia pasiva se emprenden ya en 1907 con los trabajos de M. NICOLLE (1907), R. OTTO (1907), U. FRIEDMANN (1907) y F. P. GAY y E. E. SOUTHARD (1907).

El choque de un animal "preparado pasivamente" no difiere ni cualitativamente ni con respecto a su máximo de intensidad del choque de un animal de la misma especie preparado de modo activo; que el agente causal de la transmisión pasiva sea un anticuerpo se deduce de que debe su formación a un antígeno, de su especificidad inmunológica y de su presencia en el suero. El período de incubación necesario, en la prueba de anafilaxia activa, para la producción abundante del anticuerpo específico, se sustituye, en el experimento de anafilaxia pasiva, por la incorporación de anticuerpos ya preparados o, como hoy suele expresarse, de globulinas inmunes terminadas. En ambos casos se trata de la manifestación patológica de una reacción entre anticuerpo y antígeno que tiene lugar en el organismo; como R. DOERR (1929 b, pág. 657) expresa, "el organismo toma el papel de un simple indicador de que la reacción se produce".

Pronto se observó que la marca sintomatológica, es decir, funcional, de este indicador depende de la especie del animal en que se produzca la reacción antígeno-anticuerpo. En lo que respecta a la intensidad, hay que decir que en algunas especies (rata) la máxima que alcanza el choque no basta para matar al animal; considerado cualitativamente, el choque de cada especie en donde se produzcan normalmente (conejo, perro, cobayo) se causa por la participación de diferentes órganos (órganos de choque), de modo que ofrece un mecanismo típico para la especie animal reaccionante. No existe ninguna objeción fundamental contra la opinión de que la reacción antígeno-anticuerpo, como tal, según sea la particularidad del organismo condicionada por la especie a que pertenece, desencadene fenómenos patológicos diferentes. Pero puede afirmarse que, a consecuencia de la reacción antígeno-anticuerpo, cualquiera que sea la especie animal, se libera de los tejidos un único y determinado veneno, y que este veneno en los animales sin tratamiento previo provoca tanto cuantitativa como cualitativamente la misma sintomatología anafiláctica, por lo que se llega a la conclusión de que precisamente este veneno es el que se forma a consecuencia de la reacción antígeno-anticuerpo, y que a él se deben las manifestaciones patológicas. La confianza en tal hipótesis se redujo, sin embargo, considerablemente, en primer lugar, porque se ha hecho cuestión de si no una sola, sino varias sustancias tóxicas, en virtud de sus propiedades farmacodinámicas, pudieran ser posibles intermediarios del síndrome del choque anafiláctico, y, en segundo lugar, por la posibilidad de que el veneno o venenos no sólo sean responsables del efecto patológico de la reacción antígeno-anticuerpo, sino también de efectos de choques inespecíficos (reacciones anafilactoideas). Como nosotros volveremos sobre este capítulo por extenso más tarde, nos limitaremos a señalar los principales puntos que influyen y dificultan adquirir un juicio claro sobre esta parte del problema.

El experimento de anafilaxia pasiva puede ofrecer una variante importante en muchos aspectos, y especialmente en relación con lo que aquí tratamos. Se puede conseguir que tengan lugar en dos animales de distinta especie la producción de anticuerpos y la reacción desencadenante antígeno-anticuerpo. Uno de estos experimentos de *anafilaxia pasiva heteróloga* consiste, por ejemplo, en tratar parenteralmente un conejo con suero equino y utilizar el suero de este animal, después de la formación de anticuerpos, para preparar pasivamente un cobayo. Estos experimentos dan resultado positivo, como han demostrado, entre otros, R. OTTO (1907), WEIL-HALLÉ y LEMAIRE

(1908), R. DOERR y H. RAUBITSCHKE (1908), R. DOERR y V. K. RUSS (1908); es decir, los cobayos así preparados por vía pasiva reaccionan frente a la inyección intravenosa de suero de caballo con un choque agudo mortal, y este choque transcurre evidentemente, con el carácter, no del choque anafiláctico del conejo, sino del choque anafiláctico típico del cobayo, es decir, provocando la asfixia por espasmo bronquial. Sería superfluo señalar esto, si en la literatura antigua y moderna no se volviera repetidamente a afirmar "que el estado anafiláctico puede transmitirse con el suero de animales hipersensibles al suero de animales normales de la misma o de otra especie". Parece que no se quiere sacar, en ocasiones, la conclusión correcta del experimento de la anafilaxia pasiva heteróloga, a saber, que no se transmite un "estado" ni una "manera de reaccionar" ni, por último, una "hipersensibilidad", sino simplemente uno de los componentes necesarios para la reacción de inmunidad patógena, el anticuerpo.

6. *Extravíos inmunológicos.*

Por el experimento de la anafilaxia pasiva, especialmente por su variante heteróloga, el problema se había desplazado hacia el campo inmunológico, y en esta dirección se profundizó tanto, que era un hecho generalmente reconocido que *en el comienzo del proceso anafiláctico debe existir una reacción antígeno-anticuerpo*.

Pero esta adquisición fué, por decirlo así, ya, *in statu nascendi*, menospreciada u oscurecida, cuando los autores compitieron en el hallazgo de nuevos términos técnicos. Denominaron sensibilización el tratamiento previo con un antígeno que debía administrarse en la prueba de la anafilaxia activa para poner en marcha la producción de anticuerpos; el antígeno que se aplicaba para este fin recibió los nombres de anafilactógeno, anafilaxógeno, sensibilinógeno, sensibilina, anatoxina, antianafilaxina; el anticuerpo producido se designó reacto-cuerpo anafiláctico, sensibilina, toxogenina, alergia, albuminolisina, anafilactina, anafilaxina o analexina. Puede verse que se dió el caso de que una única palabra (sensibilina) se utilizara por un autor para designar el anticuerpo, y por otro, el antígeno; muchas expresiones intentaban hacer valer hipótesis no demostradas y por sí misma improbables (sensibilinógenos, albuminolisina, toxofenina). Este embrollo de nomenclatura se reveló como terreno adecuado para que maduraran modos de plantear los problemas y afirmaciones que, *a priori*, eran contradictorias. Sólo aduciremos aquí dos ejemplos muy característicos:

a) Con completo desconocimiento del estado de los problemas inmunológicos se publicaron experimentos de los que pretendía deducirse que la sustancia "sensibilizante" en el experimento de anafilaxia activa era distinta de la desencadenante del choque [A. BESREDKA (1908), R. KRAUS y R. VOLK (1909), C. LEVADITI (1908) y otros]. Había que volver constantemente a consumir trabajo, tiempo y dinero para librar el camino de tal escombros y abrir paso al reconocimiento general de la idea básica de que en el fondo de los síntomas anafilácticos se encuentra una reacción antígeno-anticuerpo.

b) Como contrapartida de la pretensión de atribuir al antígeno una doble función, puede valer la hipótesis de que hay dos anticuerpos distintos entre sí, de los cuales uno "sensibiliza", mientras que el otro "inmuniza" [W. H. MANWARING (1926), MANWARING, R. W. WRIGHT y P. W. SHUMAKER (1926), MANWARING, SHUMAKER, WRIGHT y REEVES y MOY (1927)]. Pero únicamente se conoce una propiedad del anticuerpo, a saber, su capacidad de combinarse con el antígeno al que debe su formación, debida a su afinidad específica, y esta combinación es lo único que puede explicar los fenómenos anafilácticos. La fuente común de las concepciones de la duplicidad funcional del antígeno como de la duplicidad funcional del anticuerpo, es *la lucha contra las dificultades que por sí mismas creaban las palabras*. "hipersensibilidad", "sensibilizar" e "inmunizar" debido a su aplicación falsa o cambiante. Bajo el nombre de "inmunizar" actualmente ya no se entiende exclusivamente la aplicación de estímulos capaces de dotar al organismo de protección contra infecciones o intoxicaciones, sino que, más bien, se considera "inmunización" toda incorporación de antígeno que desencadene la producción de anticuerpos. La "sensibilización" del experimento de anafilaxia activa es, por consiguiente, una inmunización (dado el empleo de esta palabra) y no una hipersensibilización (lo que ya se dedujo, en el apartado 4, al exponer el ejemplo toxicológico). A ello hay que añadir que la expresión "inmunidad" (e inmunizar) también se utiliza en el sentido de acción protectora para señalar que puede impedirse la aparición del estado anafiláctico tratando previamente el animal de experimentación con repetidas dosis grandes de antígeno. Tales observaciones se efectuaron sobre todo en cobayos [REMLINGER (1907), R. OTTO (1907), A. BESREDKA (1912), R. WEIL (1913), H. H. DALE (1913), O. THOMSON (1917), W. BRACK (1921) y otros] y también en perros [W. H. MANWARING, P. W. SHUMAKER, P. W. WRIGHT, REEVES y MOY (1927)]. El examen detenido de los animales "inmunizados", expresado correctamente, *de los animales que, contra lo que era de esperar,*

no reaccionan anafilácticamente, demuestra que su sangre, con frecuencia, contiene gran cantidad de anticuerpos, pero no de anticuerpos especiales inmunizantes, sino, por el contrario, de anticuerpos anafilácticos ordinarios, es decir, sensibilizantes, con los que pueden prepararse pasivamente cobayos normales. Según lo dicho, si se añade suero de un animal vuelto refractario frente a la inyección intravenosa de antígeno, a un animal normal, éste adquiere el estado de máxima capacidad de reacción anafiláctica; y de ello resulta, como consecuencia inmediata, que el animal refractario no puede transmitir su estado, su insensibilidad o la sedicente "inmunidad", al animal normal, sino únicamente un componente de la reacción al que hay que conceder la designación de *anticuerpo anafiláctico*, única conclusión que permite el experimento. En segundo lugar, se observa que una reacción antígeno-anticuerpo que transcurra *in vivo* es una condición *necesaria*, pero no *suficiente*, del síndrome anafiláctico. Ya el cuadro del choque anafiláctico enseña que el pleno efecto sólo se produce cuando los anticuerpos existentes en el organismo se ponen bruscamente en contacto con el antígeno administrado en la inyección desencadenante. Por esta razón la inyección del antígeno suele administrarse por vía intravenosa o intracardiaca; la resorción retardada o la inyección del antígeno en pequeñas fracciones más o menos espaciadas pueden impedir el choque. En la investigación de la anafilaxia, la hipótesis de que junto a anticuerpos "sensibilizantes" deben existir también anticuerpos inmunizantes perdió rápidamente los pocos adeptos que simpatizaban con el cómodo procedimiento de eliminar lo contradictorio de los resultados experimentales, admitiendo la duplicidad funcional del problema. Por el contrario, este pensamiento, en completo desacuerdo, en opinión nuestra, con la esencia del anticuerpo, encontró acogida en el campo de las denominadas alergias. En la cuarta asamblea anual de la Academia americana para la alergia que se reunió en diciembre de 1947 en San Luis, J. BRONFENBRENNER se pronunció enérgicamente en favor de la "hipótesis unitaria del anticuerpo", hablando ante especialistas que, ya por su actividad medicoterapéutica, estaban convencidos de lo contrario [véase BRONFENBRENNER (1948)].

7. Anafilaxia y alergia.

Un análisis crítico de las idiosincrasias condujo a R. DOERR (1921) al conocimiento de que estas formas reaccionales se caracterizan por tres caracteres que parecen contradecirse entre sí. Los idiosin-

crásicos son sensibles ante determinadas sustancias, y esta especificidad de la sustancia desencadenante de la reacción debe estar condicionada por su estructura química, lo que puede demostrarse con sustancias de estructura sencilla y conocida como yodoformo, quinina y aspirina. Los síntomas desencadenados son, por el contrario, completamente independientes de la naturaleza química de las sustancias desencadenantes, y no poseen ninguna semejanza con los efectos que dichas sustancias ejercen en el cuerpo de hombres normales. En tercer lugar, los idiosincrásicos pueden reaccionar de modo enteramente análogo frente a las más distintas sustancias, siempre que sean sensibles ante ellas. En este planteamiento del problema consideró R. DOERR que está la clave para la solución del problema de las idiosincrasias, porque ya se conocía la misma combinación singular en la anafilaxia, donde la sustancia desencadenante no actúa como tal, sino que el verdadero agente es su reacción con el anticuerpo producido a consecuencia de la "sensibilización previa". Por ello DOERR estimó que el mismo mecanismo podría explicar las idiosincrasias, es decir, que también para estas formas de reacción podría aceptarse *"que la sustancia desencadenante no actúa directamente sobre las células, sino que reaccionan siempre del mismo modo con un componente, adaptado específicamente, que se encuentra en el interior de las células o fijado a ellas, y que esta reacción es lo que estimula las células o las daña"*. La existencia de estos componentes era en aquella época enteramente hipotética. Pero la hipótesis fué confirmada en el mismo año por C. PRAUSNITZ y H. KÜSTNER (1921), que demostraron que con suero de individuos idiosincrásicos podía transformarse la piel de hombres normales, de tal modo que si en el mismo lugar se inyecta la sustancia frente a la cual reacciona el idiosincrásico, se produce una urticaria local típica. El método de PRAUSNITZ y KÜSTNER no es enteramente análogo al experimento de la anafilaxia homóloga pasiva, porque, en el primer caso, sólo se modifica la capacidad reaccional de un pequeño sector de la piel, mientras que, en el segundo, el receptor del suero manifiesta los mismos fenómenos generales de choque que el donante cuando se reinyecta el antígeno específico. Pero estas diferencias pueden borrarse si se transfunden grandes cantidades de sangre de idiosincrásicos a individuos normales. Tales transfusiones se han efectuado a veces con fines terapéuticos, dándose el azar de que el donante sufría de una idiosincrasia [M. A. RAMÍREZ (1919), H. C. BERGER (1924), C. A. MILLS y L. SCHIFF (1926), H. G. HOLDER y W. E. DIEFENBACH (1932), SUREAU y POLAECO (1933)], hasta que, por

último, se han efectuado transfusiones con sangre de idiosincrásicos (500 a 1.000 ml.), con el fin de estudiar los efectos sobre receptores normales y el comportamiento, en varios sentidos, de los anticuerpos administrados en el receptor [W. P. GARVER (1939), M. H. LOVELESS (1947)] (1). Como cuarto lazo entre anafilaxia e idiosincrasia debe admitirse aún la necesidad de la sensibilización, es decir, de la acción previa de una sustancia que produzca anticuerpos y que luego desencadene la reacción, sustancia cuya acción explica que la reactividad —en uno y otro estado— sea específica frente a determinadas sustancias. Los cobayos no reaccionan anafilácticamente frente al suero de caballo si previamente no se preparan con él; análogamente el hombre sólo se vuelve idiosincrásico frente a una determinada sustancia por su contacto con ella.

La expresión "idiosincrasia" va desapareciendo paulatinamente de las publicaciones sustituida por el término "alergia". Sin embargo, CLEMENS VON PIRQUET (1910) definió como alergia (de ἀλλήεργεια = capacidad reaccional modificada) todas las alteraciones regulares y específicas de la capacidad reaccional que experimenta el organismo por el tratamiento previo con productos bacterianos o con otras sustancias extrañas, tanto si la modificación de reactividad se traduce en pérdida de sensibilidad, designada como inmunidad, o en una exaltación de ella. Esta amplitud inicial del concepto de alergia era impracticable por su extensión misma. Lo que W. C. BOYD (1943) explica del modo siguiente: en la formulación de PIRQUET la expresión "alergia" es equívoca. La afirmación de que un individuo reacciona alérgicamente podría significar tanto que permanecería sano cuando, de poseer reactividad normal, habría de enfermar, como, recíprocamente, que enfermaría en lugar de mantenerse sano. Esto era inadmisibile para el médico, y de ello resultó la necesidad de separar inmunidad (en el sentido de una protección específica adquirida) y alergia "en su sentido más estrecho de una reactividad patológica adquirida". A pesar de que, de este modo, el concepto de alergia de PIRQUET ha sido privado de su sentido y desnaturalizado por razones de medicina práctica, subsiste el término "alergia". Cuando en noviembre de 1929 apareció el primer número del *Journal of Allergy*, los editores se creyeron obligados a establecer el sentido de la expresión "Allergy" para precisar el programa de la revista. Comprobaron

(1) Los datos acerca del contenido de los trabajos citados en este párrafo se encuentran también en la obra de B. RATNER: *Allergy, Anaphylaxis and Immunotherapy*, 1943, págs. 572 y siguiente.

que al uso científico de la palabra no correspondía ninguna definición reconocida generalmente, pero que los clínicos coincidían en utilizarla para definir los estados de hipersensibilidad específica con exclusión de la anafilaxia de los animales inferiores. Incluso considerando el tiempo en que se hizo esta aclaración programática, revela una falta absoluta de interés para comprender científicamente un determinado material de observación. La consecuencia fué que numerosos autores se contentaron con admitir que las perturbaciones enfermizas eran "hipersensibilizaciones específicas", y partiendo de este principio falso, intentaron subdividir el cúmulo de cuadros clínicos de modo que constituyeran un sistema [A. F. COCA (1920), COCA y R. A. COOKE (1923), E. URBACH (1934), URBACH y PH. M. GOTTLIEB (1946)], mientras que R. DOERR (1921, 1923, 1929 a, b, 1933, 1946 a, b) permanecía prácticamente aislado en su esfuerzo consecuente para comprender el conjunto de todos los fenómenos clínicos, agrupándolos alrededor del fenómeno central de la anafilaxia.

Entretanto, los numerosos especialistas en alergia, que en los Estados Unidos de América se habían reunido en grandes asociaciones (Academia para la Alergia, College of Allergists), se esforzaban, podemos decir que por oficio, en ahondar todo lo posible el foso entre anafilaxia y alergia. Entre otras cosas se intentó contraponer la anafilaxia de los animales de experimentación y los fenómenos de la hipersensibilidad del hombre, como objetos condicionados por el distinto grado de organización. Sin embargo, esta afirmación resulta, objetivamente, incorrecta. Por una parte, en el hombre se observan reacciones típicas de anafilaxia que se asemejan, en las circunstancias de su producción, en los síntomas clínicos y en los hallazgos de la autopsia, a las reacciones anafilácticas de ciertas especies de animales, de todo lo cual se hablará en otro lugar de este volumen. Por otra parte, se ha comprobado la fiebre del heno en el perro [F. W. WITTICH (1941), J. W. THOMAS (1943), G. RUIZ-MORENO y L. BENTOLILA (1945)] y en el ganado bovino [G. W. BRAY (1934)]; J. PHILLIPS describió en los perros idiosincrasias para los alimentos en forma de edemas angioneuróticos, y pudo confirmar el diagnóstico por ensayos dietéticos y ensayos cutáneos; la forma eczematosa de la alergia alimenticia se observó en perros por G. B. SCHNELLE (1933) y F. W. WITTICH (1944); y C. R. SCHROEDER (1933) informó de una dermatitis en una morsa muy joven, debida a la alimentación con leche, y que desapareció en cuanto se le suprimió este alimento. La enfermedad del suero se presenta en el caballo y en el ganado bovino [F. GERLACH (1922), H. LOUSTAU y A. RODRÍGUEZ (1940)]. Ade-

más de los citados existe otros datos acerca de la existencia de enfermedades alérgicas en los animales, de modo que P. W. BURNS (1933), B. S. POMEROY (1934), W. T. VAUGHAN (1939), A. BROWNLEE (1940) y otros, han de admitir que no se trata de casos aislados, sino de sucesos relativamente frecuentes que escapan a la atención, especialmente porque, de no presentarse fenómenos muy claros, se descuida esta etiología, al contrario de lo que sucede en la medicina humana, donde se cae en el extremo opuesto y se recurre al diagnóstico de alergia cuando no se tienen indicios claros de otra etiología.

No existe, pues, ningún contraste entre hombre y el animal que permita suponer que ciertas formas de reacciones patógenas antígeno-anticuerpo aparezcan sólo en el hombre y otras sean sólo propias de los animales, afirmación válida tanto para la aparición natural (espontánea) como para la inducción experimental de tales reacciones. Desde este punto de vista no puede hacerse, por tanto, ninguna objeción que impida considerar la anafilaxia experimental como problema central. No sólo se ha investigado mucho más a fondo que todas las restantes formas de reacción alérgica, sino que nos ofrece la certeza de *que las sustancias desencadenantes no actúan como tales, es decir, no pueden ser consideradas como patógenas por sí mismas, sino sólo por su reacción con un anticuerpo producido a consecuencia de una preparación previa o administrado pasivamente, y de que esta reacción, con independencia de la naturaleza química de las sustancias desencadenantes, debe ser siempre la misma, en su esencia y en lo que respecta a sus consecuencias fisiopatológicas.* Sin embargo, como se deduce de estas palabras, resulta incompleta la formulación del principio fundamental, porque deja sin resolver si la reacción antígeno-anticuerpo provoca las manifestaciones patológicas alérgicas o un proceso secundario. Aparte de esto, no es igualmente fácil en todas las formas de síntomas alérgicos aducir la prueba de que el agente patógeno no lo constituye la sustancia desencadenante, sino su reacción con un anticuerpo.

Para la anafilaxia, R. DOERR (1926, 1929 a, b) ha considerado necesario que se cumplan las siguientes condiciones:

- 1.ª La prueba de la anafilaxia activa debe dar resultado positivo.
- 2.ª La sustancia desencadenante, en lo posible, no debe resultar tóxica en su primera administración, y, cuando esto suceda, sus efectos no deben poseer el mismo carácter que los fenómenos ocasionados en la inyección desencadenante del experimento anafiláctico.
- 3.ª La sustancia utilizada para el tratamiento previo debe ser

idéntica a la utilizada en la inyección desencadenante o poseer con ella el mismo parentesco que domina en el campo de la especificidad serológica de las reacciones *in vitro*.

4.^a La existencia de un anticuerpo necesario para la reacción patógena debe demostrarse por pruebas de transmisión (experimento anafiláctico pasivo, homólogo o heterólogo), en el que se utiliza, como sustrato que contiene el anticuerpo, el suero de un animal anafiláctico (es decir, inmunizado con la sustancia que se investiga), o bien órganos aislados, mantenidos con vida de animales que se encuentran en estado de reactividad anafiláctica (prueba de SCHUTZ-DALE).

Estos postulados, sin embargo, no se satisfacen por completo en todos los casos.

Como ejemplo pueden aducirse numerosas observaciones de que la sensibilidad de la piel puede exaltarse considerablemente a consecuencia de la acción de sustancias químicas definidas, que encuentran aplicación como alimentos o en la industria. Estas sustancias, con frecuencia, irritan también la piel normal, y tales acciones podrían semejarse cualitativamente a las reacciones alérgicas, de modo que la alergia sintomatológicamente adquiriría el carácter de una simple exaltación cuantitativa de la sensibilidad normal. La provocación experimental de estas formas de alergia, designadas como dermatitis de contacto, sólo suele tener éxito cuando el tratamiento previo se efectuó en la superficie de la piel, y fracasan, en cambio, las vías de administración intraperitoneal, intravenosa e incluso subcutánea al efectuar experimentos con animales [M. B. SULZBERGER (1930), K. LANDSTEINER y M. W. CHASE (1939)]; además, la transmisión pasiva por el suero de hombres o de animales que sufren de dermatitis de contacto suele dar resultado negativo. Por tanto, de los cuatro criterios de los procesos anafilácticos que arriba se enumeran, tres resultan inaplicables, y no queda más punto de apoyo que el hecho de que la sensibilidad resulte específica para la sustancia con que se hizo el tratamiento previo, y de que haya que considerar, como condición *sine qua non*, un tratamiento específico previo. Pero el estado del asunto sólo puede presentarse en esta forma, si se le expone en la forma más general y se prescinde de excepciones inobjectables, especialmente de transmisiones efectuadas con éxito.

Ante todo aquí y en casos análogos hay que considerar que los límites trazados entre la anafilaxia y las distintas formas de la alergia se cruzan con frecuencia creciente desde que R. DOERR (1921) reconoció que todos estos fenómenos están regidos en un principio común; a saber, la aparición de reacciones anormales desencadenadas

por sustancias de estructura química determinada, reacciones que, patogénicamente, son, sin embargo, independientes de la estructura del agente desencadenante, y se basan en una previa acción de este agente. La única aclaración posible para este comportamiento la situé, en 1921, en la hipótesis de que la preparación específica debe producirse por la acción previa, y que—para subrayarlo una vez más—la sustancia desencadenante no debe actuar como tal, sino por su reacción con un contracuerpo producido en el organismo, que, en la mayoría de los casos, puede transmitirse, con el suero sanguíneo, a individuos normales. En este punto de vista me mantengo todavía. Me parece admisible aceptar el papel del anticuerpo en aquellos casos en que, aunque no pueda demostrarse la presencia específica de un contracuerpo específico, la reflexión no encuentra otra explicación para los fenómenos patológicos observados en el hombre y los animales [R. DOERR 1946 b)]. Que, efectivamente, esta opinión representaba el único camino posible fué admitido por A. F. COCA (1943): en su obra acerca de ciertas alergias para alimentos, que designó como "idioblasias". Según los datos de COCA, las personas enfermas de tales alergias no dan reacciones cutáneas, y en su suero no puede descubrirse ninguna reagina con auxilio de la prueba de PRAUSNITZ-KÜSTNER. Pero COCA opina que la acusada especificidad de estas alergias impone la existencia de anticuerpos específicos que puedan reaccionar con los alérgenos procedentes del exterior.

Muy recientemente, S. RAFFEL (1946, 1947, 1948) ha conseguido establecer íntimas relaciones entre la anafilaxia y las reacciones del tipo de la tuberculina, es decir, las alergias denominadas infecciosas. Ha demostrado que las reacciones desencadenadas por la tuberculina, tanto generales como locales, se fundan en una anafilaxia contra la proteína tuberculosa, y que el tipo especial de las reacciones tuberculínicas está determinado por la cooperación de una sustancia contenida en la cera de los bacilos tuberculosos. De este modo, esta parte de la investigación de la alergia entra también en la camino que R. DOERR (1921) señaló ser el único posible.

En la exposición anterior se han esbozado a grandes rasgos las primeras fases de la investigación de la anafilaxia y fenómenos alérgicos con ella emparentados, y se han presentado los problemas fundamentales que resultan de la experimentación y de la observación, señalando las posibilidades de abordarlos. Ninguno de estos problemas está totalmente resuelto, y como no pueden satisfacer los intentos de explicación, han cobrado nuevo valor hipótesis antiguas, elegidas

de distintos modos y diversamente combinadas entre sí para intentar explicar lo que resultaba indemostrable. Era de esperar que en estas restauraciones y recosidos se despertara el afán de encontrar nuevos nombres, como antes había sucedido (véase página 10). Al parecer (y en una ocasión, un distinguido investigador me lo confesó abiertamente en un momento de debilidad), el éxito de las palabras anafilaxia y alergia estimulaba a intentar fama mundial y duradera por el hallazgo de un neologismo de un poder de penetración igual o aún más fuerte. Pero afortunadamente tuvo lugar un "proceso de autodepuración", ya que los nuevos nombres, después de encontrar una aplicación temporal en el círculo estrecho de sus autores, desaparecían de nuevo de la superficie.

Teniendo en cuenta la enorme suma de material literario, este tomo de las INVESTIGACIONES SOBRE INMUNIDAD sólo se ocupará de la anafilaxia; en la introducción se ha señalado, con alguna extensión, la relación entre ésta y las idiosincrasias (alergias) para dejar bien sentada la posición dominante de la anafilaxia dentro del campo general de las reactividades patológicas inducidas específicamente. Esta preeminencia justifica también, implícitamente, que se consagre a la anafilaxia una monografía especial.

CAPÍTULO II

LA TECNICA Y LOS METODOS DE LOS EXPERIMENTOS ANAFILACTICOS

Desde la primera publicación de PORTIER y RICHET (1902), unos experimentos típicos constituyeron los marcos fijos de la investigación en anafilaxia. El análisis teórico y experimental se limitó a descubrir las condiciones bajo las cuales podían provocarse los fenómenos designados como reacción anafiláctica y al restablecimiento de los límites dentro de los cuales pueden modificarse los experimentos típicos sin perjudicar el resultado positivo. Debe, ante todo, exponerse los experimentos típicos para ofrecer al lector no especializado el conocimiento del campo en su conjunto. No es de desear, en opinión del autor, una exposición puramente técnico-metodológica: donde sea posible, los métodos seguidos para resolver los problemas parciales se expondrán en conexión con datos objetivos.

A. EL EXPERIMENTO DE LA ANAFILAXIA ACTIVA

El experimento de la anafilaxia activa ofrece tres fases: el *tratamiento previo*, el *periodo de incubación* y la *comprobación* de la existencia del estado anafiláctico.

1. El tratamiento previo.

El tratamiento previo ("preparación activa" o "sensibilización activa") consiste en la administración parenteral de sustancias cuya capacidad anafilactógena es ya conocida o se desea comprobar.

La administración *parenteral* persigue el fin de conducir la sustancia aplicada, en estado *intransformado*, al lugar donde actúa como anafilactógeno, es decir, al lugar donde pueda poner en marcha la

producción de anticuerpos. Ahora bien; hasta la fecha no se conoce este lugar [consultese R. DOERR (1947) y R. DOERR (1949)]; pero sabemos que la incorporación *per os* (la administración entérica) puede frustrar el fin, sea porque la mucosa digestiva resulte impermeable para la sustancia utilizada para efectuar el tratamiento previo, o porque sea atacada por los fermentos digestivos y transformada en derivados inactivos.

La barrera del aparato digestivo se evita por *inyecciones* en el parénquima de los tejidos o en las cavidades serosas que, simultáneamente, permiten una dosificación exacta (a diferencia de la administración con la alimentación). Las inyecciones suelen efectuarse por vía *subcutánea*, más raramente *intramuscular*, *intraperitoneal* o *intracardiaca*. Podría pensarse que estos modos de administrar son equivalentes y que, por ello, el tratamiento previo por vía subcutánea se elige por su sencillez. El autor en sus experimentos, muy numerosos, en cobayos nunca ha inyectado sino subcutáneamente (en los tejidos sueltos sobre el esternón) y, observando las precauciones lógicas (impedir que se vierta el líquido inyectado fuera del lugar de inyección), ha obtenido resultados regulares. Sin embargo, parecen observarse diferencias que son dignas de notarse y no sólo con respecto a la mera técnica del experimento.

H. R. COHEN y M. M. MOSKO (1943) prepararon tres grupos de cobayos adultos con una disolución de ovalbúmina purificada. El grupo 1 recibió, a intervalos de tres días, cuatro inyecciones, cada una de 5 mg. de ovalbúmina, por vía *intraabdominal*; el grupo 2, a los mismos intervalos, tres inyecciones *intracardiacas* de 5 mg., y el grupo 3, por último, 6 mg. (adsorbidos a hidróxido aluminico) por vía *intramuscular* distribuidas en las extremidades. Los animales del grupo 1 produjeron casi siempre precipitinas de título elevado que reaccionaron frente a la inyección desencadenante intracardiaca de 2 mg. de ovalbúmina con choque de curso grave, pero no letal; en el grupo 2, por regla general, no se apreciaba formación de precipitinas, pero el ensayo desencadenante, efectuado del mismo modo y a la vez que en los animales del grupo 1, daba siempre lugar a un choque agudo letal; en el grupo 3, sólo excepcionalmente se encontraron precipitinas de título elevado, y el choque, a pesar de administrarse en la inyección desencadenante dosis algo mayores, sólo rara vez era letal. Con estos resultados se refutaron datos de C. A. COLDWELL y G. P. YOUNG (1941), según los cuales el cobayo por inyecciones intraabdominales repetidas de ovalbúmina no forma precipitinas. En segundo lugar, confirmando observaciones anteriores,

pusieron de manifiesto que no existe paralelismo entre existencia de precipitinas en la sangre circulante y la intensidad de la reactividad anafiláctica; en los experimentos de COHEN y MOSKO, después de la preparación intracardiaca, no se descubría nada de precipitina en la circulación, y, sin embargo, el choque agudo letal se desencadenaba siempre por mínimas cantidades de ovalbúmina. Además parece que la inmunización por depósito intramuscular con un adsorbato de ovalbúmina a hidróxido aluminico no sólo exalta cuantitativamente la producción de precipitinas, sino que también la acelera [consultese el capítulo sobre "Coadyuvantes" en R. DOERR (1948), págs. 50 a 60], sin que el efecto se acompañe por una influencia apreciable sobre el desarrollo del estado anafiláctico. Los experimentos de COHEN y MOSKO deberían comprobarse, y también especialmente para descubrir por qué las inyecciones intracardiacas de antígeno resultan tan desfavorables para la producción de anticuerpos circulantes.

Una diferencia entre dos tipos de inyección parenteral, que llega a ser absoluta, es la descrita por A. KLOPSTOCK y G. E. SELTER (1927). Estos autores consiguen preparar cobayos, por vía activa, por la inyección subcutánea de atoxilo diazotado, y no, en cambio, por la inyección intravenosa. No se ha podido explicar la causa de esta notable oposición.

La cantidad de sustancia suficiente para conseguir un tratamiento previo parenteral eficiente depende: 1, de la especie a que pertenece el animal de experimentación; 2, dentro de la misma especie, de las diferencias individuales; 3, de la actividad antigénica de la sustancia utilizada; 4, del tiempo que se deja transcurrir hasta efectuar el ensayo desencadenante y del tipo y sensibilidad del ensayo; 5, de la vía de incorporación parenteral (véase antes); 6, de si toda la cantidad de sustancia se administra de una vez o, repartida entre dos o más dosis, a distintos intervalos, y 7, del grado de pureza de la sustancia utilizada; es decir, de si la sustancia está impurificada con lastre no antigénico o con otros antígenos, cuya presencia puedan reducir el efecto específico de la sustancia principal, de modo meramente cuantitativo o por competición cualitativa.

Como se deduce de este recuento, desde la primera fase del experimento de anafilaxia activa intervienen muchos factores. El experimento, por ello, como se señaló en otro lugar, no es—de ningún modo—tan sencillo que personas sin una experiencia propia suficiente del mismo puedan confiar en él. Esto es, sin embargo, lo que sucede en numerosos laboratorios, y en ello radica la causa principal de muchas afirmaciones inverosímiles y de muchas contradicciones que

se observan entre los resultados de diferentes autores que trabajan sobre el mismo asunto. Esta manipulación de profanos se ha visto favorecida por la introducción de un animal de experimentación barato, adecuado en grado máximo para los experimentos de anafilaxia; a saber, el *cobayo*.

La aplicación del cobayo se remonta a una observación de THEOBALD SMITH de que cobayos que varias semanas antes habían recibido una cantidad de toxina diftérica y suero antitóxico de caballo morían repentinamente si recibían unos miligramos de suero normal de caballo. Por indicación de PAUL ERHLICH, investigó R. OTTO (1906) estos datos y comprobó que una única inyección de suero de caballo sensibiliza el cobayo frente a una inyección desencadenante de la misma sustancia administrada después de transcurrido el tiempo conveniente. El fenómeno de THEOBALD SMITH no era otra cosa sino la "anafilaxia general" descrita en 1903 por M. ARTHUS en el conejo; conclusión a la que, independientemente de R. OTTO, llegaron M. J. ROSENAU y J. F. ANDERSON (1906).

El cobayo reacciona frente al tratamiento previo con el antígeno de elevada actividad de modo más constante que ningún otro animal; pero manifiesta también otras particularidades que no se descubren en ninguna de las otras especies hasta ahora investigadas.

Entre ellas cuenta, en primer lugar, *las cantidades de sustancia, extraordinariamente pequeñas, que pueden bastar para preparar por vía activa*. Cobayos de 200 a 300 g. pueden prepararse activamente por una única inyección subcutánea de 0,00005 mg. de ovalbúmina [G. H. WELLS (1908)], 0,0001 mg. de edestina [WELLS (1909)], 0,0005 mg. de globulina de Cucurbita maxima [WELLS y OSBORNE (1911)], ó 0,0004 mg. de eglobulina de suero equino [R. DOERR y W. BERGER (1922)]. Estas dosis preparatorias mínimas resultan inactivas en otros roedores (ratas, ratones, conejos), debiendo tenerse en cuenta que el cobayo, con respecto a su capacidad de responder con una producción de anticuerpos rápida y en cantidad muy superior a la de antígeno incorporado, no ocupa, en cambio, ningún lugar especial, siendo incluso sobrepasado por otros animales de experimentación, por ejemplo, por el conejo. Cuando se habla de anticuerpos, pura y simplemente, con ello se significan los circulantes, es decir, las sustancias del suero sanguíneo dotadas de una afinidad específica con el antígeno, que actualmente, a consecuencia de argumentos convincentes, se consideran ser globulinas modificadas ("globulinas inmunes") [consúltese R. DOERR (1947), págs. 15 y siguientes]. Pero estos anticuerpos circulantes pudieran no ser los

responsables de que estas mínimas dosis basten para preparar al cobayo y no a ningún otro animal. Debemos aceptar más bien que existe otra forma o localización de los anticuerpos que posee la misma especificidad que los anticuerpos circulantes y que interviene de modo decisivo en la producción de la alteración anafiláctica. El cobayo, según ello, se caracterizaría porque este segundo tipo de anticuerpos se forma de modo constante y a consecuencia de mínimas cantidades de antígeno. Tal vez se den en el cobayo alguna singularidad en el metabolismo proteico o propiedades especiales de las globulinas lábiles. Pudiera suceder también—y precisamente los experimentos anafilácticos en el cobayo ayudan a despertar esta duda—que aún no se haya dicho la última palabra acerca de la verdadera naturaleza del anticuerpo [consúltase R. DOERR (1947), págs. 41 a 50], y que partiendo de la anafilaxia del cobayo se puedan alcanzar concepciones nuevas que armonicen mejor con los hechos. Habrá ocasión de profundizar, en lugar oportuno, en los resultados experimentales a que se alude en la última frase.

Los cobayos ofrecen grandes diferencias individuales respecto a la mínima dosis preparadora; junto a casos positivos se observan otros muchos negativos, y, en ocasiones, el grado del estado anafiláctico conseguido es sólo moderado. La dosis preparadora óptima, en el cobayo, es considerablemente más elevada que la mínima. Para preparar con una única inyección subcutánea de ovalbúmina, G. H. WELLS (1908) la estima en 0,1 mg.; y el autor, apoyándose en numerosas experiencias propias con sueros de otra especie (de caballo, cobayo, hombre), recomienda 0,01 a 0,1 ml. de estos antígenos. La dosificación de los sueros extraños está influida, por lo demás, por la circunstancia de que no se trata de disoluciones de un único antígeno proteico que se encuentre en una concentración constante, sino de una mezcla de antígenos que difieren en su actividad y en la incubación de su acción y que, además, están contenidos en el suero en una proporción que varía dentro de ciertos límites. Si se experimenta, pues, con suero total, es aconsejable utilizar, incluso en una larga serie de experimentos, la misma muestra de suero que se conserva durante todo el curso de la serie. En otro caso se recomienda obtener por precipitación fraccionada, a partir de un suero total de otra especie, las diferentes proteínas especiales y comprobar la homogeneidad de las fracciones por electroforesis. Cuando los problemas debatidos no estén ligados necesariamente a experimentos con proteínas del suero, deben elegirse antígenos que puedan obtenerse fácilmente en estado de gran pureza.

Cuando la dosis empleada en la preparación es mucho mayor que la dosis óptima, se prolonga el periodo de incubación de la reactividad anafiláctica y se debilita la intensidad de la reacción desencadenada. Por repetidas inyecciones de dosis masivas puede impedirse totalmente la aparición del estado anafiláctico. Esta observación ya fué mencionada en la página 11, y se discutirá a fondo en el marco de los fenómenos antianafilácticos.

Como punto de partida para la preparación de otras especies animales pudieran servir los datos que se expondrán a continuación, debiendo adelantarse que un cien por cien de resultados positivos tan sólo se alcanza en el cobayo, mientras que en otras especies siempre hay que contar con un número mayor o menor de fracasos, incluso al aplicar los mejores métodos entre los recomendados hasta la fecha, sea porque el choque no tiene curso letal, o porque los síntomas sean débiles o falten totalmente.

En los *perros* puede afirmarse que las prescripciones de R. WEIL (1917 b) ofrecen el mejor procedimiento para prepararlos. Se inyectan 0,5 ml. de suero equino por kilo de peso, por vía subcutánea, y a los tres días, la misma dosis por vía intravenosa; al cabo de dieciocho a veintiún días, la muestra utilizada anteriormente (20 ml. de suero de caballo por vía intravenosa) desencadena en el 95 por 100 de los perros fenómenos anafilácticos que, en el 25 por 100, se traducen en un choque letal. Una única inyección subcutánea de 0,5 ml. por kilo animal da, según A. BIELD y R. KRAUS (1911), resultados positivos sólo en el 70 al 80 por 100 de perros. SCHICTENHELM y WEICHARDT (1910), G. DENECKE (1914) y otros autores sensibilizaron perros con clara de huevo; como dosis preparadoras, DENECKE utilizó de 1 a 3 ml. de clara de huevo por vía intravenosa, ó 5 ml. por vía subcutánea; los síntomas desencadenados eran relativamente benignos; de nueve perros ninguno murió del choque, y dos de los animales no ofrecieron ningún fenómeno.

Se han hecho muchos ensayos para conseguir un buen método de preparación para el conejo; no se ha conseguido un éxito completo. Desde un principio se señaló que los conejos jóvenes de 750 a 900 gramos resultan más apropiados que los adultos para conseguir choques letales [U. FRIEDEMANN (1909 a, b), W. M. SCOTT (1911), C. K. DRINKER y J. BRONFENBRENNER (1924)]; pero los datos diferían en lo que respecta a las dosis preparadoras apropiadas. Una única inyección subcutánea o intravenosa de 3 a 5 ml. de suero equino sólo provoca efecto positivo en un pequeño tanto por ciento de animales jóvenes, y por eso se ha propuesto la *preparación en varias veces*.

variando con los autores los intervalos, las dosis y los tipos de administración que se proponen. El mismo ARTHUS (1903, 1909), que fué el primero en efectuar pruebas de anafilaxia en el conejo, consideró ya necesario aplicar repetidas inyecciones de antígeno, y desde ARTHUS se amontonan los datos en que se explica cómo obtener por este procedimiento un elevado tanto por ciento de resultados positivos. De estas variantes, que ha resumido E. F. GROVE (1932), mencionaremos únicamente la recomendada por A. F. COCA (1919), que en el primer día administra 0,5 ml. seis días más tarde, 1 ml., y los once días siguientes, diariamente, 0,25 ml. de suero de caballo, generalmente por vía intraperitoneal y determinando continuamente el título de precipitinas; cuando se alcanza un título de 1:6.000, puede confiarse, según COCA, que se ha conseguido un intenso estado de anafilaxia. E. F. GROVE (1932) comparó la eficacia de los distintos modos de preparar mediante varias inyecciones, y como no encontró satisfactorio ninguno, construyó un nuevo esquema complicado que se ha designado como "serie de inyecciones de GROVE". El primer día reciben los conejos 0,5 ml. de suero de caballo, por vía intravenosa; el día quinto, de 1 a 5 ml., por vía intraperitoneal; el día décimo, de nuevo, de 1 a 5 ml., por vía intraperitoneal; los días 11 a 17, diariamente, 0,1 a 1,5 ml., también por vía intraperitoneal, y el día veinticuatro, de 1 a 5 ml., por vía subcutánea. De los conejos así preparados, el 22 por 100 no reacciona frente a la inyección intravenosa desencadenante; el 78 por 100 restante manifiesta síntomas de diferente intensidad, y sólo el 38 por 100 termina con choque agudo letal. Los experimentos efectuados con albúmina de huevo de gallina dan resultado semejante (de 53 conejos, reaccionó el 70 por 100 gravemente; el 5,6 por 100, de modo benigno, y el 24,4 por 100 no reaccionó). Por consiguiente, en lo que respecta a la preparación activa, existe una gran oposición entre el comportamiento del cobayo y el del conejo. Sólo se observa un punto de coincidencia. Como en el cobayo (véase página 21), en el conejo no se observa ningún paralelismo entre el contenido de precipitinas en la sangre circulante y la intensidad del choque desencadenado por la reinyección intravenosa, tanto cuando se utiliza como antígeno suero equino, como clara de huevo. En los protocolos de GROVE, se encuentran, por ejemplo, los siguientes datos: de 38 conejos cuyo suero floculaba de modo específico con clara de huevo a una dilución de 1:10.000, ocho no reaccionaron anafilácticamente, y de cinco conejos tratados con suero de caballo, que poseían un título de precipitinas de 1:1.000, tres manifestaron síntomas, y los otros dos no presentaron ningún fenómeno apreciable.

Los *ratones blancos* reaccionan frente al suero de caballo de modo relativamente constante cuando se preparan por dos o tres inyecciones intraperitoneales de 0,3 a 0,5 ml. de suero de caballo, a intervalos de tres a cuatro días [H. RITZ (1911), O. SCHIEMANN y H. MAYER (1926) y otros]. Sin embargo, R. S. WEISER, O. J. GOLUB y D. M. HAMRE (1941) observan diferencias entre diversas estirpes de ratón y también individuales dentro de la misma estirpe. Las dosis preparatorias han de ser desproporcionalmente altas respecto al peso de los ratones, lo que parece necesario para conseguir resultados óptimos. H. RITZ (1911), y SARNOWSKY (1913) señalan, por ejemplo, que pequeñas cantidades (de 0,01 ml. de suero o menores) resultan enteramente inactivas, y que después de una sola inyección de una dosis mayor (hasta 0,5 ml. por ratón) sólo quedan en estado anafiláctico el 50 por 100 de los ratones [H. RITZ (1911)]. Con otros antígenos (suero de conejo fresco, clara de huevo diluida al 1:3). R. S. WEISER y colaboradores prescriben análogas condiciones para la preparación activa.

Acerca de la posibilidad de efectuar experimentos de anafilaxia activa en *ratas blancas* existen resultados contradictorios. W. T. LONGCOPE (1922), W. C. SPAIN y E. F. GROVE (1925), M. K. EBERTH (1927), DWOILAZKAYA-BARYCHOWA (1934), G. BOSTRÖM (1937) informan de fracasos; J. T. PARKER y F. J. PARKER (1924), P. E. WEDGEWOOD y A. H. GRANT (1924), T. C. SUDEN (1934), D. H. FLASHMAN (1926), L. C. WYMAN (1929), H. N. PRATT (1935), N. MOLOMUT (1939), O. D. RATNOFF (1939), J. T. WELD y L. C. MITCHELL (1941) y, recientemente, A. HOCHWALD y F. M. RACKEMANN (1946 a, b) comunican resultados positivos. Probablemente las causas de estas diferencias se deben, en parte, al modo de preparar; pero hay que buscarla principalmente en el tiempo que los investigadores dejan transcurrir hasta administrar la inyección desencadenante. Para la sensibilización basta administrar por vía intraperitoneal de 1 a 2 mg. de antígeno proteico; pero debe distribuirse en varias dosis aplicadas a breves intervalos; por el contrario, la elevación de la cantidad total de la dosis inyectada intraperitonealmente, según HOCHWALD y RACKEMANN, no refuerza nada la reacción anafiláctica. En experimentos no complicados, estas reacciones siguen, en general, un curso suave, y puede decirse que nunca se ha observado un caso mortal. Para obtener alguna regularidad en los síntomas de choque debe administrarse la inyección intravenosa entre los días diez y quince después de la última inyección preparadora, lo que se ha pretendido atribuir, de forma poco satisfactoria, a que, en ese período, las pre-

cipitinas alcanzan su título máximo en la sangre de las ratas preparadas, título que después baja rápidamente [W. T. LONGCOPE (1922), W. C. SPAIN y E. F. GROVE (1925), H. P. KENTON (1941), N. MOLOMUT (1939) y otros]. El comportamiento de las ratas y lo que puede deducirse de él se estudiará en otro lugar. Aquí sólo deseamos señalar que, como HOCHWALD y RACKEMANN expresan, es incomprensible que de su examen pueda deducirse que entre la rata y el cobayo existan diferencias más bien graduales que cualitativas. Considerando los experimentos de los autores citados y de los restantes investigadores que han emprendido, con resultado positivo, ensayos anafilácticos en ratas, la deducción correcta es justamente la contraria.

Para las *palomas*, según los informes conocidos, basta una única inyección subcutánea o, mejor, intravenosa, de 0,25 a 0,5 ml. de suero extraño [J. E. GAHRINGER (1926), F. DE EDS (1926), P. J. HANZLICK y A. B. STOCKTON (1927)]. Los *embriones de pollo* de tres a ocho días pueden prepararse por vía activa, según F. W. WICCICH (1941) por la inyección de 0,2 a 0,4 ml. de una suspensión al 1 por 100 de un precipitado obtenido con alumbre o, mejor, con disoluciones de antígeno preparadas con NaCl o glucosa; las inyecciones deben administrarse con lentitud y precisamente en la capa de clara debajo de la cáscara. Aproximadamente el 30 por 100 de los animales manifiestan reacciones anafilácticas al recibir la inyección desencadenante catorce a dieciocho días de la sensibilización. Al elegir antígeno debe tenerse en cuenta que el embrión de pollo y su red sanguínea contienen, desde las primeras fases de su desarrollo, el antígeno de FORSSMAN, y que, por ello, los sueros normales o inmunes que contienen anticuerpos de FORSSMAN (suero normal humano, suero normal de conejo, antisueros de FORSSMAN) actúan "primariamente" de modo tóxico, pudiendo provocar lesiones graves de los vasos y paralización del corazón [E. WITEBSKY y J. SZEPSENWOL (1934), A. BAUMANN y E. WITEBSKY (1934 a, b)].

Los *monos Rhesus*, como las ratas, se comportan según el método elegido, como completamente refractarios o como poco sensibles. Sin embargo, N. KOPELOFF, L. M. DAVIDOFF y L. M. KOPELOFF (1936) consiguieron preparar los monos por una o varias inyecciones intravenosas de grandes cantidades de clara de huevo de gallina sin diluir, de modo que reaccionaron frente a la inyección desencadenante con choque mortal. Como ejemplo puede citarse el experimento efectuado con tres monos que recibieron 10 ml. de clara de huevo por vía intravenosa; la reacción desencadenante se provocó, también con 10 ml. administrados por vía intravenosa, al cabo de un intervalo breve (dos

semanas), y mató a dos de los monos; el tercero no reaccionó, pero también murió a consecuencia de una segunda reinyección intravenosa de 3 ml. administrada dos semanas después. Unos experimentos testigo en que el tratamiento previo consistió en cinco inyecciones a intervalos de dos semanas y con clara de huevo diluida cinco veces, dieron resultado negativo (consúltese págs. 151 y siguientes).

La preparación activa de *gatos* tropieza con la dificultad de que pequeñas cantidades de los substratos aplicados como antígeno (sueros normales de caballo, oveja, cobayo, conejo y clara de huevo de gallina) actúan ya, en la primera inyección, tóxicamente cuando se administran intravenosamente, y que este efecto no puede distinguirse con seguridad de la reacción de los gatos preparados ante una inyección desencadenante [C. W. EDMUNDS (1914), C. K. BRINKER y J. BRONFENBRENNER (1924)].

Las *ranas* se vuelven anafilácticas mediante una única inyección de 0,1 a 0,5 ml. de suero de carnero [E. FRIEDBERGER y S. MITA (1911)], 0,1 ml. de suero de conejo ó 0,05 ml. de hematies de conejo lavados [K. A. FRIEDE y M. K. EBERT (1927)]; también pueden prepararse estos animales mediante suero de animales de sangre fría (de tortuga), incluso administrado en pequeñas dosis (0,01 a 0,05 ml.) (FRIEDE y EBERT). Para ponerse a cubierto de falsas interpretaciones deben proyectarse testigos en los que se observe claramente que el substrato utilizado como antígeno no ejerce, primariamente, efecto tóxico; es decir, que no actúa en ranas sin preparar con la misma energía que en las sometidas a tratamiento previo específico [J. L. KRITCHEWSKY y O. G. BIRGER (1924)]. En los informes acerca de experimentos de anafilaxia en ranas se tropieza con numerosas contradicciones. Los fenómenos agudos generales que terminan en muerte, descritos por FRIEDBERGER y MITA (1911), en opinión de J. RIENMÜLLER (1943 a), aunque este autor admite la posibilidad de una sensibilidad específica de la rana, son poco frecuentes y no deben considerarse como complicaciones debidas a reacción anafiláctica; N. B. DREYER y J. W. KING (1948), por otra parte, no han podido comprobar las perturbaciones en la función del corazón aislado de una rana preparada específicamente que describió K. GOODNER (1926).

De lo expuesto anteriormente en diversos lugares se deduce que el efecto del tratamiento previo puede estimularse si la sustancia preparadora se inyecta en varias veces (dos a cuatro) a intervalos de tres a seis días. El número y ritmo de las inyecciones con las que se consiga el resultado óptimo no puede fijarse de un modo que posea validez general, sino que debe determinarse por tanteos para cada

especie y sustancia preparadora. Pero, en todo caso, los experimentos sistemáticos efectuados por A. BRIOT y AYNAUD (1913) con sueros extraños, y, ante todo, la comparación que efectuó J. H. LEWIS (1928) entre las reacciones de cobayos preparados con la misma cantidad de hematies de conejo, pero en una, dos y tres inyecciones, poseen las ventajas que pueden ofrecer los métodos de preparación fraccionada, fundados en una conocida ley de la producción de anticuerpos [E. V. DUNGERN (1903)], especialmente cuando se trata de sustancias de pequeña capacidad de preparación. Además de la preparación fraccionada en tales casos pueden aplicarse medios auxiliares inespecíficos, los denominados *coadyuvantes*, a saber: 1, la adsorción de la sustancia, poco activa por sí misma, a caolín, carbón animal o combinaciones de aluminio (alumbre potásico, hidróxido aluminico) y la consecución de un depósito tisular de tales adsorbatos para lograr una acción permanente; 2, la adición de bacilos tuberculosos muertos que con la sustancia preparadora y con ayuda de parafina, lanolina o sustancias del tipo de la lanolina ("Falba", "Aquaphor"), se pueden utilizar en forma de emulsión inyectable; 3, parafina y sustancias del tipo de la lanolina sin bacilos tuberculosos muertos; 4, adición de aleuronato, tapioca, saponina, abrina, etc., para prolongar la resorción del antígeno, por la provocación de una inflamación local, y de este modo robustecer el efecto inmunizante. Pueden encontrarse datos precisos sobre tales coadyuvantes y sobre el posible mecanismo de su efecto en R. DOERR (1949, págs. 50 a 61) y en J. FREUND, K. J. THOMPSON, HUGH SOMMER y PISANI (1948).

A causa de la permeabilidad de la piel y de las distintas mucosas (conjuntiva, mucosas traqueal y bronquial, de la uretra, de la vagina, del recto) puede también conseguirse una preparación por vía activa, extendiendo la sustancia preparadora sobre las superficies nombradas; por ejemplo, por instilación en el saco conjuntival, por inhalación de soluciones vaporizadas o por frotamiento de la piel.

Tampoco la mucosa del tubo digestivo constituye en todas circunstancias una barrera que impida con seguridad el paso de los anafilactógenos desde el lumen intestinal a la circulación sanguínea. Se han conseguido repetidas veces sensibilizaciones "entéricas" o "alimenticias" de animales experimentales, especialmente de cobayos que requieren, para su preparación activa, muy poca cantidad de sustancia; el efecto se logra unas veces por alimentación con sondas y otras mezclando las sustancias preparadoras a la alimentación que toman espontáneamente. En una larga serie de ensayos, en cerca de 400 cobayos, B. RATNER y H. L. GRUEHL (1934) consiguieron pre-

parar por vía activa, generalmente por alimentación repetida con leche de vaca o con suero de caballo, no menos del 50 por 100 de los animales ensayados, y tanto animales recién nacidos como adultos; es cierto que para la inyección desencadenante intravenosa se utilizaron grandes cantidades de antígeno (1 ml. de leche de vaca o de suero de caballo), pero en un número relativamente grande de experimentos se observó el desencadenamiento del choque por la alimentación con 5 ml. de leche de vaca, de modo que parece deducirse no sólo que con frecuencia pueden alcanzar la sangre pequeñas cantidades de proteínas extrañas, sino que, en ciertas circunstancias, pueden absorberse mayores cantidades con rapidez suficiente para provocar una reacción de choque en cobayos preparados por vía entérica (véase pág. 39).

De los experimentos de RATNER y GRUEHL no pueden deducirse, sin más, conclusiones con respecto a otros animales o al hombre, porque las dosis que bastan para preparar el cobayo son muy pequeñas y porque las cantidades de antígeno desencadenantes de choque pueden ser, en estos animales, también sorprendentemente exiguas [R. DOERR y S. SEIDENBERG (1930)], y porque, en los experimentos de RATNER y GRUEHL, pudiera jugar un papel la circunstancia de que las sustancias proteicas animales que se administran entéricamente nunca alcanzan el tubo digestivo de cobayos alimentados naturalmente. Está bien comprobado, especialmente en el hombre, por numerosas y diversas experiencias, y también en otros animales, que pueden pasar pequeñas cantidades de sustancias anafilactógenas en estado intransformado, desde el lumen intestinal a la circulación sanguínea, porque no todos los alimentos administrados *per os* pueden ser demolidos por los fermentos digestivos. Ya en 1913, L. B. MENDEL y R. C. LEWIS pudieron señalar que una gran parte de la ovalbúmina cruda pasa al intestino sin digerir, lo que confirmó W. G. BATEMAN (1916), añadiendo que la leche de vaca cruda se comporta análogamente, y M. WALZER (1917) demostró, con ayuda de la reacción de PRAUSNITZ-KÜSTNER, que en el 88 por 100 de las personas adultas examinadas aparecen en la sangre proteínas antigénicas o antígenos de los peces, después de comidos estos alimentos. Pero no se tiene la impresión de que tales invasiones de antígenos que alcanzan el organismo humano a través del intestino, provoquen regularmente o con relativa frecuencia estados anafilácticos. En todo caso, no se han aplicado al hombre inyecciones desencadenantes, intravenosas, de leche de vaca, clara de huevo cruda o extractos de carne de pescados; el único anafilactógeno que se ha inyectado intra-

venosamente y ha podido desencadenar un choque grave es el suero de caballo a causa de la utilización de diferentes sueros curativos de esta procedencia. Muchos autores atribuyen a una sensibilización específica a través del intestino producida por el consumo de carne de caballo o de salsas preparadas con carne de caballo, los casos en que un paciente reacciona con fenómenos de choque a la primera inyección de suero de caballo [H. F. GILLETTE (1908), G. H. WEAVER (1909), L. BERNARD, R. DEBRÉ y R. PORAK (1912), W. KOPACZEWSKY (1921)]; sin embargo, este factor apenas parece jugar un papel apreciable en los grupos de población que se alimentan predominantemente con carne, y mucho menos en los que el tipo de alimentación es el de la población centroeuropea.

Por el contrario, tanto en el hombre como en los animales parece posible una sensibilización transplacentaria del feto, hecho del que nos ocuparemos en el capítulo concerniente a la herencia del estado anafiláctico. En principio caben dos posibilidades, a saber: el paso del antígeno sensibilizante de la sangre de la madre a la del feto, o el paso de anticuerpos producidos por la madre a la circulación fetal. Parece darse una notable combinación de ambos procesos en el caso de una madre Rh negativa, cuyo fruto es Rh positivo. Si el factor Rh del feto (es decir, sus hematíes, que contienen este factor) alcanza la sangre de la madre, provoca la formación de un anticuerpo contra Rh que después alcanza por vía diaplacentaria el feto en el que desencadena el estado patológico denominado eritroblastosis (1), a consecuencia de su reacción con el Rh de los hematíes del feto.

2. La fase de incubación (período preanafiláctico).

La transformación del estado normal en estado anafiláctico se produce paulatinamente. El momento en que puede descubrirse el estado anafiláctico depende, naturalmente, de la sensibilidad del "ensayo"; sin embargo, en un ensayo cualquiera, si continuamente se van administrando dosis desencadenantes a partir del momento de la preparación a una serie de animales tratados previamente del mismo modo, se observan resultados primero negativos, después dudosos y por último positivos. En el experimento se delimita, arbitrariamente,

(1) No cabe duda de que la eritroblastosis es una reacción antígeno-anticuerpo patógena. Pero no puede ser incluida entre los fenómenos anafilácticos típicos, porque ni el mecanismo de los fenómenos patológicos observados, ni las condiciones de su formación corresponden al concepto de reacción anafiláctica.

el tiempo de incubación por el término pasado el cual la prueba utilizada da resultado claro ya por encima del modo subjetivo de apreciar del experimentador. No es, por tanto, necesario efectuar el ensayo precisamente en el momento del desarrollo máximo del estado de anafilaxis. De hecho sólo se satisface, por lo demás, esta exigencia cuando se trata de animales que reaccionan regularmente, por ejemplo, cobayos, en los cuales por la preparación óptima, casi sin excepción, se consigue el choque agudo letal. En otros animales no puede conseguirse, bien porque no pueda precisarse ningún tipo de preparación que permita que animales del mismo peso sensibilizados de igual modo respondan siempre de modo idéntico, o porque, en general, no se aprecie el máximo del choque agudo letal (rata, animales de sangre fría).

O. THOMPSEN (1917) comunicó unos experimentos apoyados en el criterio de actividad máxima. Este autor sensibilizó un gran número de cobayos de 350 g. de peso, administrándole el mismo día, a cada uno, 0,004 ml. de una determinada muestra de suero de caballo, por vía subcutánea, y determinó cuáles eran las mínimas dosis mortales, intravenosas, del mismo suero, a distintos intervalos de tiempo; he aquí el resultado obtenido.

En el día 12, 0,035 ml.	En el día 40, 0,04 ml.	En el 110, 0,1 ml.
» » » 18, 0,025 ml.	» » » 50, 0,06 ml.	» » 200, 0,2 ml.
» » » 25, 0,02 ml.	» » » 80, 0,08 ml.	» » 285, 0,3 ml.

Para representar gráficamente el grado de sensibilización en función del tiempo transcurrido desde la preparación, admite THOMPSEN que la dosis de inyección desencadenante intravenosa mortal sea inversamente proporcional al grado del estado anafiláctico, y contrapone los valores recíprocos como ordenadas a las abscisas que representan tiempos. De este modo trazó las curvas representadas en la figura 1.^a, de las cuales la dibujada con trozos llenos representan el ensayo que se expuso numéricamente en el texto, y la punteada, un segundo experimento, en el que los cobayos se trataron con el mismo suero de caballo, pero con una dosis mayor (0,1 ml.).

Según los datos de O. THOMPSEN, representados en la figura 1.^a, parece que una elevación relativamente pequeña de cantidad de suero de caballo administrada en la única inyección subcutánea con que se prepara por vía activa a los cobayos, retrasa ya apreciablemente el momento en que alcanzan el máximo de sensibilidad; y que, después de recibir cantidades medias o grandes (0,5 a 1,0 ml. de suero de caballo y más), este efecto de inhibición ya es, en todo caso, bas-

tante acusado (1). Por esta sola razón, parece inadmisible relacionar la dosis sensibilizante de un determinado antígeno con el peso de las distintas especies. D. M. BEHNER (1930) pudo sensibilizar cobayos de 200 g. con 0,0002 ml. de suero de caballo, cantidad que existe en las mezclas de toxina-antitoxina utilizadas para la vacuna-

ción activa contra la difteria de niños de 10 kg. de peso. Ahora bien, al reducir BEHNER esta cantidad de suero de caballo a la décima y la centésima parte, para aproximarse a la proporción que existe entre el peso de los niños y el de los cobayos (es decir, a miligramos 0,00002-0,000002) no consigue preparar cobayos de modo activo con una única inyección subcutánea, de modo que en el ensayo desencadenante se produzca choque grave. De ello deduce que la vacunación con la mezcla de toxina-antitoxina que

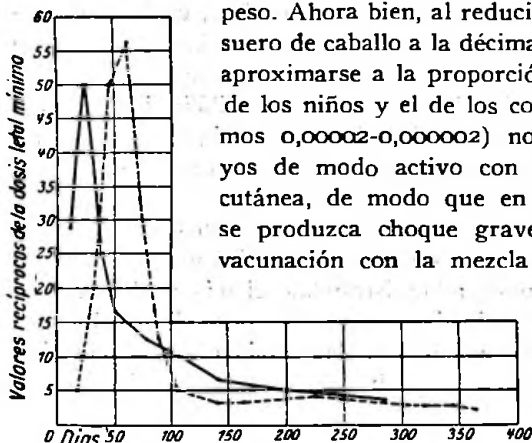


Fig. 1. Dependencia entre la dosis mortal intravenosa de suero de caballo después de una preparación subcutánea por la administración en una sola vez de 0,004 ml. a 0,1 ml. y el tiempo transcurrido desde la preparación.

contienen 0,0002 ml. de suero de caballo no puede tener nunca como consecuencia en el hombre la sensibilización contra el suero de caballo. Es de notar que la publicación de BEHNER pudiera aparecer, ya en 1930, en una conocida revista, y aún es más notable que BR. RATNER (1943) calificará la idea rectora del trabajo como a *nice example of a quantitative relationship*.

La prolongación de la fase preanafiláctica por la administración de cantidades de antígeno que sobrepasen considerablemente al óptimo se contrapone al hecho de que puede observarse el mismo efecto después de una preparación con una sola inyección de mínimas cantidades de

(1) De antemano sigue siendo dudoso que la influencia retardadora de un pequeño exceso de la dosis preparadora óptima sobre la aparición del estado anafiláctico sea de hecho tan grande como parece deducirse de los citados ensayos de O. THOMPSEN. Si, efectivamente, se comprobara el fenómeno, la posición singular del cobayo, además de por lo ínfimo de la dosis preparadora necesaria, se descubriría también en este comportamiento, y parece posible que pudiera establecerse una relación entre ambas propiedades. Es cierto que grandes cantidades de antígeno también actúan en el perro, bien como antagónicas sobre la producción de la reactividad anafiláctica, pero, dosológicamente, no en la medida que THOMPSEN pudo observar en el cobayo.

antígeno (0,001 a 0,00001 de suero de otra especie). Esta observación fué comunicada primeramente por ROSENAU y ANDERSON (1), así como R. DOERR y V. RUSS (1909) y confirmada después repetidas veces. R. DOERR (1939 b, pág. 672) expresó su convencimiento de que este efecto sólo puede explicarse porque con la dosis del antígeno (dentro de un determinado campo dosológico) no sólo se reduce la cantidad de anticuerpos producida, sino también la velocidad con que se originan, explicación que no está de acuerdo con la teoría de la formación del anticuerpo a partir del antígeno. Se debe aceptar, pues, más bien que el anticuerpo se forma en las células donde el antígeno actúa como estímulo específico. Como la producción de anticuerpos en el cobayo puede prolongarse durante meses, de ello se deduce que, en esta especie, una vez puesto en marcha, puede proseguir *autónomamente*, es decir, con independencia del estímulo antigénico, y que su final se produce a consecuencia de condiciones que ya no pueden depender del estímulo, sino de las células estimuladas. DOERR señala en otro lugar que la mayor duración de las consecuencias del estímulo que la del estímulo mismo no es un fenómeno singular, sino que se da en numerosos procesos, por ejemplo, en el estímulo por rayos Roentgen de los tejidos cutáneos o en la provocación experimental del carcinoma por alquitrán. Además debe hacerse notar que el fenómeno de la prolongación del tiempo de incubación también se produce cuando en la preparación se utilizan antígenos de pequeña actividad (de débil acción entimulante sobre las células productoras de anticuerpos), o cuando se utilizan sustancias que, aunque en estado nativo preparen enérgicamente, se han desnaturizado parcialmente por distintos agentes (calor, agentes coaguladores, luz ultravioleta, etc.); como ejemplos pueden aducirse los experimentos de P. UHLENHUTH y HÄNDEL (1909) con aceites, proteínas de insectos, productos de momias, etc.; los de R. DOERR y V. RUSS (1909), efectuados con suero de bovino; y los datos de H. H. DALE y HARTLEY (1916) y de R. DOERR y W. BERGER (1922) acerca de la prolongada incubación después de la preparación con seroalbúmina de caballo.

Si es correcta la suposición de que la producción de anticuerpos puede persistir más tiempo que el estímulo antigénico, debe preguntarse si de este modo no se producirá un fuerte enriquecimiento de anticuerpos en la sangre circulante. Con respecto a este problema

(1) Citado por H. PFEIFFER: *Das Problem der Eincissanaphylaxie*, 1910, página 36.

no se da ninguna indicación en la citada exposición de R. DOERR. Esta laguna se ha colmado por el descubrimiento, bien comprobado, de que los anticuerpos son globulinas modificadas que, como las normales del plasma sanguíneo, se sintetizan a partir de aminoácidos de las proteínas de la alimentación, y que, como ellas, participan en el metabolismo proteico. El anticuerpo, por consiguiente, no se comporta como un producto no sometido al metabolismo, sino que es demolido, y puede afirmarse que la molécula de anticuerpo en el organismo del conejo tiene una vida media de unas cuatro semanas [R. SCHÖNHEIMER, S. RATNER, D. RITTENBERG y M. HEIDELBERGER (1942 a, b), HEIDELBERGER, TREFFERS, SCHÖNHEIMER, RATNER y RITTENBERG (1942)] (1). Por consiguiente, cuando en el organismo de un animal preparado por vía activa los anticuerpos se sostienen durante muchos meses, como puede deducirse que sucede cuando persiste el estado anafiláctico, se llega a la conclusión de que la demolición continua del anticuerpo debe estar compensada por una neoformación autónoma hasta que ésta se interrumpe espontáneamente, lo que en el cobayo sólo se produce—o puede producirse—después de transcurridos tres años de haber sido preparados por vía activa.

Pero la concepción de R. DOERR (1926) del estímulo antigénico, que el mismo autor ha desarrollado en su teoría [R. DOERR (1948)] de la "dinámica de los antígenos proteicos", está aún lastrada por otros dos problemas parciales no definidos. En primer lugar, no se sabe exactamente qué es lo que sucede en el período preanafiláctico. ¿Se trata sólo de que la producción de anticuerpos es muy lenta, o de que se requiere un estímulo antigénico débil actuando durante el tiempo suficiente para que se desarrolle la formación de anticuerpos? Es preciso tener en cuenta que el contenido de los anticuerpos no refleja de ningún modo con fidelidad la existencia o la intensidad del estado anafiláctico. La existencia de anticuerpos en el organismo animal es una condición necesaria, pero no suficiente para la reactividad anafiláctica, y no conocemos otro indicador del complejo de factores determinante (suficiente) para esta capacidad de reacción. En segundo lugar, se ha señalado varias veces que también dosis preparatorias que sobrepasan relativamente poco la óptima prolongan el período preanafiláctico, y cabría preguntarse por qué, en el cobayo, se retrasa la aparición del estado anafiláctico, alejando la dosis preparatoria tanto por encima como por debajo de la óptima. En principio, no goza predicamento la hipótesis de que sólo por una determinada intensidad

(1) Consúltese R. DOERR: *Antikörper*, I Teil, 1947, págs. 54-58.

de estímulo pueda lograrse la consecuencia deseada. Pero mediante tal hipótesis auxiliar, hasta la fecha indemostrable, como aún habremos de ver, no se consigue enfocar más de cerca la profunda relación —enigmática en muchos respectos— que indudablemente existe entre anticuerpos y estado anafiláctico; constituye tan sólo una solución provisional, ya que no facilita una explicación precisa.

En todas las especies animales que pueden prepararse por vía activa, la sensibilidad disminuye después de haber alcanzado su máximo. Sin embargo, las especies difieren entre sí, por una parte, por la duración de la fase transcurrida entre la preparación y el estado de máxima sensibilidad, y, por otra, por la velocidad de la pérdida de sensibilidad y por el tiempo en que el estado de anafilaxia se reduce al límite en que ya no puede descubrirse. Sin duda, la dosis y naturaleza del antígeno utilizado en la preparación pueden influir no sólo en la fase de elevación, sino en la de pérdida del estado anafiláctico.

En el *cobayo*, habitualmente, se tarda tres semanas en poder desencadenar. Cuando se sepa o se suponga que intervienen factores que prolongan el período de incubación, debe dejarse transcurrir de cuatro a seis semanas, excepto cuando se haya efectuado una preparación en varias inyecciones, que se cumple en menos tiempo. La duración del estado anafiláctico en el cobayo es muy considerable; O. THOMSEN (1917) pudo desencadenar un choque agudo letal a los trescientos sesenta y cinco días de haber preparado con una inyección subcutánea de 0,01 ml. de suero de caballo, y mil ciento veintidós días después aún se observaban síntomas ligeros. Sin embargo, esto no es válido para todos los antígenos. La anafilaxia activa para el suero de tortuga no se descubre ya, según NINNI (1912), a los treinta días, y frente a los hemáties de otra especie se extingue entre cuarenta y cinco y sesenta días [M. ZOŁOG (1924)]. En el campo de los anticuerpos que se desencadenan en las infecciones, también tropezamos con las mismas diferencias determinadas por la índole del agente inmunizante. Después de haber pasado el sarampión o la fiebre amarilla, los anticuerpos virulicidas específicos continúan durante toda la vida, y R. DOERR (1947, págs. 45 y siguiente) ha señalado que, en estos casos, debe admitirse el mismo mecanismo que se observa en la anafilaxia activa del cobayo frente al suero equino que se sostiene durante años; a saber, una producción de anticuerpos autónoma que compensa la demolición de las globulinas inmunes en el curso del metabolismo proteico. Los anticuerpos que aparecen en el plasma sanguíneo humano a consecuencia de otras infecciones por virus son menos persistentes y desaparecen de la circulación al poco tiempo. Estas ana-

logías no pueden extrañar, ya que no hacen sino expresar que la anafilaxia es un "fenómeno de inmunidad", entendiendo por esto una producción de anticuerpos condicionada por un estímulo antigénico y desprendiéndose de prejuicios teleológicos.

En el *perro* se alcanza el máximo algo más rápidamente que en el *cobayo*, aproximadamente, entre los días 18 y 21; a partir del día 24 comienza la disminución, y en el curso de siete semanas el 70 por 100 de los perros sensibilizados vuelve a comportarse como los normales [CH. RICHET (1911), R. WEIL (1917 b)]. Excepcionalmente, algunos perros, después de un período mucho más largo, aún siguen reaccionando enérgicamente [véase CH. RICHET (1911, pág. 29)]; este hecho, supuesto que no juegue un papel la diferencia entre los antígenos con que se prepara, sólo puede explicarse por las diferencias individuales en la formación de los anticuerpos, que también pueden estar muy acusadas en otras especies de animales (formación de precipitinas en el conejo, anticuerpos virulicidas después de haber sufrido el dengue).

En las *palomas*, según los datos de J. E. GAHRINGER (1926), a los cuatro días de una única inyección preparadora con una dosis óptima de suero de perro (0,25 ml.) ya se provocan síntomas generales; la sensibilidad sube rápidamente hasta el día 10, alcanza en el 16 el máximo y se reduce de nuevo, para desaparecer entre los sesenta y setenta días (prescindiendo de casos aislados).

Acerca del comportamiento de las *ratas* consúltese página 27.

En *otras especies animales* (conejo, ratón, rana, peces, etc.) calcúlese el intervalo conveniente entre la sensibilización por una sola inyección y el ensayo desencadenante entre catorce y veintiún días (en parte apoyándose, de modo esquemático, en las condiciones estudiadas para el *cobayo*), y se obtienen de este modo resultados satisfactorios. Cuando se prepara por varias inyecciones se dejan transcurrir desde la última inyección sensibilizante otros catorce días.

Debemos señalar en este lugar que los datos acerca del comienzo y fin del estado anafiláctico no pueden fundarse en investigaciones continuadas sobre animales aislados, porque el ensayo desencadenante posee, naturalmente, el carácter de estímulo que, a su vez, puede reducir, elevar o retrasar el estado reaccional. Para fundamentar afirmaciones sobre estas cuestiones sólo pueden aducirse datos razonados estadísticamente; estos datos dan resultados especialmente precisos cuando se trata de una especie animal que reacciona de modo regular (*cobayo*), y sólo se requiera una única inyección preparadora. Si se efectúan varias inyecciones preparadoras separadas por intervalos,

queda indeterminado el comienzo del estado anafiláctico, porque puede caer en el tiempo de preparación; y si la especie animal correspondiente sólo ofrece anafilaxia activa en un cierto tanto por ciento de casos individuales, se debe ensayar un número de animales suficientemente alto, operando siempre en las mismas condiciones, para poder determinar los promedios mínimo y máximo de la duración del estado anafiláctico y las desviaciones típicas de estos valores promedios. Estas consideraciones resultan válidas únicamente para la anafilaxia "general"; la anafilaxia "local" puede comprobarse varias veces en un mismo animal (véase pág. 95).

3. La prueba desencadenante.

La prueba consiste en volver a administrar la sustancia utilizada para la preparación o un antígeno de especificidad serológica semejante (cuando quiera comprobarse el parentesco inmunológico entre ambos: entre el utilizado para preparar y el utilizado para desencadenar). El éxito de la prueba se enjuicia: a) por el comportamiento del animal; b) por el comportamiento de órganos aislados, dejados *in situ*, pero hechos accesibles a la observación, o c) por el comportamiento de órganos aislados (separados del animal), pero mantenidos vivos. Los métodos son distintos en los tres casos.

a) La prueba desencadenante en el animal intacto.

Puede efectuarse para obtener una reacción anafiláctica local o bien general. Como la anafilaxia local se tratará en otro lugar, nos limitaremos en éste a exponer el *desencadenamiento de las reacciones generales*. Estas reacciones generales ofrecen carácter de choque, y la experiencia ha enseñado que el máximo de intensidad se consigue cuando se crea repentinamente en el torrente circulatorio una determinada concentración de antígeno, y que, por el contrario, si se prolonga el período de la administración los síntomas se debilitan. La inyección, por consiguiente, sobrepasa, con mucho, a todas las otras posibilidades de la administración parenteral del antígeno con respecto a su acción desencadenante, y entre los diferentes tipos de inyección se obtienen los mejores resultados por la administración directa a la sangre circulante de la cantidad necesaria de antígeno.

La inyección del antígeno en la sangre circulante puede efectuarse en forma de inyecciones *intravenosas*, *intraarteriales* (intracarótidas) o *intracardiacas*. Las más sencillas son las inyecciones intravenosas,

que pueden efectuarse por vía percutánea en una vena que se observe a simple vista a través de la piel (venas de la oreja del conejo, vena que va a lo largo de la oreja del perro, venas de la cola del ratón, venas de las alas de las aves), o en una vena puesta al descubierto por un corte de la piel (vena yugular o vena de la pata posterior del cobayo, vena abdominal de la rana). La técnica se domina actualmente por cualquier laboranta diplomada, de modo que parecen superfluas descripciones detalladas que pueden encontrarse en R. DOERR (1913), H. PFEIFFER (1933) o E. FRIEDBERGER (1911). No obstante, R. DOERR (1929 b, página 674) ha llamado la atención sobre dos puntos importantes.

En primer lugar, el *volumen de la inyección* debe convenir al tamaño de la especie animal utilizada de modo que en los animales de experimentación pequeños debe ser lo más pequeño posible y además mantenerse constante a lo largo de una serie de pruebas desencadenantes que se comparen entre sí. H. TASAWA (1913) sensibilizó cobayos del mismo peso cada uno con 0,02 ml. de suero de carnero; al día veintiuno la dosis desencadenante mortal, por vía intravenosa, es de 0,025 ml. de suero cuando esta cantidad se diluye hasta completar 1,0 ml., o, por el contrario, se eleva a 0,09 del suero cuando se inyectan 4,0 ml. Esta observación, según E. FRIEDBERGER y S. MITA (1911), puede explicarse de varios modos; por ejemplo, por la mayor lentitud de la inyección en el caso del mayor volumen de líquido o por el efecto antagónico que el NaCl contenido en el líquido de dilución ejerza en el choque. Las consecuencias para la técnica de la prueba desencadenante son, sin embargo, independientes del mecanismo del fenómeno, y se reducen a que los animales de investigación pequeños deben recibir volúmenes cortos y siempre iguales del líquido que se inyecta.

En segundo lugar, la mínima cantidad de antígeno que, en condiciones determinadas, resulta activa se denomina *dosis desencadenante mínima*, o *dosis mínima mortal*, en el caso de que la muerte resulte como consecuencia del choque; con los adjetivos adicionales "intravenosa", "intracerebral", "intraperitoneal" se suele calificar las dosis mínimas mortales, según el modo de efectuar la inyección con que se obtuvo el valor determinado. Por ejemplo, se dice que para el cobayo sumamente sensibilizado la dosis mínima mortal intravenosa se reduce a 0,005 ml. de suero de caballo, o a 0,000001 g. de ovalbúmina cristalizada. Este modo de expresarse encubre, sin embargo, el hecho de que la cantidad de antígeno inyectada sólo actúa por la creación rápida de una concentración determinada de antígeno en la sangre del animal de experimentación, y despierta la impresión de

que el antígeno fuera "tóxico" para el animal de experimentación sensibilizado. De hecho, muchos autores sustituyen la expresión dosis mínima desencadenante por "dosis mínima tóxica", y E. FRIEDBERGER va aún más lejos al introducir la referencia de la dosis del antígeno reinyectado al peso del animal en kilogramos, cálculo habitual en farmacología experimental cuando desean titularse sustancias tóxicas; este procedimiento ha sido considerado por DOERR (1929 b, página 675) con pleno derecho como "muy característico de la oscuridad de conceptos dominante" e inadmisible por varias razones. Efectivamente, de las pruebas, antes citadas, de H. TASAWA y de las observaciones de otros autores se deduce que la dosis mínima mortal, con completa independencia del peso del cobayo, puede ofrecer valores muy distintos, según que el antígeno se inyecte en disoluciones más o menos concentradas o según que la inyección se efectúe rápidamente o con lentitud.

En el cobayo, choques agudos que terminen en muerte pueden también desencadenarse por una inyección *intracerebral* o *subdural* del antígeno; en el perro y en el conejo estos métodos de reinyección dan resultado negativo porque, como opinó R. DOERR (1929 b), sólo en cobayos sumamente sensibilizados es posible incorporar por esta vía las cantidades de antígeno reequeridas. Considerando la inexactitud y lo embarazoso de este método, se ha cesado de aplicar incluso en el cobayo, y solamente A. BESREDKA lo ha empleado con gran frecuencia, porque en la actividad de la inyección intracerebral esperaba encontrar la clave para la comprensión del mecanismo anafiláctico [A. BESREDKA (1911, 1927 a, b), BESREDKA y E. STEINHARDT (1907), BESREDKA y BRONFENBRENNER (1911)]. BESREDKA sitúa el lugar de la reacción anafiláctica en el sistema nervioso central y la atribuye a una brusca desensibilización de partes importantes para la vida del encéfalo, afirmación que apoyaba, principalmente, en que las dosis desencadenantes mínimas mortales en la prueba intracerebral son poco mayores que en la intravenosa [BESREDKA y BRONFENBRENNER (1911), E. FRIEDBERGER (1911)]. Sin embargo, A. SCHWARZMANN (1930-31), bajo la dirección de DOERR, pudo demostrar que utilizando como antígeno suero equino se necesita una dosis cuatro veces mayor cuando se desencadena el choque agudo letal por vía intracerebral que cuando se desencadena por vía intravenosa, y que el desencadenamiento del choque por la inyección desencadenante intracerebral no parte del cerebro, sino de la sangre. SCHWARZMANN demostró que el antígeno inyectado por vía cerebral, tanto en el cobayo normal como en el sensibilizado, pasa rápida-

mente y en gran cantidad a la sangre, en la que puede demostrarse por la reacción de precipitinas y (como antígeno sensibilizante) por el experimento anafiláctico. Ante todo, tanto si es consecuencia de una inyección desencadenante cerebral como si lo es de una inyección intravenosa, el choque se produce siempre por asfixia, por espasmo bronquial; por consiguiente, en ambos casos el "órgano del choque" es el pulmón. La ventaja muy marcada que ofrece la inyección intracerebral sobre la subcutánea o la intraperitoneal deben atribuirse a que las sustancias inyectadas en el líquido céfalorraquídeo o en el cerebro llegan más rápidamente a la sangre en la cantidad necesaria que a partir de la zona subcutánea o de la cavidad peritoneal; lo que pudo confirmar en otros experimentos efectuados con toxina tetánica o histamina el mismo SCHWARZMANN. Antes de SCHWARZMANN, ya habían observado W. G. SCHMIDT y AD. STÄHELIN (1929) que la dosis histamínica mortal por vía subdural para el cobayo es entre dos y tres veces mayor que la dosis letal intravenosa, y que la muerte, en ambos casos, se produce por inmovilización de los pulmones estando llenos de aire. Todo lo más puede opinarse que, en el proceso patológico, si la inyección desencadenante es intracerebral, participe, aunque no de modo esencial, una reacción local del cerebro. N. KOPELOFF, L. M. DAVIDOFF y L. M. KOPELOFF (1936), utilizando monos Rhesus sensibilizados, a los que inyectaron en el cerebro albúmina de huevo como antígeno, pudieron observar reacciones locales en forma de focos hemorrágicos y en general necróticos en el centro: pero el efecto de estos focos se traduce en fenómenos nerviosos (parálisis de la mitad del cuerpo del lado contrario) y no como factor que determine choque. En el cobayo nunca se han observado tales síntomas hemipléjicos, y el efecto anatómico de la inyección antigenica cerebral, considerado cuantitativamente, no pasaba de ser el que cabía esperar del traumatismo por la inyección y de la brevedad del tiempo transcurrido hasta la muerte; la aparición de la anafilaxia local también exige varias inyecciones preparatorias, mientras que el choque se desencadena por una sola inyección cerebral de una mínima cantidad de antígeno.

Considerando que el proceso que conduce a la muerte por choque activo en el cobayo se produce en los pulmones, más concretamente en la musculatura lisa de las ramificaciones del árbol bronquial, podría *a priori* pensarse que la administración intratraqueal del antígeno, y especialmente las inhalaciones de antígeno nebulizado o pulverizado, también habría de desencadenar reacciones en los cobayos sensibilizados. Efectivamente, B. BUSSON (1911), y a continuación otros auto-

res, como S. ISHIOKA (1912), H. SEWALL (1914), F. ARLOING y L. LANGERON (1923), B. BUSSON y OGATA (1924), H. L. ALEXANDER, W. G. BECKE y J. A. HOLMES (1926), comunicaron resultados positivos. Ahora bien, para conseguir choques intensos deben elegirse, como subrayan ALEXANDER y colaboradores, cobayos muy sensibilizados y antígenos de elevada actividad; es decir, condiciones bajo las cuales se reduce al mínimo la dosis antigénica letal cuando se administra por vía sanguínea; incluso en estos casos hay que contar siempre con un considerable tanto por ciento de resultados negativos, quizás porque no siempre penetra suficiente cantidad de antígeno en las vías respiratorias profundas donde la absorción es más fácil. Por estos datos se recibe la impresión de que el antígeno inhalado no actúa a través de la mucosa bronquial sobre la musculatura lisa de los bronquios, sino que antes debe ser captado por la sangre, de modo que, en este caso, tiene lugar un mecanismo análogo al que descubrió SWARZMANN en las inyecciones desencadenantes intracerebrales. El hecho de que los cobayos muertos de choque a consecuencia de la inhalación de un antígeno ofrezcan, en el examen anatómico, el cuadro de una asfixia por espasmo bronquial [B. KALLOS y W. PAGEL (1937)], evidentemente no contradice la opinión de que el espasmo bronquial se produce por antígeno absorbido, es decir, procedente de la sangre, y no por mero contacto del antígeno con la mucosa bronquial.

La inhalación del antígeno, además de por los autores antes citados, ha sido muy utilizado por otros investigadores; recordemos también a H. SEWALL y C. POWELL (1916), B. RATNER, H. C. JACKSON y H. L. GRUEHL (1925, 1927), B. RATNER y H. L. GRUEHL (1929), P. MANTEUFEL y R. PREUNER (1933), P. KALLOS y L. KALLOS-DEFFNER (1937, 1942), C. PRAUSNITZ (1936), L. J. COURTRIGHT, S. R. HURWITZ y A. B. COURTRIGHT (1942) y E. URBACH, G. JAGGARD y D. W. CRISMAN (1947). A dos propósitos se debe la elección de este método. En primer lugar, demostrar que por inhalaciones de antígeno en circunstancias naturales podrían producirse "sensibilizaciones"; este efecto se ha conseguido en el cobayo con sustancias muy diversas (ovalbúmina, suero de otra especie, polen vegetal, polvo de algodón, etc.), y tanto con sustancias líquidas (nebulizadas), como secas (pulverizadas), y por ello se ha supuesto que el hombre se comportaría del mismo modo a este respecto (a pesar de la tendencia bastante general, a trazar una acusada línea divisoria entre la anafilaxia experimental de los pequeños animales de laboratorio y la alergia humana aparecida en circunstancias naturales). En segundo lugar, se pretende, por estos experimentos, llevar a la misma línea las reaccio-

nes desencadenadas por inhalación de un antígeno en cobayos sensibilizados y los ataques de asma en el hombre. Ahora bien, como los cobayos sensibilizados que mueren por asfixia a consecuencia de una inhalación de antígeno perecen por un espasmo bronquial [P. KALLOS y W. PAGEL (1937)], para que valiera la analogía, los accesos de asma habrían de estar también provocados por un espasmo de los músculos lisos de los bronquios. Y esto, como R. DOERR (1946 a) ha expuesto, no es lo que sucede.

Las inyecciones desencadenantes *intrapéritoneales* o *subcutáneas* pueden también dar origen a fenómenos generales, pero que siguen un curso débil o prolongado que sólo conducen a la muerte—cuando lo hacen—al cabo de media a dos horas. Acerca del choque agudo letal a consecuencia de una inyección desencadenante de cantidades relativamente pequeñas de suero de caballo (0,2 a 2,0 ml.), informaron R. DOERR y S. SEIDENBERG (1930); pero estos autores sólo obtuvieron este efecto en cobayos anafilácticos por herencia, y los síntomas en estos animales no se produjeron inmediatamente después de la inyección desencadenante, sino después de un período de latencia de quince a veinticinco minutos, y por ello se entendieron como acciones por el suero absorbido del tejido subcutáneo. Por lo demás, las dosis mínimas que requiere el choque son demasiado grandes, incluso utilizando cobayos muy sensibilizados y antígenos muy activos: de 12 a 20 ml. de suero de caballo por vía subcutánea [J. H. LEWIS (1908, 1921)], o de 4 a 6 ml. del mismo antígeno por vía intrapéritoneal [R. OTTO (1907), H. PFEIFFER y S. MITA (1910); O. THOMSEN (1909 a, b), M. J. ROSENAU y J. F. ANDERSON (1909), y otros]. Sin embargo, la dosis mínima mortal determinada por G. H. WELLS (1909) para la ovalbúmina cristalizada no es sino de 0,0005 g., lo que probablemente se deba a la más fácil absorción de esta proteína a partir del peritoneo. Pues, como señala DOERR (1929 b), puede afirmarse con seguridad que en el desencadenamiento de los síntomas de choque sólo participan aquellas cantidades de antígeno que llegan a la sangre con suficiente rapidez; así se explica la observación de J. H. LEWIS de que la inoculación de grandes volúmenes de líquido a presión elevada o la aplicación de masaje al lugar de la inyección, exaltan la actividad de las inyecciones desencadenantes subcutáneas. Sólo puede *elegirse* la inyección desencadenante intrapéritoneal en el cobayo, y aun en este animal únicamente cuando resulte imposible administrar por vía intravenosa la sustancia empleada como antígeno porque actúe dañando la sangre (por hemaglutinación, hemolización o coagulación); por estas razones, G. H. WELLS y OSBORNE (1911) la

utilizaron ventajosamente en sus experimentos anafilácticos con fitoproteínas. Sin embargo, en muchos casos esta "toxicidad primaria del antígeno" puede vencerse por métodos sencillos (calefacción a 56°-60°; conservación durante largo tiempo) sin reducir la capacidad de desencadenar el choque, y de este modo el material desintoxicado puede, sin más, inyectarse directamente en sangre. Así procedieron R. DOERR y H. RAUBITSCHHECK (1908) en sus ensayos con el suero de anguila, muy venenoso en estado fresco, y este es también el medio utilizado al trabajar con sueros de distintos mamíferos, extractos frescos de órganos, sangre fresca desfibrinada [J. MOLDOVAN (1910)]. Sin embargo, deben utilizarse suficientes testigos para convencerse de que la desintoxicación es efectiva; es decir, que la sustancia carece ya de efecto, aunque se administre a un cobayo normal a dosis más altas que las usadas en la prueba principal anafiláctica.

Los síntomas generales clínicos pueden ofrecer todos los grados de intensidad, desde una incomodidad pasajera hasta el choque gravísimo mortal. Para hacer compatible lo anterior con la posibilidad de dar respuestas a las preguntas planteadas hay que elegir un máximo de la acción como límite convencional. Para el cobayo y la dosis desencadenante intravenosa R. DOERR y V. RUSS (1909 a) propusieron el choque agudo que conduce a la muerte entre tres y diez minutos, como criterio para el resultado de la prueba, y así ha sido aceptado por la mayoría de los experimentadores. Sin embargo, si se desean recoger las reacciones de carácter más débil—en el cobayo—, o si se experimenta en animales que no mueren, o no mueren habitualmente, de choque, es necesario limitarse a otras manifestaciones clínicas de menor intensidad o utilizar otros síntomas de la reacción anafiláctica, como la reducción de la presión arterial, la caída de la temperatura, la reducción o cesación completa de la coagulabilidad de la sangre, modificaciones de la fórmula citológica sanguínea, etc.; pero al utilizar estos criterios se introducen numerosas causas de error, tanto objetivas como subjetivas. Ante todo el autor pone en guardia contra el empleo del descenso de temperatura corporal como índice de la intensidad de la reacción general, en especial en el cobayo, cuya termolabilidad debería ser conocida de todo investigador que haya efectuado determinaciones de temperatura, en esta especie, con un fin cualquiera; afortunadamente, se ha prescindido completamente de este método para el que llegaron a establecerse fórmulas matemáticas especiales [H. PFEIFFER (1909, 1933), H. PFEIFFER y F. MITA (1910)]. Por el contrario, hasta la fecha, en muchos trabajos, los grados de intensidad de la reacción general se caracterizan por expre-

siones generales como débil, benigno, moderado, fuerte o muy fuerte, sin añadir lo que debe entenderse por ellas, de modo que hay que prestar confianza y crédito al criterio y a la preparación del que efectúa la prueba.

No puede darse ningún esquema apropiado para la medida de la cantidad de antígeno conveniente para ser utilizada en las inyecciones desencadenantes intravenosas, debido a la pluralidad de los factores determinantes. En los experimentos anafilácticos en que se administra suero de caballo a cobayos sensibilizados con el antígeno, se aplican de 0,5 a 1,0 ml. como dosis desencadenante grande, de 0,2 a 0,5 ml. como dosis media y de 0,005 a 0,2 ml. como dosis pequeña. Como inyecciones desencadenantes, en perros se utiliza de 5 a 10 ml.; en el conejo, de 2 a 5 ml.; en el gato y en el manicú, aproximadamente igual; en el ratón, de 0,2 a 0,5 ml.; en la paloma, 0,5 a 1,0 ml.; en las gallinas, de 1 a 2 ml.; en la rana, de 0,1 a 0,5 ml., siempre de suero de caballo, y cantidades iguales de sueros extraños de otra procedencia. Para otros antígenos y otras especies de inyección desencadenante pueden buscarse las cantidades convenientes en los trabajos especiales o establecer las dosis activas por ensayos propios previos, lo que, teniendo en cuenta la extensión de la literatura especial, puede ser más sencillo y también más correcto, cuando no se trate de sustancias químicamente puras cuidadosamente investigadas.

b) Ensayo en órganos determinados, dejados "in situ":

La suposición previa es que el órgano experimenta en el choque una modificación visible o fácilmente apreciable.

Ejemplos:

a) EL HÍGADO DE PERROS SENSIBILIZADOS.—El hígado se pone al descubierto y se ligan una cánula abductora a la vena porta y otra de salida a la vena cava inferior; se desligan la arteria hepática y la vena cava superior, y se ligan entre sí. Como líquido de perfusión puede utilizarse sangre normal de perro o disolución de RINGER-LOCKE a 38°; la presión de perfusión debe ser de 10 a 15 mm. de Hg, que es la presión normal en la vena porta del perro. La adición del antígeno desencadenante del choque al líquido de perfusión provoca la inflamación y cianosis del hígado, así como una reducción muy fuerte de la cantidad de líquido circulante; se vuelve incoagulable la sangre normal de perro normal que se haga circular [R. NOLF (1910), R. WEIL (1917 b), R. WEIL y C. EGGLESTON (1917), W. H. MANWARRING, R. H. CHILCOTE y V. M. HOSEPIAN (1923) y otros].

β) LOS PULMONES DE COBAYOS, PERROS Y CONEJOS SENSIBILIZADOS.—W. H. MANWARING y W. H. BOYD (1923) recomiendan para los *perros* ligar la cánula de entrada en la vena cava superior y las de salida en el extremo de la aurícula izquierda. Los pulmones se insuflan hasta la posición media respiratoria, y entonces se pinza la tráquea. Presión de perfusión, 25 mm. de Hg. La adición de antígeno al líquido de perfusión reduce, a los tres minutos, la cantidad de líquido circulante a la cuarta parte de su volumen inicial. A los cinco minutos los pulmones se hacen edematosos y no se colapsan cuando se separa la pinza de la tráquea.

Para efectuar el ensayo en pulmones de *cobayo* dejados *in situ*, según H. H. DALE (1913) y MANWARING e Y. KUSAMA (1917), se sitúa la cánula de entrada en la arteria pulmonar, y la de salida en una hendidura practicada en el ventrículo izquierdo. Se sustituye la respiración natural por la artificial. Después de añadir el antígeno al líquido circulante, no disminuye (o sólo lo hace en pequeño grado) la circulación que sale de las venas pulmonares, al contrario de lo que sucede en los pulmones de perro (MANWARING y KUSAMA); por el contrario, los pulmones se hinchan, se llenan de aire y pronto quedan rígidos (DALE, MANWARING y KUSAMA).

P. NOLF y M. ADANT (1946) han descrito detenidamente una variante de la técnica operatoria expuesta. Lo principal del procedimiento consiste en que, en primer lugar, se ligan por bajo ambas venas yugulares del *cobayo* para impedir que, al practicar seguidamente los cortes en estos vasos, se aspire aire y se produzcan embolias en los pulmones. Después se seccionan las yugulares por encima de los ligamentos y, simultáneamente, las carótidas y, a la vez, los nervios del vago (a la altura del cuello); después de abrir la cavidad abdominal, se completa la sangría, seccionando la aorta abdominal. Se practica la respiración artificial mediante una bomba descrita por STARLING con auxilio de una cánula ligada a la tráquea, y se registran gráficamente los movimientos de los pulmones (véase luego). Por una hendidura practicada en la cara anterior del ventrículo derecho se introduce la cánula aferente en la arteria pulmonar; la cánula que da salida de los pulmones al líquido de perfusión se adapta a la aurícula izquierda y a la válvula mitral. Una vez fijadas estas cánulas se separa totalmente el pulmón del cuerpo del animal y se le lleva a un tubo pletismográfico, que está en combinación con una cápsula de MAREY. Como líquido de perfusión se utiliza disolución de Tyrode, a la que se añade el 5 por 100 de goma arábiga (con el fin de evitar edemas); como la mezcla posee reacción ácida, se establece en pH 7.2 a 7.3.

mediante disolución de carbonato sódico. Cuando se añade el antígeno al líquido de perfusión, en el registro pletismográfico del volumen pulmonar se aprecia una caída de la línea limitante superior de la curva y una subida — algo menor — de la línea inferior hasta que, finalmente, el curso ulterior de la curva manifiesta la rigidez de los pulmones paralizados. Si se compara este método con el anterior, hay que decir que el registro pletismográfico de la rigidez pulmonar en estado de hinchazón por aire constituye, indudablemente, una complicación con respecto a la observación de dicho carácter a simple vista. NOLF y ADANT señalan, por otra parte, que sólo se obtienen curvas correctas si se trabaja estableciendo las condiciones óptimas respecto al número de insuflaciones por minuto, a la presión bajo la que se efectúan las insuflaciones, y a la duración de la expiración. La técnica de NOLF y ADANT no se hubiera descrito aquí con relativo detenimiento si con su ayuda no se hubieran obtenido resultados de importancia teórica, a los que habremos de referirnos en el capítulo próximo.

γ) EL ÚTERO Y EL INTESTINO DE COBAYOS SENSIBILIZADOS.—Según NOLF y ADANT (1946), los cobayos sensibilizados se matan seccionándoles las carótidas; se les abre rápidamente el tórax, se separan el corazón y los pulmones y se fija, por encima del diafragma, una cánula aferente a la aorta descendente y, justo por encima del diafragma, otra eferente a la vena cava inferior. Inmediatamente se corta la mitad superior del cuerpo unos centímetros por encima del diafragma, y la parte inferior se sumerge en disolución de Tyrode, mantenida ácida, después de haber hecho previamente las operaciones siguientes: a) dos segmentos de intestino (del íleo y del yeyuno), cada uno de 5 mm. de longitud, se cierran por dobles ligaduras, y el intestino se secciona entre las ligaduras; en cada uno de los segmentos aislados se fija un manómetro cargado con parafina que registre la presión interior del intestino; b) cada uno de los cuernos del útero se empalma con un miógrafo de modo que se registren las contracciones de los cuernos en el tambor del aparato. Inmediatamente se perfunde, rítmicamente, la disolución de Tyrode con goma, durante veinte a treinta minutos, para separar la sangre de los vasos. Se añade entonces el antígeno al líquido de perfusión y se observa que los cuernos del útero se contraen enérgicamente mientras que el intestino no lo hace de modo apreciable; debe observarse que en los experimentos efectuados mediante esta técnica de NOLF y ADANT se utilizaron hematíes de otra especie como antígeno sensibilizante y desencadenante del choque.

8) LA VEJIGA URINARIA DE PERROS Y COBAYOS SENSIBILIZADOS.—La vejiga se llena con disolución de NaCl templada, y se mide la presión intravesicular por un manómetro de Hg; cuando se inyecta al animal el antígeno, a consecuencia de la contracción de la musculatura lisa de la vejiga, se eleva la presión, en el cobayo, a 35 mm. de Hg, en el transcurso de 1 1/3 minutos, y en el perro, a 50 mm. de Hg, en el transcurso de 2 1/2 minutos. En el conejo esta reacción no se produce [MANWARING, HOSEPIAN, ENRIGHT y PORTER (1925) y MANWARING y B. H. MARINO (1927)].

e) EL BUCHE DE PALOMAS SENSIBILIZADAS.—En el buche evacuado por ayuno se introduce desde fuera una vejiga de pescado que se hincha con aire. La inyección del antígeno ocasiona una contracción de la musculatura estriada, es decir, una comprensión de la vejiga de pescado que puede registrarse gráficamente en un quimógrafo. [P. J. HANZLIK y A. B. STOCKTON (1927 a)].

c) Los ensayos en órganos aislados, conservados vivientes.

Muchos de los métodos recogidos bajo el epígrafe b) pueden modificarse también de modo que los órganos primero se laven de sangre lo mejor posible por perfusión *in situ* e inmediatamente después se separen completamente del cuerpo (se seccionen de él); en condiciones apropiadas puede observarse cómo se comporta el órgano aislado cuando por sus vasos se hace circular un líquido que contiene antígeno. Estos experimentos fueron aplicados con éxito positivo al hígado de perros sensibilizados (observándose el aumento de volumen y peso del órgano, reducción de la circulación del líquido de perfusión). Para trabajar con pulmones de cobayo mantenidos separados del cuerpo en baño de agua, MANWARING y KUSAMA (1917) idearon un aparato especial (en la comunicación se da un dibujo de él), mediante el cual combinan la respiración artificial con la perfusión del circuito pulmonar de modo que se produzca la característica hinchazón del pulmón; el mismo fin se alcanza con el método de P. NOLF y ADANT descrito en la pág. 47, quienes ensayaron igualmente la producción de la hinchazón pulmonar en el órgano aislado; pero para observar las perturbaciones de la ventilación pulmonar producidas por la constricción de los bronquios aplicaron un método especial (el registro pletismográfico del volumen pulmonar). Sin embargo, este método, igual que otros estudiados bajo el epígrafe b), sirve para el estudio de los fenómenos de choque y de su mecanismo fisiopatológico; como "ensayos desencadenantes" resultan demasiado engorrosos, espe-

cialmente cuando haya que efectuar gran número de investigaciones en breve tiempo. En cambio, con fines de diagnóstico, se emplea bastante la técnica introducida por W. H. SCHULTZ (1910 a, b; 1912 a, b) y perfeccionada por H. H. DALE (1913) que utiliza como objeto de estudio tiras, que se mantienen vivientes, de un órgano, rico en fibras de musculatura lisa. Este método, habitualmente denominado de SCHULTZ-DALE, ha alcanzado, por razones prácticas y aún más teóricas, una gran difusión.

El ensayo de SCHULTZ-DALE.

Como órgano de ensayo suelen utilizarse cuernos de útero de hembras vírgenes de cobayos sensibilizadas de modo específico [H. H. DALE] o segmentos de intestino de animales de esta especie [W. H. SCHULTZ, H. H. DALE, E. FRIEDBERGER y KUMAGAI (1914), R. MASSINI (1916), KENDALL y VARNEY (1927) y otros]. Pero no se aplica el antígeno por los vasos del tejido que se ensaya, sino que, simplemente, se suspende el tejido en un líquido templado (disolución de Locke o de Tyrode), por el que se hace burbujear oxígeno, y a este líquido se añade el antígeno en la concentración conveniente. Se registran gráficamente las contracciones musculares desencadenadas por el contacto del antígeno. Los detalles del método se describieron por H. H. DALE y P. P. LAIDLAW (1912), por M. GUGGENHEIM y W. LÖFFLER (1916), M. WALZER y E. GROVE (1925), A. J. KENDALL y PH. VARNEY (1927). En la figura 2.^a se representa un aparato construido en Basilea por la casa *James Jaquet* y utilizado por GUGGENHEIM y LÖFFLER especialmente para el ensayo con segmentos de intestino. La operación denominada "lavado", es decir, la sustitución del líquido que contiene una sustancia por disolución nueva de Tyrode o de Locke, para ensayar otra sustancia con el mismo segmento de intestino, resulta en este aparato bastante engorrosa. Es cierto que GUGGENHEIM y LÖFFLER señalan que puede aplicarse todo el intestino delgado desde el duodeno al ciego, y que pueden compararse, simultáneamente, tres segmentos distintos del mismo cobayo con tres sustancias distintas, con lo que el lavado resulta superfluo. Este modo de proceder cuenta, sin embargo, con que todos los trozos de intestino delgado de un cobayo sensibilizado reaccionen con igual intensidad ante la misma cantidad de antígeno. Pero esto, según D. H. CAMPBELL y G. E. MCCASLAND (1944) y A. H. KEMPF y S. M. FEINBERG (1948), no es lo que sucede, sino que, más bien, los distintos trozos de intestino de un mismo animal manifiestan distinta capacidad reac-

cional cuantitativamente hablando; KEMPF y FEINBERG llegaron incluso a observar que uno o dos segmentos de un intestino de cobayo no se contraen al contacto de un antígeno, mientras que otros se comportan como relativamente capaces de reaccionar.

Cuando el útero es el objeto del ensayo con el órgano de un mismo animal y con la misma sustancia, sólo pueden efectuarse simultáneamente dos curvas, a saber: una con cada uno de los cuernos del órgano, lo que también permite la técnica de NOLF y ADANT (véase página 47). Habitualmente, sólo se efectúa el ensayo desencadenante con un cuerno del útero, admitiéndose, implícitamente, que coincide, en cuanto a su capacidad de reacción específica, con el otro. En el cuerno de útero el "lavado" es siempre necesario, porque siempre debe demostrarse, en primer lugar, que las contracciones desencadenadas son específicas (es decir, que una sustancia distinta de las utilizadas para sensibilizar el animal no posee ninguna actividad) y, en segundo lugar, caso de que el cuerno de útero resulte también inactivo para el antígeno, que conserva su capacidad de contracción, para lo que suele utilizarse histamina en una concentración adecuada. Por este motivo los nuevos aparatos están provistos de dispositivos que simplifican los múltiples lavados. La figura 3.^a representa uno de estos aparatos, puesto a punto en el Instituto de Higiene de la Universidad de Basilea, cuyo cómodo

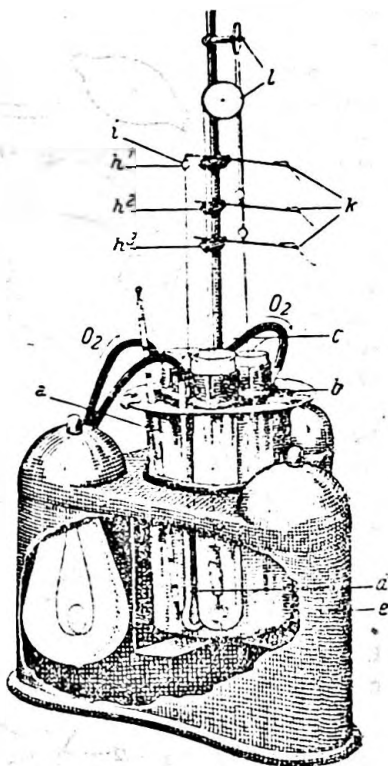


Fig. 2. Explicación: en un vaso de precipitados de un litro de capacidad (a) se sumergen, a través de una tapa de metal con los convenientes orificios (b), dos probetas anchas (c) de 100 ml. de capacidad, en cuyo fondo se sueldan un gancho de vidrio para fijar las tiras de intestino y un tubo (d) para la entrada de oxígeno. El baño de agua descansa en un banquillo de chapa de cobre (e), que también soporta tres bombillas eléctricas, con las que se mantiene constante una temperatura de 38°. Una de las tiras de intestino se fija, directamente, con una hebra de seda provista de una pequeña pinza de acero (i), a una palanca (h¹); el empalme de las otras dos (h² y h³) se efectúa a las poleas (l) que se mueven muy fácilmente sobre cojinetes de bolas, de modo que los movimientos de los tres trozos de intestino se marcan en un mismo plano por las agujas inscriptoras (k) [fotocopia de M. GUGGENHEIM y W. LÖFFLER (1916, página 311)].

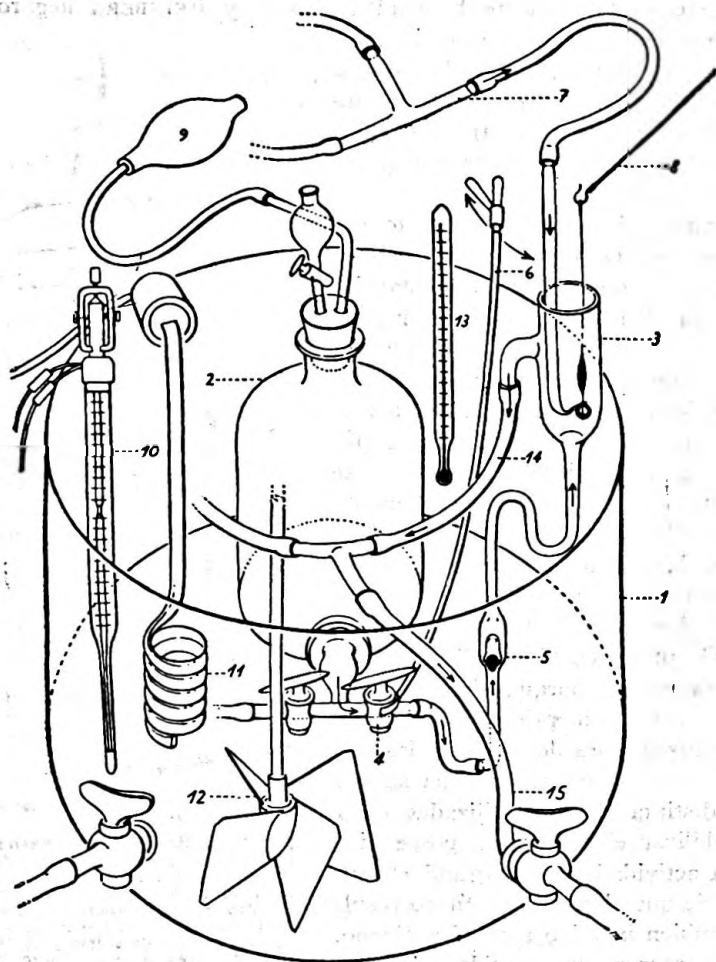


Fig. 3. En un depósito de aluminio (1) lleno de agua se encuentra un frasco lleno de disolución de Tyrode (2). Mediante un dispositivo eléctrico de calefacción (11) se temple, simultáneamente, el agua del depósito y la disolución de Tyrode del frasco, que mediante un regulador (10) y un dispositivo de agitación (12), se mantienen a una temperatura constante, lo que puede comprobarse continuamente mediante un termómetro (13). El órgano que va a ensayarse (cuerno de útero, tiras de intestino) se encuentra en un depósito lleno con disolución de Tyrode templada (3) y se fija por un lado a un tubito de vidrio, de forma conveniente, por el que se hace conducir oxígeno (tubo 7) y por otro lado a una palanca ocriptora (8). Cuando se desee cambiar el líquido en que está sumergido el órgano, se abre la llave (4) mediante un cable de acero (6) y luego se envía disolución de Tyrode nueva, por la compresión de la pera de goma (9), desde el frasco donde se almacena hasta el depósito (3). La conducción designada con los números 14 y 15 permite la salida del líquido de lavado. La válvula (5) consiste en un cuerpo de vidrio lleno de Hg e impide que, cuando se cierra la llave (4), refluya el líquido usado en el depósito (3). En el modelo dibujado existen dos vasos de ensayo, de los cuales, para no complicar el dibujo, no se ha representado más que uno (3).

manejo se ha comprobado en numerosas investigaciones (1). El cambio de líquido en los vasos de vidrio donde está suspendido el objeto del ensayo se consigue desde el exterior, mediante una pera de goma cuya compresión permite el paso desde el frasco de depósito, donde está contenida la disolución de Tyrode, al vaso donde se encuentra el objeto del ensayo. Para conseguir la comunicación entre el frasco donde está almacenada la disolución de Tyrode limpia y el vaso donde se efectúa el ensayo, hay que abrir una llave, lo que puede hacerse desde fuera mediante un cable de acero. Los trozos de órgano objeto del ensayo, una vez montados, no requieren volver a ser tocados por el experimentador ni estar sometidos a oscilaciones de temperatura, ya que el líquido de lavado del frasco de depósito se encuentra en el mismo baño de agua que los vasos de ensayo, y posee, por consiguiente, la misma temperatura que el líquido que haya que renovar. En las restantes particularidades pueden deducirse de la figura 3.^a y de la explicación al pie de ella.

Cuando se añade al baño en el que se encuentra el cuerno del útero de un cobayo preparado por vía activa, antígeno en concentración suficiente, se contrae el cuerno, y este movimiento puede registrarse, en función del tiempo, en un tambor rotatorio. Del volumen del baño, que debe ser conocido, y del volumen de la sustancia desencadenante que se añade (en disolución) se calcula la concentración de esta sustancia, capaz de actuar sobre el músculo liso. Sin embargo, esto no es sino un expediente condicionado por modo de efectuar el experimento, pues el mismo H. H. DALE (1913) ha hecho notar en una de sus primeras publicaciones (*The anaphylactic reaction of plain muscle in the guinea-pig*) que la disolución antigénica debe añadirse al baño en un punto alejado del órgano, y que tarda algún tiempo hasta ponerse en contacto con el cuerno del útero (por lo demás, en una concentración no determinable directamente), y, en segundo lugar, que la musculatura lisa del cuerno del útero está cubierta por el peritoneo y por tejido conjuntivo. A pesar de todo, el músculo ya se contrae a los diez segundos de haberse añadido el antígeno al baño. A. J. KENDALL y PH. L. VARNEY (1927) utilizan, como objeto de la investigación, el intestino delgado de cobayos sensibilizados, y añaden con un aparato auxiliar especial (descrito en el trabajo original) la disolución antigénica, bien sobre la superficie exterior peritoneal de

(1) El autor está informado de que para la construcción de este aparato se ha aprovechado la experiencia obtenida con otros modelos análogos, utilizados en laboratorios de Basilea.

la pared del intestino, o sobre su superficie interna cubierta por la mucosa; en el primer caso, la contracción de la musculatura del intestino se produce a los diez segundos y alcanza su máximo con la mayor velocidad posible para la musculatura lisa; en el segundo caso trans-

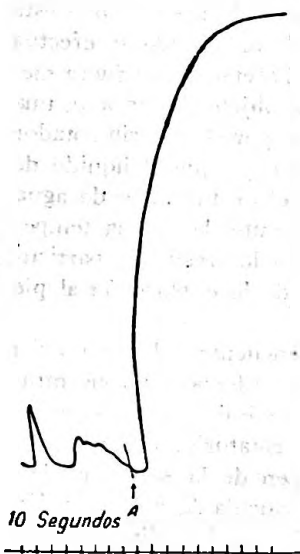


Fig. 4. Útero de un cobayo preparado catorce días antes de modo activo. Volumen del baño 250 ml. En A se añade 0,5 ml. de suero de caballo.

currenten entre treinta y cuarenta segundos antes que comience a acortarse el músculo, y la contracción no se produce bruscamente, sino de modo considerablemente más lento. Del mismo modo que el útero y el intestino de cobayos sensibilizados, se comportan los órganos correspondientes de los cobayos normales cuando se someten, en condiciones experimentales análogas, a la acción de la histamina; también con la histamina se observan las diferencias descritas en el comportamiento del intestino, según se aplique el fármaco sobre la cara serosa o sobre la cara mucosa [H. H. DALE (1920), KENDALL y VARNEY (1927 a)]. R. DOERR (1929 b), de estas observaciones deduce, en primer lugar, que la serosa y la mucosa del intestino delgado poseen distinta permeabilidad para las sustancias desencadenantes, y que el músculo reacciona en cuanto ellas pasan estas barreras, es decir, inmediatamente después de producirse el contacto directo entre las células del músculo y la sustancia desencadenante, y en segundo lugar, que la carencia de un período de latencia en la contracción anafiláctica del músculo liso aislado de cobayos preparados por vía activa excluye la posibilidad de que el antígeno sea asimismo inactivo (en el experimento citado se trataba de suero de caballo), y que a consecuencia de un proceso químico (fermentativo) dé lugar a un nuevo "veneno muscular". Sin embargo, las cosas no parecen tan sencillas. Es cierto que parece firmemente asentado que la sustancia desencadenante no puede considerarse como la matriz de un veneno muscular, sino que al comienzo de la reacción debe tener lugar una reacción antígeno-anticuerpo, que por sí misma, o por movilizar sustancias de los tejidos que provocan la contracción (histamina o acetilcolina) dan lugar a la contracción del músculo liso. Sin embargo, el cuerno del útero y el intestino son tejidos constituidos por diversas células. Por ejemplo, el cuerno del útero está recubierto en su cara

cia de un período de latencia en la contracción anafiláctica del músculo liso aislado de cobayos preparados por vía activa excluye la posibilidad de que el antígeno sea asimismo inactivo (en el experimento citado se trataba de suero de caballo), y que a consecuencia de un proceso químico (fermentativo) dé lugar a un nuevo "veneno muscular". Sin embargo, las cosas no parecen tan sencillas. Es cierto que parece firmemente asentado que la sustancia desencadenante no puede considerarse como la matriz de un veneno muscular, sino que al comienzo de la reacción debe tener lugar una reacción antígeno-anticuerpo, que por sí misma, o por movilizar sustancias de los tejidos que provocan la contracción (histamina o acetilcolina) dan lugar a la contracción del músculo liso. Sin embargo, el cuerno del útero y el intestino son tejidos constituidos por diversas células. Por ejemplo, el cuerno del útero está recubierto en su cara

exterior de peritoneo y revestido interiormente de una mucosa, y no consta solamente de fibras de músculo liso, sino también de nervios, capilares sanguíneos, grandes vasos y vías linfáticas. Cabe preguntarse dónde está situado el anticuerpo con el que reacciona la sustancia desencadenante del choque y dónde se liberan las sustancias estimuladoras de la contracción en caso que éstas sean las que actúen como agente directo sobre el músculo. Si se dirige una mirada a la figura 4.^a, se observa que el tiempo que transcurre entre la adición del antígeno al baño y el comienzo de la contracción muscular no puede apreciarse que sea más largo que cuando se añade inmediatamente histamina sobre la serosa del cuerno del útero o sobre un trozo de intestino; por ello debe admitirse, o bien que la serosa es tan permeable para las proteínas de alto peso molecular del suero de caballo y para otros antígenos proteicos como para la histamina, o que la reacción antígeno-anticuerpo—incluyendo la liberación de histamina—se produce en la serosa misma. Ahora bien, la respuesta adecuada no parece que esté incluida en esta disyuntiva, ya que las sustancias desencadenantes del choque también actúan desde la mucosa (donde ellas, caso de estar libres de objeción los experimentos de KENDALL y VARNEY, no se ponen en contacto con la serosa), y del mismo modo que actúa la histamina puesta en contacto también con la mucosa. Prescindimos, de momento, de la ulterior discusión para intentar acercarnos al problema desde otro punto de vista.

El experimento de SCHULTZ-DALE se ha aplicado puede decirse que exclusivamente a la investigación de la reactividad anafiláctica del *cobayo* (1), y se utiliza en esta especie animal como un ensayo sensible y adecuado; sensible porque, según M. WALZER y E. GROVE (1925), da resultados manifiestamente positivos en casos en que la inyección intravenosa en cobayos vivos sólo permite apreciar resultados débiles y dudosos, y adecuado porque su resultado refleja fielmente el comportamiento del animal entero [H. H. DALE (1913), C. H. KELLAWAY y J. C. COWELL (1922), A. J. KENDALL y F. O. SHUMATE (1930), E. A. KABAT y H. LANDOW (1942)]. Este paralelismo no se entiende fácilmente, porque el cobayo muere en el choque anafiláctico a consecuencia de la contracción tetánica de la musculatura bronquial, y la sustitución de este músculo liso por el estriado

(1) Las tiras cortadas en forma de espiral de la pared de la carótida de conejos sensibilizados, según los datos de E. F. GROVE (1932), también se contraen cuando se ponen en contacto con el antígeno en la prueba de SCHULTZ-DALE. No me ha llegado noticia de que se hayan proseguido estas observaciones.

del útero o del intestino no parece *a priori* que hubiera de resultar satisfactoria; además, el choque en el animal vivo se provoca por una inyección intravenosa, y aunque pueda conseguirse por otra vía, la vía por la que la sustancia desencadenante actúa sobre la musculatura bronquial es siempre, con toda probabilidad, la sangre (véanse consideraciones de la pág. 44). A pesar de estas posibles objeciones, la confianza en el poder demostrativo de la prueba en útero aislado de cobayos preparados activamente es tan grande que no suele confirmarse por el comportamiento del animal, o esta corroboración se efectúa como un ensayo secundario; en las publicaciones se han reproducido numerosas curvas de convulsiones de los cuernos de útero, en parte, como pruebas documentales obtenidas con la sustancia que produjo el estado anafiláctico, y, en parte, para estudiar en útero sensibilizado la actividad antagónica de diversos preparados, por ejemplo, de los numerosos antihistamínicos sintéticos.

Sin embargo, esta confianza ilimitada no está justificada, como se deduce de las numerosas observaciones antes citadas de WALZER y GROVE, según las cuales el ensayo en útero aislado de un cobayo preparado de modo activo rinde ya resultados manifiestamente positivos en momentos en que la inyección intravenosa desencadenante aún no da lugar a síntomas indudables. En segundo lugar, numerosos autores han observado que cobayos, después de reiterada preparación con grandes dosis de antígenos, no resultan anafilácticos, sino, dicho de otro modo, "inmunes" contra el antígeno; pero, en cambio, el útero de tales animales puede manifestar una gran sensibilidad para el contacto antigénico, como se deduce, con seguridad, de datos coincidentes de H. H. DALE (1913), MANWARING y KUSAMA (1917, W. H. MOORE (1915) y otros autores. Recientemente, L. B. WINTER (1944, 1945) considera que la reacción del útero como indicador de la reactividad del animal intacto no posee sino un valor limitado, porque está convencido de que cobayos con úteros de la misma sensibilidad unas veces reaccionan en la prueba intravenosa con choque intenso y otras no reaccionan. Es verdad que WINTER prepara los cobayos con suero de caballo, o con fracciones de proteínas separadas del suero de caballo, que inyecta *intraperitonealmente*, de modo que el útero se pone en contacto con el antígeno directamente, y separa de cada cobayo un cuerno de útero antes de la prueba desencadenante, en que inyecta el antígeno *en la vena porta*, efectuando esta operación, y la prueba misma, bajo narcosis etérea. Por esta razón los resultados experimentales de WINTER no pueden compararse, sin más, con los resultados experimentales de otros autores; pero, por otra

parte, hay que subrayar que WINTER compara la reactividad de los animales con la sensibilidad de su propio útero, lo que indudablemente es más conveniente que determinar la reactividad general del cobayo y la sensibilidad del útero en animales distintos, ya que en este caso, como factores unitarios de la comparación sólo se tiene en cuenta el modo de preparar y el intervalo que se deja transcurrir entre la preparación y la prueba desencadenante. En todo caso, este problema requiere un ulterior debate.

Sin embargo, en un punto pueden ponerse de acuerdo ambas pruebas, teniendo en cuenta los hechos experimentales observados; a saber: se pueden preparar activamente cobayos por varias inyecciones de hematíes de otra especie, y desencadenar el choque anafiláctico por reinyección intravenosa de los mismos hematíes, mientras que el cuerno del útero de tales cobayos, tratados previamente con hematíes de otra especie, no reaccionan en la prueba de SCHULTZ-DALE cuando se añade al baño en el que está dispuesto el objeto del ensayo una suspensión de hematíes *intactos* [H. FRIEDLI (1925)]. Pero la contracción del cuerno del útero en la prueba de SCHULTZ-DALE se produce si en lugar de los hematíes intactos se utiliza una disolución de hemoglobina en agua destilada obtenida con los hematíes utilizados para preparar: de este modo parece justificarse la conclusión de que la inactividad de los hematíes intactos en la prueba de SCHULTZ-DALE se debe a que "los elementos corpusculares no pueden alcanzar el tejido de choque, es decir, la musculatura lisa", y, como corolario, que si se inyectan intravenosamente tales hematíes a unos cobayos sensibilizados de modo específico, éstos mueren por espasmo de los bronquios, debido a que en la sangre de los animales reaccionantes "se disolvieron los hematíes, liberando sustancias que también resultan activas en la pruebas de SCHULTZ-DALE". H. FRIEDLI, en 1925, había observado que la reacción del cuerno del útero tampoco se produce por la adición de los estromas de los hematíes, y H. FRIEDLI y H. HOMMA (1925) completan estos datos con la observación de que los estromas de los hematíes tampoco actúan aunque se inyecten intravenosamente al animal sensibilizado, de lo que parece deducirse que la sustancia desencadenante del choque debe ser la hemoglobina; es decir, en el desencadenamiento del choque por una inyección intravenosa de hematíes completos, la reacción desencadenante antígeno-anticuerpo debe estar precedida por una hemólisis de la sangre extraña inyectada. Una investigación de W. GERLACH y W. FINKELDEY (1927) aduce la prueba de la existencia efectiva de este proceso admitido como necesario. Estos autores prepararon cone-

jos con hematíes de gallina; en la inyección desencadenante, estas células, caracterizadas morfológicamente por la posesión de núcleo, provocaron una violenta hemolisis de la sangre extraña que no sólo tuvo como consecuencia la liberación de hemoglobina, sino también la demolición de los estromas, y que llegó a término en dos minutos.

R. DOERR (1948, pág. 216) aduce posteriormente algunas objeciones contra los experimentos efectuados bajo su dirección, ante todo que la hemolisis de los hematíes por agua destilada y separación por centrifugación de los estromas no suministra una disolución de hemoglobina pura. En los diagramas electroforéticos de los hemolizados de eritrocitos predomina, según K. G. STERN, M. REINER y R. H. SILBER (1945) y K. G. STERN y M. REINER (1946), por mucho, la hemoglobina; pero junto a ella se descubren pequeñas cantidades de proteínas incolores que poseen la misma velocidad de transporte que los hematíes intactos, de lo que se deduce que deben estar localizadas en la membrana o en los estromas de estas células. Tales proteínas pudieran participar en el desencadenamiento del choque en el animal intacto y en la producción de contracciones del útero aislado por las disoluciones de hemoglobina. Ahora bien, este detalle no parece poseer importancia decisiva; resulta mucho más importante observar si también se produce el mismo fenómeno, a saber, el contraste entre el resultado negativo en útero aislado y el intensamente positivo de la inyección intravenosa en cobayos sensibilizados, con otros substratos. Esto es lo que sucede efectivamente.

Ante todo, R. DOERR (1938, págs. 96 y siguiente) hizo observar que los hechos establecidos para los hematíes de otra especie valen igualmente para todos los elementos formes; por ejemplo, para las bacterias o los espermatozoides; éstos, en estado negativo desencadenan el choque si se inyectan por vía intravenosa a animales sensibilizados previamente; pero, en cambio, no consiguen contraer el útero del animal sensibilizado; para conseguir que reaccione el cuerno del útero deben disgregarse estos antígenos formes de modo que conserven sus funciones antigénicas [H. ZINSSER y R. F. PARKER (1917), H. FRIEDLI (1925), C. G. BULL y McKEE (1929)]. A todos estos ejemplos puede aplicarse el pensamiento ya mencionado de FRIEDLI, de que la acción desencadenante del choque en los cobayos reinyectados por vía intravenosa, probablemente va precedida por una previa lisis de las células que contienen los antígenos. Sin embargo, la investigación de los virus ha permitido observar un hecho que no se puede interpretar por esta explicación. Si se sensibilizan cobayos con virus del mosaico del tabaco, reaccionan frente a la reinyección intrave-

nosa de este antígeno con un choque enteramente típico [W. M. STANLEY (1935, 1936)]; por el contrario, no se contrae el útero de un cobayo previamente sensibilizado cuando se añade una suspensión del virus en la prueba de SCHULTZ-DALE [K. S. CHESTER (1936), F. C. BAWDEN y N. W. PIRIE (1937), C. V. SEASTONE, H. S. LORING y K. S. CHESTER (1937)]. Ahora bien, los elementos del virus poseen el carácter de macromoléculas, por lo que la inactividad en la prueba del útero aislado, según la concepción anterior, no puede atribuirse a que las partículas sean demasiado gruesas para penetrar a través de la serosa para alcanzar el músculo liso (consúltese la página 57). SEASTONE, LORING y CHESTER efectuaron por ello la misma prueba con otra proteína de alto peso molecular, la hemocianina del *Limulus polyphemus*, que, según I. B. ERICKSSON-QUENSEL y THE SVEDBERG (1936), posee un peso molecular de 3.000.000 (aproximadamente entre la sexta y la octava parte del peso molecular del virus del mosaico del tabaco). Ahora bien, con esta sustancia el experimento anafiláctico resultó positivo en ambas formas, lo que puede deberse a la diferencia de su peso con respecto al de la molécula del virus; SEASTONE y sus colaboradores objetan incluso que la hemocianina se disocia fácilmente en fragmentos menores, y que estos productos de desdoblamiento, de peso molecular relativamente bajo, pudieran ser los que desencadenaran las reacciones del útero aislado. En definitiva, esta "prueba paralela" no explica nada. No se ha observado si la hemocianina se desdobra en la prueba de SCHULTZ-DALE al añadirse a la disolución de Tyrode, e incluso si arbitrariamente se aceptara esto no se sabría nada del tamaño de las partículas de desdoblamiento que causan las contracciones; habría que efectuar pruebas graduales de las que pudiera deducirse cuál es el tamaño de partículas de antígeno por encima del cual éste carece de efecto sobre el cuerno de útero aislado mantenido vivo; este estudio no ha sido efectuado hasta la fecha, de modo que está completamente infundada la suposición de los elementos del virus del mosaico del tabaco no actúen desencadenando el choque debido a que por sus dimensiones no puedan atravesar la serosa.

En estas circunstancias debe recordarse que las partículas elementales del virus del mosaico del tabaco tienen forma bacilar, y que observadas en el microscopio electrónico dan la impresión de poseer una cierta configuración y, dentro de ciertos límites, una longitud determinada [véase también H. Z. GAW (1947)]. Pero, en segundo lugar, los elementos del virus del mosaico del tabaco se pueden desdoblar por distintos métodos en fragmentos de menor peso mo-

lecular (aproximadamente 360.000), que, excepto la infecciosidad, poseen las restantes propiedades de los elementos del virus [J. D. BERNAL y J. FANKUCHEN (1941), G. SCHRAMM (1943)]. Si se admite, con G. BERGOLD, que el peso molecular (el tamaño de la partícula) del virus del mosaico del tabaco alcanza a 39 millones, de cada elemento deben resultar unas 108 de estas partículas. En opinión del autor, puede considerarse sin escrúpulo el desdoblamiento de la molécula gigante del virus del mosaico del tabaco en tales unidades pequeñas subordinadas como una especie de disolución, y, caso de que todo el proceso mental expuesto ofrezca una posible explicación, concebir que el virus del mosaico del tabaco no actúa sobre el útero aislado del cobayo sensibilizado por el mismo motivo que no lo hacen los hematíes completos, las bacterias y los espermatozoides; a saber, porque los elementos del virus no son simples "moléculas", sino células provistas de determinadas propiedades y de forma determinada. La acción del virus del mosaico del tabaco sobre el cobayo al que se reinyecta por vía intravenosa puede deberse a que en los capilares del animal vivo los elementos del virus sufren un desdoblamiento en unidades subordinadas. Hay que presumir que las unidades subordinadas poseen las propiedades serológicas del virus nativo y que, gracias a ello, son capaces de reaccionar con los anticuerpos existentes (conservan "la capacidad de combinación"), pero que no poseen la función antigénica productora, que, por otra parte, no es necesaria para desencadenar el choque anafiláctico en un organismo que contiene los anticuerpos específicos (preparado activamente).

Esta suposición previa se cumple. En primer lugar, G. SCHRAMM (1941) eliminó el ácido nucleico de la molécula del virus tratándola con nucleotidasa y observó que el virus, libre de ácido nucleico, puede flocular específicamente el antisero correspondiente obtenido por la inmunización de conejos con el virus nativo. Por dicho efecto enzimático sólo se produce una reducción insignificante de los elementos del virus, de modo que debe deducirse que el ácido nucleico no influye de modo importante en la especificidad serológica. Sin embargo, H. FRIEDRICH-FREKSA, G. MELCHERS y G. SCHRAMM (1946) pudieron señalar que los fragmentos menores (las 108 unidades subordinadas) también reaccionan con los anticuerpos comunes para todas las estirpes. Por consiguiente, sólo falta demostrar, primero, si con los fragmentos del virus se obtiene un resultado positivo en el ensayo en útero aislado, y, en segundo lugar, si el virus inyectado por vía intravenosa se desdobla en los capilares del cobayo sensibilizado en fragmentos (unidades subordinadas).

P. NOLF y M. ADANT (1946) han estudiado recientemente el mecanismo de la anafilaxia frente a hematíes de otra especie. Prepararon cobayos con tres inyecciones de hematíes de caballo y ensayaron las reacciones del pulmón, útero e intestino delgado con ayuda de los métodos descritos en la página 47. Los hematíes de caballo utilizados para la perfusión de los órganos citados se lavaron, por lo menos doce veces, con cincuenta volúmenes de disolución de cloruro sódico, con lo que se pretendía separar de la superficie de los hematíes el suero adherido a ella, y de este modo excluir el efecto de todo antígeno disuelto. Los pulmones reaccionan con la reducción del volumen respiratorio, y, finalmente, con parálisis a consecuencia de la obstrucción de las vías aeríferas (espasmo bronquial), los cuernos del útero se contraen y el intestino delgado prácticamente no reacciona, según se pretende por un defectuoso aporte de oxígeno. Se centrifuga el líquido utilizado para la perfusión de los pulmones para separar los hematíes, y el líquido sobrenadante de la centrifugación, investigado espectroscópicamente, no contiene hemoglobina ni precipita por cocción ni por adición de ácido tricloroacético; la investigación microscópica tampoco ofrece ningún punto de apoyo para admitir un desdoblamiento intravascular de los hematíes de caballo previo al desencadenamiento del choque. Sin embargo, estas afirmaciones están en contradicción con un hecho no aclarado por los autores; a saber, que la disolución de cloruro sódico con que lavaron *por última vez* los hematíes de caballo, después de separar los hematíes suele actuar desensibilizando cobayos preparados, y, en dos casos entre diez, incluso provocó un ligero espasmo bronquial. Por consiguiente, la última agua de lavado contenía débil cantidad de antígeno, y los lavados forzados no han conseguido eliminar por completo sustancias disueltas procedentes de los hematíes extraños. Como NOLF y ADANT, como líquido de perfusión desencadenante de la reacción, utilizan grandes cantidades de líquido, parece posible que tales sustancias consigan provocar las reacciones observadas porque la cantidad compense lo débil de la concentración. Siguiendo estas suposiciones, se comprende que no sea necesaria una lisis intravascular de la sangre extraña, y el hecho de que ésta no se descubra pudiera deberse simplemente de que un lavado previo hubiera alejado la sangre con hemolisina de los vasos del objeto de investigación. Es cierto que esta explicación debe comprobarse experimentalmente—circunstancialmente por ensayos con hematíes marcados (que posean núcleo)—. En el estado actual del problema, de los experimentos de NOLF y ADANT, estrictamente hablando, sólo se deduce que los hematíes lavados en disolución de

cloruro sódico actúan sobre los cobayos preparados, y sobre sus órganos del choque cuando se hacen circular previamente por los vasos; pero que, como también demostraron NOLF y ADANT, resultan inactivos cuando se adicionan sin disgregar sobre la serosa que recubre el cuerno del útero del cobayo sensibilizado, y este comportamiento contradictorio ya se conocía desde mucho antes, como regla general, válida para los elementos formes de cualquier tipo.

NOLF y ADANT estaban convencidos de que el antígeno, en las suspensiones por ellos usadas de los hematíes desencadenantes de la reacción, sólo podía encontrarse en forma de hematíes intactos de caballo, e interpretaron los resultados de su experimento en el sentido de que, en las condiciones establecidas por ellos, el antígeno no puede ponerse en contacto con los músculos lisos; si bien éstos, no obstante, habían reaccionado con espasmo intenso a la administración en el sistema vascular de los pulmones, aunque esta reacción deba entenderse únicamente como consecuencia de una reacción entre los hematíes y los endotelios de los vasos que libera un agente químico, la histamina, que actúa sobre el músculo liso provocando su contracción. No ha podido adelantarse ninguna hipótesis acerca de cómo deba entenderse la reacción entre los endotelios y los hematíes intactos que rueden sobre ellos, hecho tanto menos comprensible cuanto que los endotelios de los vasos pulmonares no poseen la propiedad de fijar por fagocitosis células o fragmentos celulares [W. GERLACH y FINKELDEY (1928), W. GERLACH y W. HAASE (1928), W. GERLACH (1928)]. Al parecer, NOLF y ADANT sólo se remiten a la prueba de que la reacción desencadenante entre antígeno y anticuerpo no debe tener lugar en las células reaccionantes, y que sólo ejerce su efecto cuando la sustancia tóxica liberada de la reacción actúa sobre los órganos del choque. No discutiremos en este lugar si esta prueba es más convincente que los otros argumentos que apoyan la teoría de la histamina. El mecanismo de la anafilaxia por eritrocitos y el contraste entre los resultados en la prueba en útero aislado, y los resultados positivos obtenidos por inyección desencadenante intravenosa en el animal vivo, así como el hecho de que se obtenga resultado positivo en la prueba de SCHULTZ-DALE si se emplean hematíes disueltos como antígeno desencadenante, no ha recibido una explicación coherente con los experimentos de NOLF y ADANT, incluso prescindiendo de que este fenómeno no solamente se ha observado con hematíes, sino con otros antígenos celulares y también con el virus del mosaico del tabaco.

En relación objetiva con lo anterior, debe señalarse que los hematíes de otra especie actúan sobre los cobayos como antígenos de "actú-

vidad escasa". G. FISCHER (1924) consiguió, aunque no regularmente, la preparación activa por una única inyección subcutánea de hematíes lavados de otra especie (de caballo, de conejo y de bovino), utilizando los hematíes procedentes de 0,2 a 0,4 ml. de sangre. Para conseguir resultados constantemente positivos debe seguirse el método de la inyección repetida (al menos tres veces) de antígeno con intervalos convenientemente elegidos [G. FISCHER (1924), J. H. LEWIS (1928)]. En oposición con lo anterior están las mínimas cantidades de células que bastan para desencadenar por inyección intravenosa un choque grave o letal; a veces se provoca una reacción manifiesta con los hematíes contenidos en 0,00005 ml. de sangre [G. FISCHER (1924), H. FRIEDLI y H. HOMMA (1928)]. Ahora bien, el efecto preparador de una sustancia que, en general, se ha identificado con la capacidad de poner en marcha la formación de anticuerpos, depende indudablemente de factores distintos de los que condicionan la reacción desencadenante determinada por la afinidad con un determinado anticuerpo. Poseemos no obstante en ciertos haptenos, por ejemplo, en los polisacáridos de los neumococos, ejemplos de sustancias que poseen una enérgica acción desencadenante y que a la vez han perdido la función antigénica productora (es decir, la capacidad de formar anticuerpos). Como no sabemos en qué se funda la capacidad de formar anticuerpos [consúltese DOERR (1948)], puede considerarse posible que la oposición entre los hematíes, que preparan débilmente y que, en cambio, poseen elevada capacidad desencadenante, se deba a una razón especial. Para la ovalbúmina, las proteínas del suero sanguíneo y otros antígenos investigados vale, en todo caso, como regla general que la dosis para preparar con seguridad es manifiestamente menor que las cantidades necesarias para una inyección desencadenante letal, por vía intravenosa, en el cobayo.

De estas consideraciones, de ningún modo completas, puede deducirse como afirmación que casi se impone por sí misma, que la sensibilidad de la musculatura del útero frente al contacto del antígeno no refleja cuantitativa ni cualitativamente la reactividad anafiláctica del cobayo, sino sólo de modo parcial, y además ha resultado la fuente de una serie de problemas que hasta la fecha esperan solución.

Para la prueba de SCHULTZ-DALE se han utilizado hasta la fecha casi exclusivamente cobayos. La musculatura lisa del útero de los monos *Rhesus* sensibilizados no reacciona, en general, frente al contacto del antígeno [M. M. ALBERT y W. WALZTER (1942)], y, según una observación de L. TUFT (1938), al parecer, lo mismo le sucede a la humana. TUFT ha podido investigar el comportamiento de tiras

de musculatura de útero de una mujer a la que había sido necesario practicar la operación cesárea; la mujer, que se encontraba en fase adelantada de embarazo, había recibido una inyección de suero de caballo, de modo que su piel reaccionaba positivamente frente a este antígeno y su sangre contenía las correspondientes precipitinas. Sin embargo, las tiras de útero no experimentaron contracciones en la prueba de SCHULTZ-DALE al adicionarles suero de caballo, aunque reaccionaban vivamente al contacto de histamina o pituitrina.

Además de los métodos citados, los que a continuación se exponen se fundan también en el principio de adicionar el antígeno a un líquido de perfusión que pasa al lumen de los vasos:

α) LA INVESTIGACIÓN EN EL CORAZÓN, AISLADO, VIVO Y REGADO A TRAVÉS DE LA AORTA.—La adición del antígeno debe traer como consecuencia modificaciones del ritmo de los latidos y del volumen de éstos, o una detención mayor o menor de la actividad del corazón. En los animales habitualmente empleados en la investigación del choque anafiláctico, cobayos y perros, no juegan, sin embargo, ningún papel directo las perturbaciones de la función del corazón [consúltese literatura en R. DOERR (1929 b, págs. 679 y 718)]; únicamente en los conejos parece que el corazón participa de modo manifiesto, porque los corazones de los conejos muertos de choque, cuando se efectúa la autopsia inmediatamente después de la muerte, se encuentran en reposo (a diferencia de lo que sucede en perros y cobayos), y porque no pueden provocarse nuevos latidos por estímulos eléctricos [J. AUER (1911), ROBINSON y J. AUER (1913 a, b)]. En cierto sentido aquí también debe contarse la muerte anafiláctica por accidente cardíaco de embriones de gallina sensibilizados específicamente y reinyectados con el antígeno (véase pág. 28); la reacción anafiláctica consiste en que se vuelve más lento el ritmo de los latidos, y en la detención del corazón en diástole. Es interesante que la histamina no influya, ni en disolución concentrada, sobre el corazón del embrión de pollo, y que aunque la acetilcolina o la colina ejerzan acción, ésta sea diferente, ya que paralizan el corazón, aislado, del embrión de modo rápido, muchas veces instantáneamente, dejándole detenido en sístole [ST. WENT (1939)].

β) APLICACIÓN DE LOS DENOMINADOS PREPARADOS DE VASOS.—Es decir, de determinadas porciones del cuerpo u órganos que se mantienen vivos y por los que se hace circular disolución de Locke templada; la adición del antígeno al líquido de perfusión tiene como consecuencia una disminución apreciable del flujo de la vena correspondiente, lo que debe atribuirse a una dificultad de la abducción

(espasmo arterial) o a un impedimento de la salida (contracción de las venas, modificación del lumen de los capilares) o a una combinación de la reducción de la abducción y del impedimento de la salida. Las perfusiones, incluso cuando no duran mucho y se efectúan bajo presión deducida, siempre dan lugar a la formación de edemas, es decir, a la extravasación del líquido por los capilares hacia los tejidos limitantes. Las perfusiones del hígado de perros sensibilizados, ya mencionadas, y de los pulmones, útero y fragmentos del intestino delgado de los cobayos o de otros animales, deben incluirse en este grupo de experimentos; sin embargo, se consideran como "preparados de vasos", exclusivamente:

aa) *La oreja de conejo aislada*, utilizada para el análisis de la reactividad anafiláctica por E. FRIEDBERGER y S. SEIDENBERG (1927), W. GERLACH (1925), S. GENES y Z. DINERSTEIN (1927), y por R. G. ABELL y H. P. SCHENK (1938); y

- ββ) *La mitad inferior de la rana* [W. ARNOLDI y E. LESCHKE (1920), J. RIENMÜLLER (1943 b)], de perros [MANWARING y W. H. BOYD (1923), MANWARING, CHILCOTE y HOSEPIAN (1923)] o de cobayos [E. FRIEDBERGER y S. SEIDENBERG (1927), J. L. KRITSCHESKY y E. HERONIMUS (1928)].

B. EL EXPERIMENTO DE LA ANAFILAXIA PASIVA.

El experimento pasivo típico consta de las siguientes fases: 1. La producción, por la inmunización de un animal A con un antígeno determinado, de un antisuero capaz de preparar por vía pasiva. 2. La transmisión de este antisuero a un animal B que puede pertenecer a la misma o a otra especie que A (anafilaxia pasiva homóloga o heteróloga). 3. La prueba de la existencia de una reactividad anafiláctica en el animal B por la incorporación del antígeno utilizado para el tratamiento de A. En este caso, como en los experimentos de anafilaxia activa, la existencia del anticuerpo es también condición previa para el desencadenamiento del choque anafiláctico. Ahora bien, en este experimento la producción del anticuerpo se efectúa en otro organismo y el anticuerpo se incorpora, al animal de experimentación, ya preformado en forma de un antisuero. Como el anticuerpo administrado por vía pasiva (globulina inmune) es demolido en el organismo donde, lógicamente, no se sustituye, la duración del estado de anafilaxia pasiva, al contrario de la activa, es limitado; en la anafilaxia pasiva heteróloga del cobayo se extiende de seis a diez días [A. F.

COCA y KOSAKAI (1920)], y en la homóloga, como máximo, de sesenta a setenta y siete días [R. OTTO (1907), BR. RATNER, JACKSON y GRUEHL (1926)].

Teóricamente, el ensayo de anafilaxia pasiva ofrece frente a la activa la ventaja de que se conoce la cantidad de anticuerpo que se incorpora al animal de experimentación. Sin embargo, en principio, no puede precisarse exactamente la proporción de anticuerpo inyectado que participa en la reacción y que es suficiente para desencadenar los síntomas del choque. Sin embargo, de experimentos cuantitativos, E. A. KABAT y M. H. BOLDT (1944) deducen que, en circunstancias óptimas, 0,2 mg. de globulina inmune (igual a 0,2 ml. de antisuero, en los casos investigados suero anti-ovalbúmina de cobayo) pueden bastar para poner en estado de anafilaxia pasiva a un cobayo; el contenido de nitrógeno en esta cantidad de globulina inmune alcanza 0,005 a 0,03 mg. El antisuero de conejo puede preparar cobayos en circunstancias determinadas en cantidad de 0,02 ml. (= 0,03 mg. de nitrógeno de anticuerpos), es decir, en cantidad aun menor que el antisuero homólogo de cobayo, debido a que contiene en mayor concentración la globulina inmune [E. A. KABAT y H. LANDOW (1942)]. Estas cantidades de globulina inmune, extraordinariamente pequeñas, que se requieren para la reacción anafiláctica en el cobayo pudieran estar en relación íntima con muchas singularidades que ofrece la anafilaxia activa de este animal; por ejemplo, con las dosis mínimas que se requieren para preparar, con la influencia que ejerce sobre la incubación el excederse ligeramente de la dosis sensibilizante cuantitativamente óptima, etc.; sin embargo, la conexión efectiva, así como las causas, no se han puesto todavía en claro.

1. *La obtención de antisueros preparadores por vía pasiva.*

Parece que es posible en todos los animales que se dejan inmunizar por vía activa. Se han obtenido datos positivos en el cobayo, conejo, perro, ratón blanco [O. SCHIEMANN y H. MEYER (1926)], ratas [J. P. PARKER y F. PARKER (1924)], caballo, hombre, paloma, tortuga [N. P. SHERWOOD y DOWNS (1928)] y rana [K. A. FRIEDE y M. K. EBERT (1927)]. Este paralelismo entre la posibilidad de una preparación activa y la de obtener antisueros capaces de preparar por vía pasiva, alcanza solamente al campo de los experimentos pasivos homólogos; cuando el dador y el receptor del antisuero pertenecen a especies diferentes, puede resultar imposible la preparación pasiva incluso cuando el antisuero que se transmite contiene anti-

cuerpos (globulinas inmunes) apreciables. Se conoce un número bastante grande de tales "incompatibilidades", designación bajo la cual pueden comprenderse los casos en que los antisueros de una especie A, a pesar de su contenido de anticuerpos, no son capaces de preparar pasivamente a otra especie B. A continuación se dan algunos ejemplos en los que se nombra primero el dador del suero y en segundo lugar el receptor no compatible:

1. Dador de suero: conejo; receptor incompatible: gallina o paloma [E. FRIEDBERGER y O. HARTOCH (1909), F. GERLACH (1922), N. P. SHERWOOD (1928), W. M. SCOTT (1931)].
2. Dador de suero: gallina; receptor incompatible: cobayo [P. UHLENHUTH y HAENDEL (1909), N. P. SHERWOOD y DOWNS (1928)].
3. Dador de suero: conejo; receptor incompatible: tortuga [N. P. SHERWOOD y DOWNS (1928)].
4. Dador de suero: rata; receptor incompatible: cobayo [W. T. LONGCOPE (1922), W. C. SPAIN y E. F. GROVE (1925)].
5. Dador de suero: caballo; receptor incompatible: cobayo [O. T. AVERY y W. S. TILLET (1929), R. BROWN (1934), E. M. FOLLENSBY y S. B. HOOKER (1944)].
6. Donante de suero: vaca; receptor incompatible: cobayo [citado por M. W. CHASE (1948, pág. 116)].

Como hace observar R. DOERR (1928 b, pág. 683), considerando estas combinaciones imposibles, es erróneo afirmar que la capacidad de preparación pasiva de un antisuero descansa en su contenido de anticuerpos "anafilácticos". El anticuerpo contenido en un antisuero de conejo es un anticuerpo anafiláctico para el conejo y el cobayo, y no lo es para la gallina, paloma y tortuga. Por consiguiente, lo que se designa como capacidad de preparación pasiva es un concepto relativo, es decir, una relación entre los sueros inmunes que contienen anticuerpos y una determinada especie animal (los tejidos de ella).

No se conoce con seguridad cuál es la esencia de esta relación. FRIEDBERGER y HARTOCH (1909), para explicar las combinaciones imposibles entre mamífero y ave, admiten que el complemento del ave no se adapta a los emboceptores de mamífero, y viceversa; explicación construida sobre la premisa de que la participación del complemento existente en la sangre del animal de experimentación sea necesaria en la reacción antígeno-anticuerpo para que aparezcan los trastornos anafilácticos; sin embargo, esta suposición no puede sostenerse, y además se conoce toda una serie de incompatibilidades a las que no puede aplicarse esta explicación. El expediente más cómodo y, por tanto, el preferido es admitir simplemente la existencia de dos anticuerpos, de

los cuales uno prepara pasivamente y el otro no; resulta insostenible, ya que la carencia y la ausencia de la capacidad de preparación pasiva pueden darse en el mismo antisuero, y habitualmente depende de las especies a que pertenecen el dador de suero y el animal que recibe el antisuero. Lo más verosímil es que las combinaciones imposibles se deban a propiedades especiales de las globulinas inmunes que dificulten su fijación a los tejidos del choque. Sobre el fundamento de esta hipótesis se volverá en otro lugar.

Vamos a pasar a criticar algunas definiciones incorrectas de la anafilaxia pasiva que se encuentran en algunos autores modernos. BR. RATNER (1943, pág. 408) entiende por anafilaxia pasiva la transmisión del estado de sensibilización a un animal normal, lo que se consigue inyectando al animal normal el suero de otro hipersensibilizado. También escribe W. C. BOYD (1947, págs. 312 y siguiente): "It has been implied already that the sensitive condition in animals is due to the developement of antibodies, and this is strongly confirmed by the observation, that a normal animal can be rendered susceptible to anaphylactic shock by transferring to it serum from a sensitive animal." Ya en la página 10 se razonó por extenso el error de tales definiciones. Además están en contradicción con el hecho de que los dadores del antisuero que prepara por vía pasiva pueden no encontrarse en estado anafiláctico en el momento de tomar la sangre, como observó por vez primera R. OTTO ya en 1907, y posteriormente ha sido confirmado por IWANOFF (1927) y muchos otros autores, y se observa, particularmente, en cobayos vueltos "inmunes" por la inyección repetida de dosis masivas de antígeno (véase pág. 11). A este respecto hay que recordar también que puede obtenerse un suero que prepare pasivamente de una especie animal que se sensibilice difícilmente, o que no se sensibilice, por el antígeno elegido. En efecto, los monos, por tratamiento con seroproteínas humanas, rinden un antisuero con el que pueden prepararse por vía pasiva los cobayos, pero que no vuelve anafilácticos a los monos [B. UHLENHUTH y HAENDEL (1909)].

La inmunización de los animales que rinden los sueros preparadores se consigue por la administración parenteral de los antígenos elegidos. Los anticuerpos preparadores pueden aparecer en el suero de distintas especies a consecuencia de una única inyección de antígeno; en la práctica no se hace uso de esta posibilidad porque los antisueros obtenidos de ese modo poseen un título bajo; es decir, sólo preparan a dosis elevadas, lo que en muchos respectos constituye un inconveniente. Se inmuniza, pues, por repetidas inyecciones de antígeno, dejando transcurrir entre ellas los correspondientes intervalos. De este

modo se obtienen fácilmente, en conejos, antisueros que sensibilizan regularmente y a pequeñas dosis (0,05 a 0,1 ml.) por vía pasiva al cobayo. De los cobayos también se obtienen, en ocasiones, antisueros de alta actividad [E. FRIEDBERGER y S. SEIDENBERG (1927), B. SCHWARZMANN (1926), R. DOERR y L. BLEYER (1926), E. A. KABAT y M. H. BOLDT (1944)].

2. Transmisión del antisuero.

La transmisión del antisuero, es decir, "la preparación pasiva", se consigue por inyección subcutánea, intraperitoneal o intravenosa. La inyección intraperitoneal, recomendada por R. OTTO, es de resultados más claros, porque evita la denominada "toxicidad primaria" que puede producir el antisuero inyectado intravenosamente. Pero, en cambio, la inyección intravenosa, por ser independiente de las condiciones de absorción en la cavidad abdominal, da resultados más constantes y resulta indispensable en el estudio de una serie de problemas de importancia teórica, especialmente para decidir el intervalo que debe dejarse transcurrir entre el momento de la incorporación del antisuero y el momento en que debe efectuarse el ensayo desencadenante (inyección del antígeno) para conseguir un resultado de suficiente intensidad (choque grave o letal). (Véase el apartado siguiente.)

E. A. KABAT y H. LANDOW (1942) pretendieron decidir, con auxilio de este método (inyección intravenosa del antisuero e inyección intravenosa desencadenante del antígeno), cuáles deben ser las relaciones cuantitativas entre antígeno y anticuerpo para que el choque del cobayo alcance su intensidad máxima. Resulta, ante todo, que esto se produce cuando el antígeno se adiciona en exceso; es decir, si en una prueba paralela *in vitro* de precipitinas las proporciones son tales que la floculación se inhibe por el exceso de antígeno y el producto de la reacción antígeno-anticuerpo permanece en disolución. Sin embargo, en una comunicación ulterior se contradijo esta interesante observación, es decir, se limitó al primer sistema antígeno-anticuerpo investigado, y perdió, por tanto, su principal interés (consúltese el apartado 5).

3. El período de latencia en la anafilaxia pasiva.

Cuando el antisuero con el que se prepara de modo pasivo se inyecta subcutánea o intraperitonealmente, no debe sorprender que el estado de anafilaxia que se induce de este modo no se manifieste inmediatamente sino al cabo de un determinado período. Como el ensayo desen-

cadenaante casi siempre consiste en una inyección intravenosa de antígeno, podría satisfacer la explicación de que el anticuerpo debe absorberse previamente de los tejidos subcutáneos o de la cavidad abdominal para alcanzar en la sangre circulante la concentración necesaria para reaccionar allí con el antígeno de la inyección desencadenante de modo tan rápido e intenso que aparezca el síndrome anafiláctico. La experiencia enseña que en el cobayo, después de una inyección subcutánea de un suero preparador por vía pasiva, deben transcurrir entre veinticuatro y cuarenta y ocho horas [U. FRIEDEMANN (1907), R. OTTO (1907)], y después de una inyección intraperitoneal deben dejarse transcurrir veinticuatro horas [R. OTTO (1907), R. DOERR y V. RUSS (1909)]. Sin embargo, el estadio de latencia es también muy manifiesto después de la administración intravenosa del antisuero [R. DOERR y V. RUSS (1909)], y tanto en el experimento homólogo, como en el heterólogo [B. SCHWARZMANN (1926), R. DOERR y L. BLEYER (1926)]. La transición de la fase de latencia al estado de anafilaxia pasiva manifiesto se cumple paulatinamente, ya que cantidades de antígeno iguales desencadenan primeramente reacciones débilmente positivas y después de intensidad creciente [R. DOERR y V. RUSS (1909)]; el máximo de la sensibilización pasiva no está determinado solamente por el efecto de la inyección desencadenante, sino también por el mínimo de la dosis antigénica desencadenante, y, en general, sólo se alcanza, según las investigaciones de C. H. KELLAWAY y S. J. COWELL (1922), al cabo de veinticuatro horas e incluso posteriormente. En el caso de la administración intravenosa del antisuero no puede explicarse la latencia por razones tan simples como las que parecen suficientes para justificarla en la preparación pasiva por inyecciones subcutáneas o intraperitoneales.

Antes de señalar otras causas posibles, hemos de recordar que el período de latencia de la anafilaxia pasiva sólo se manifiesta como fenómeno constante y bien acusado en el cobayo, mientras que, por el contrario, en otros animales no puede observarse o, expresado de modo más correcto, no es necesario para el desencadenamiento del síndrome anafiláctico. Se encuentran datos negativos en el ratón blanco [K. L. BURDON (1946)], en el conejo [U. FRIEDEMANN (1909), W. M. SCOTT (1910) y otros] y en el perro [N. P. SHERWOOD, O. O. STOLAND, J. S. KIRK y D. T. TENNENBERG (1948)]. Esto quiere decir que, si bien el período de latencia de la anafilaxia pasiva del cobayo puede ser un punto de partida para la investigación experimental y para determinadas hipótesis, los resultados obtenidos no pueden poseer significación general. Además hay que considerar, *a priori*, que las reacciones

anafilácticas generales en los distintos animales poseen mecanismos completamente diferentes, y que esto puede ser la causa del comportamiento distinto de ellos en cuanto al período de latencia. Así se ha hecho notar como posible que la anafilaxia del cobayo posea un mecanismo celular, y la del ratón, humoral. Sin embargo, las generalizaciones deben previamente comprobarse con todo cuidado.

Para conseguir una cierta comprensión de la necesidad del estadio de latencia en la anafilaxia pasiva del cobayo se dispone, ante todo, de dos observaciones experimentales que antes se consideraban como explicaciones suficientes: "la fijeza frente a la perfusión del anticuerpo" y el "fenómeno de extinción".

a) La fijeza frente a la perfusión.

Si por los vasos de un cobayo preparado por vía pasiva se hace circular durante varias horas disolución de Ringer o de Tyrode, los órganos conservan toda su sensibilidad frente al contacto del antígeno. Esta fijeza del anticuerpo, resistente a la perfusión, habla en favor de que entre los tejidos del choque y el anticuerpo debe existir una relación íntima de modo que el anticuerpo se fije de determinado modo a los tejidos o, dicho del modo usual, se vuelva "sésil" o "celular".

Contra esta idea se ha objetado que, según las investigaciones de W. P. LARSON y E. T. BELL (1919), no es posible separar completamente de los vasos la sangre, haciendo circular disolución de Ringer, y que, además, las perfusiones de este tipo dan lugar a un edema; es decir, que el líquido se extravasa, a través de las paredes de los capilares, hacia los tejidos circundantes [H. H. DALE, FIEDBERGER y SEIDENBERG (1927), J. L. KRITSCHESKI y E. HERONIMUS (1928), P. NOLF y ADANT (1946) y otros]. Si se encuentran anticuerpos no sólo en los vasos, sino fuera de ellos, el lavado del lumen de los vasos no puede separarlos de los órganos, aunque no se encuentren ligados a los tejidos. Este estado de cosas se intentó esclarecer experimentalmente por E. FRIEDBERGER y S. SEIDENBERG (1927) trabajando en preparados de vasos perfundidos de cobayos sensibilizados; sin embargo, sus ensayos, en que contaban con una excesiva supervivencia de los órganos aislados, no se consideraron concluyentes por J. L. KRITSCHESKI e Y. HERONIMUS.

J. FREUND (1927, 1929) y FREUND y C. E. WHITNEY (1928, 1929) no consideran la fijeza frente a la perfusión como un estado conseguido por la perfusión misma, sino como expresión del intercambio constante de sustancias extrañas a la circulación entre la sangre y los

líquidos de los tejidos, proceso que se produce en condiciones normales y tiende a un estado de equilibrio. Según ello, el anticuerpo no sólo se encontraría en el plasma sanguíneo, sino simultáneamente en la linfa de los tejidos, y en este lugar se mantendría protegido de ser separado por perfusión.

En experimentos en que se han utilizado como anticuerpos aglutininas bacterianas y como animales de experimentación conejos inmunizados por vía activa y pasiva, se ha observado que las aglutininas sólo se fijan de modo que resistan a la perfusión en la piel y en el útero, y que para ello se requiere que transcurran varias horas. En oposición se encuentran los datos de J. FREUND, según los cuales la sensibilización local de la piel del conejo conseguida por inyección intradérmica de antiovalbúmina, posee carácter transitorio porque el anticuerpo desaparece por absorción del lugar del depósito: una reacción inflamatoria (el fenómeno de ARTHUS) sólo se produce, por ejemplo, cuando el antígeno vuelve a inyectarse dentro de las cuatro primeras horas después de haberse preparado, de modo local, la piel. Nos enfrentamos, por consiguiente, con la afirmación de que el anticuerpo del conejo sólo se fija de modo resistente a la perfusión en determinados órganos, y que la fijeza frente a la perfusión sólo se observa en las aglutininas bacterianas, pero no en los anticuerpos necesarios para la anafilaxia local. No se ha hecho nunca un intento de armonizar los descubrimientos experimentales entre sí o con la latencia de la anafilaxia pasiva del cobayo, sino que, más bien, J. FREUND se contenta con la aseveración negativa y formulada de modo general de que el anticuerpo no está ligado a los tejidos, afirmación que no demuestra su experimento.

b) El fenómeno de la extinción.

Los cobayos preparados de modo activo o pasivo no reaccionan frente a la inyección desencadenante del antígeno, o lo hacen débilmente, si poco antes de esta inyección se les administra por vía sanguínea suero normal de la propia especie o de una especie extraña [E. FRIEDBERGER y HJELT (1924), E. FRIEDBERGER y S. SEIDENBERG (1927), H. H. DALE y C. H. KELLAWAY (1921), C. H. KELLAWAY y J. S. COWELL (1922), R. DOERR y S. BLEYER (1926)]. Esta acción antianafiláctica se ha designado como "*fenómeno de extinción*". La dosis protectora de suero normal oscila entre uno y varios ml. y difiere con las distintas clases de suero. Según FRIEDBERGER y HJELT, el suero de conejo ya extingue, en general, en cantidades de 1,0 ml., mientras que los sueros de caballo, gallina y hombre no extinguen; pero

entre distintas muestras de suero de conejo se han podido observar considerables diferencias cuantitativas (DOERR y BLEYER). La protección no es absoluta porque el animal, a pesar de la previa inyección de suero normal, reacciona cuando se eleva de modo conveniente la dosis del antígeno. De los interesantes experimentos de KELLAWAY y COWELL, que han investigado exactamente el efecto de extinción ejercido por sueros normales de cobayo en cobayos preparados, se deduce que la acción protectora se descubre, lo antes, entre diez y quince minutos, y que sólo alcanza el máximo al cabo de una hora, máximo en el que se mantiene entre una y tres horas más, para después irse reduciendo lentamente, de modo que al día siguiente (veinticuatro horas después de haberse administrado la inyección protectora) se sigue observando aún una resistencia mayor frente a la inyección desensibilizante intravenosa del antígeno. En el transcurso de la acción protectora, tampoco reacciona el útero del cobayo preparado en la prueba de SCHULTZ-DALE, por lo que KELLAWAY y COWELL opinan, como fundamento del fenómeno de extinción, o bien que los anticuerpos circulantes impiden la combinación del antígeno administrado desde fuera con los anticuerpos fijos a los tejidos, o bien que se inhibe la consecuencia fisiológica de esta unión, es decir, la contracción de los músculos lisos. R. DOERR (1928 a, pág. 875) se ha manifestado en contra de la identificación del período de latencia de la anafilaxia pasiva con el fenómeno de extinción, porque ambos fenómenos están ligados a condiciones de tiempo y cuantitativas distintas. El fenómeno de extinción ya se observa pocos minutos después de administrar el suero por vía intravenosa, y sólo aparece después de añadir cantidades de suero grandes, de varios ml.; por el contrario, el choque no se produce si a un cobayo normal se le administra primeramente antisuero preparador, e inmediatamente después (es decir, en un momento que la función de extinción del antisuero no puede aún haberse desarrollado) se inyecta el antígeno por vía intravenosa, y, además, la preparación pasiva de un cobayo requiere únicamente de 0,05 a 0,1 ml. de un suero inmune de alta concentración y el período de latencia se reduce a un breve período [R. DOERR y L. BLEYER (1926)], mientras que el fenómeno de extinción requiere por lo menos 1 y, en general, varios miligramos.

- c) Varias observaciones que hablan en favor de la fijación del anticuerpo a los tejidos del choque.

En favor de la fijación del anticuerpo a los tejidos del choque, independientemente de la fijeza resistente a la perfusión, puede hacerse valer el hecho de que la sangre de los cobayos que se han preparado activamente por una única inyección subcutánea de pequeñas dosis de suero de caballo a los sesenta y tres días no manifiestan ni indicios de anticuerpos [R. WEIL (1913), C. H. KELLAWAY y S. J. COWELL (1923)], mientras que el mismo animal, por lo menos durante un año, se conserva en el mismo estado de anafilaxia, de modo que una inyección desencadenante intravenosa de unas décimas de ml. de suero de caballo le produce un choque agudo mortal. Por consiguiente, persiste durante meses un estado que no parece descansar en los anticuerpos circulantes y que, sin embargo, debe estar indudablemente condicionado por la existencia de anticuerpos. Si se buscan los anticuerpos en los órganos, el ensayo practicado en útero aislado mantenido vivo y exento en lo posible de sangre da un resultado específico positivo.

Tales observaciones, junto con la fijeza ante la perfusión, deben conducir finalmente a decidir de modo experimental el tiempo requerido por los anticuerpos inyectados intravenosamente para fijarse a los tejidos, o (para enunciar este problema de una forma menos hipotética) para alcanzar la capacidad reaccional con el antígeno que permite el efecto patológico máximo.

Los experimentos que intentan responder a esta pregunta pueden efectuarse en animales (cobayos) o en órganos aislados vivos (cuernos de útero).

H. H. DALE (1913) observó que el útero normal de cobayo puede sensibilizarse por vía pasiva y de modo que resista la perfusión cuando por los vasos del animal se hace circular durante cinco horas antisuero diluido de conejo; si la circulación se prolonga únicamente hora y media, no se consigue resultado positivo. B. V. FENYVESSY y J. FREUND (1914) prepararon cobayos por vía pasiva, mediante la inyección intravenosa de la cantidad justa de antisuero homólogo o heterólogo. Si se cambia la mitad de la sangre total del animal dentro de la primera hora, no se produce anafilaxia, pero sí cuando el cambio se efectúa al cabo de una hora o más tarde. E. L. OPTÉ (1924) inyectó a conejos, por vía intravenosa, grandes cantidades de suero anticaballo de conejo;

sólo después de cuarenta y ocho horas, la prueba intracutánea con suero de caballo ofrecía un efecto máximo (necrosis).

La preparación pasiva de los cuernos de útero de cobayo aislados, mantenidos vivos, se investigó por primera vez por H. H. DALE y KELLAWAY (1921); estos autores comprobaron que el útero de un cobayo *preparado* no se contrae, cuando a la disolución de Ringer, en que se sumerge el órgano en la prueba de SCHULTZ-DALE, se añade, primero, suero anticaballo de conejo y, después, antígeno (suero de caballo); pero este resultado negativo no corresponde al problema planteado porque, en el experimento, debería haberse utilizado un órgano normal y no previamente tratado de modo específico. Por el contrario, N. P. SHERWOOD (1928) informó que el corazón latiente de embriones de pollo muy jóvenes (de tres a cuatro días) se puede sensibilizar *in vitro* por suero inmune de gallina. Recientemente, A. KULKA (1942) comunica que la mezcla de antígeno-anticuerpo (obtenida con un suero inmune de conejo contra el neumococo del tipo III y el polisacárido de este tipo) provoca la contracción del útero de cobayo normal. La autora limita posteriormente su deducción [A. KULKA (1943)] en el sentido de que las mezclas sólo resultan activas cuando contienen suficiente cantidad de anticuerpo libre (no saturado); cuando el anticuerpo está precipitado por completo, no actúan sobre el útero normal ni el precipitado formado por la reacción *in vitro* ni el líquido sobrenadante. Por último, A. KULKA (1943) sumerge el útero de cobayos normales en un baño que contiene antisuero de conejo; si al cabo de uno a cinco minutos se cambia el baño, la adición de antígeno provoca la contracción, lo que se considera como una prueba de que el anticuerpo se había fijado a los tejidos.

Los datos comunicados acerca del tiempo necesario para que se produzca la "fijación" del anticuerpo a los tejidos varía entre límites muy amplios, y por ello mismo se pone en tela de juicio la confianza que cabe poner en ellos, prescindiendo de que, en la mayor parte de los experimentos, como indicador de la preparación pasiva no se utilizó el comportamiento del animal de experimentación, sino únicamente la prueba en útero aislado de SCHULTZ-DALE.

d) Supresión del período de latencia de la anafilaxia pasiva en condiciones de experimentación extremas.

H. R. DEAN, R. WILLIAMSON y G. L. TAYLOR (1936) señalan que el experimento pasivo en el cobayo también da resultados positivos cuando el antígeno se inyecta por vía intravenosa inmediatamente des-

pués de la inyección del suero inmune (suero anticaballo de conejo). Pero los autores citados utilizan antígeno y antisuero en dosis mucho mayores de lo usual, y los antisueros obtenidos por la hiperinmunización de conejos no sólo poseen un título muy elevado, sino que, como se observa en ensayos testigo, poseen toxicidad primaria, de modo que con las dosis utilizadas para la preparación (2 ml. por vía intravenosa), pueden matar cobayos con síntomas de un choque agudo. Por lo demás, DEAN y colaboradores confirman el hecho observado por muchos autores de que el transcurso de un intervalo entre las inyecciones del antisuero y del antígeno refuerza considerablemente la intensidad del síndrome anafiláctico. De 32 cobayos a los que se administró por vía intravenosa el antisuero, todos reaccionaron sin excepción con choque agudo letal al recibir el antígeno veinticuatro horas más tarde, mientras que de 70 animales que recibieron el antígeno inmediatamente después del antisuero, 32 sobrevivieron.

e) La anafilaxia inversa.

Del mismo modo que la fase de latencia de la anafilaxia pasiva se ha reducido a un mínimo y finalmente a cero, y guiados por el mismo propósito de investigar la fijación a la célula de la reacción anafiláctica antígeno-anticuerpo en todos los casos posibles, se ha ensayado también la posibilidad de invertir el orden de las inyecciones de anticuerpo y antígeno, conservando el efecto. Este experimento designado como de *anafilaxia inversa* se efectuó primero en conejos [V. PIRQUET y B. SCHICK (1905), E. L. OPIE (1924), E. L. OPIE y J. FURTH (1926)] y en ratones blancos [O. SCHIEMANN y H. MEYER (1926)] y, por último, también en cobayos [C. E. KELLETT (1935), H. ZINSSER y J. F. ENDERS (1936)] con resultados positivos. *Pero en este experimento de anafilaxia inversa se requiere, lo mismo que en la forma típica del experimento de anafilaxia pasiva, un periodo de latencia.* E. L. OPIE y J. FURTH (1926) observan que después de la inyección intravenosa del antígeno debe transcurrir un periodo de latencia de cuatro a siete horas antes de que pueda desencadenarse el choque por una inyección también intravenosa del suero inmune. Este hecho parece desmentir de modo decisivo la opinión de que la fijación del anticuerpo a la célula sea una condición necesaria para todas las reacciones anafilácticas; pero, además, el hecho de que también aparezca la fase de latencia en la anafilaxia inversa constituye una sorpresa incómoda. Esta dificultad se intentó vencer, del mismo modo que en el

experimento pasivo típico, reduciendo todo lo posible el intervalo de latencia al operar en condiciones extremas.

C. E. KELLETT (1935) pudo provocar en el cobayo síntomas semejantes a los anafilácticos inyectándoles primeramente suero de caballo y, a los cuarenta y cinco minutos, suero anticaballo de conejo. Sin embargo, sólo pudo obtener resultados positivos cuando la dosis de suero de caballo era por lo menos diez veces superior a la requerida en el experimento ordinario de anafilaxia pasiva. H. ZINSSER y J. F. ENDERS (1936) pudieron reducir aún más el intervalo entre las inyecciones de suero de caballo y de suero anticaballo (hasta de uno a diez minutos); pero para ello necesitaron sueros de título elevado, y además llegaron a la conclusión de que cuando a la inyección del antisuero se hace seguir rápidamente la inyección del antígeno, sólo reaccionaban cobayos de determinadas castas. ZINSSER y ENDERS sostienen, por ello, como probable que la carencia del estado de latencia debe depender de una disposición hereditaria, opinión en la que se afirmaron al observar que cobayos de la misma procedencia, en el experimento de anafilaxia pasiva típico, también podían reaccionar con choque positivo al cabo de pocos minutos. Procediendo así, el problema del período de latencia, lejos de resolverse, se desvía hacia la ruta secundaria de los casos excepcionales, incapaces de ofrecer base para una regla general, y que ellos mismos requieren—precisamente por ser excepcionales—una aclaración propia.

f) La enfermedad del suero inducida de modo pasivo inverso (E. A. VOSS).

La interpretación del hecho de que tanto la anafilaxia típica como la inversa requieran un período de latencia fué resuelta por un experimento de E. A. VOSS (1937, 1938).

Si a un hombre se le inyecta, por vía subcutánea, suero de caballo, y entre ocho horas y varios días después, por vía intravenosa, suero de un convaleciente de la enfermedad del suero, se producen inmediatamente manifestaciones locales, y en el caso de que el intervalo sea mayor (superior a cuatro días), fenómenos generalizados que parten siempre del lugar de la inyección de suero de caballo y que se asemejan a los síntomas de la enfermedad del suero. Esta observación de E. A. VOSS [véase también VOSS y E. HUNDT (1938)] fué confirmada por S. KARELITZ y S. S. STENPIEN (1942) y otros autores. VOSS no tuvo duda de que existía una analogía con el experimento de la anafilaxia inversa pasiva, y R. DOERR (1946 a, b) señala que existe, de

modo especial, una coincidencia completa con los resultados experimentales de ОРИЕ y FURTH, que inyectaron, por vía subcutánea, suero de caballo a conejos normales, y cuatro horas más tarde, suero anticaballo de conejo por vía intravenosa, y que de este modo consiguen una anfilaxia local en el lugar de la inyección del suero de caballo, o bien choque. Esta coincidencia se extiende también al hecho de que la inyección del suero de caballo sólo resulta activa después de una cierta latencia (en el caso de Voss, de ocho horas después de la inyección subcutánea del suero de caballo). Pero la reacción se limita siempre al lugar del tejido subcutáneo donde se depositó el suero de caballo que funciona como antígeno, o, en caso de síntomas generalizados, parte del lugar de este depósito, debiendo admitirse que el antígeno se ha mantenido fijo en estos lugares, precisamente por combinarse a los tejidos. Esta conclusión puede aplicarse también, sin escrúpulo, a otros casos. Por ejemplo, si la piel de un individuo normal se prepara pasivamente por un suero que contenga las reagentes específicas de un hombre alérgico, el lugar correspondiente de la piel queda sensibilizado durante varios días, e incluso semanas, frente a la inyección del alérgeno correspondiente, y como esta sensibilidad se limita a la zona que se preparó, no puede dudarse que las reagentes se han fijado a los tejidos. Comportamiento análogo al observado en la enfermedad pasiva inversa de Voss, con la única diferencia de que en ésta lo que se fija a los tejidos no es un anticuerpo (reagína), sino los antígenos contenidos en el suero de caballo. Si uno se pregunta ahora en qué propiedad común al antígeno y al anticuerpo, haremos radicar, en último término, su capacidad de mantenerse adheridos a una determinada zona de tejido, la inmediata y *a priori* única respuesta es que en ambos casos se trata de moléculas de elevado peso molecular. Todos los anafilactógenos típicos son proteínas [R. DOERR (1928 a, página 807)], y los anticuerpos, al menos en la forma en que se encuentran en el plasma sanguíneo de los animales inmunizados, son globulinas inmunizadas.

Las globulinas inmunes se distinguen de las globulinas normales del plasma sanguíneo por su afinidad específica con el antígeno al que deben su formación; pero esta afinidad con un determinado antígeno es evidente que no puede ser lo que permite su anclado a un tejido normal. Pues existen globulinas inmunes con las más diversas especificidades, y el experimento de ОРИЕ y FURTH, y especialmente el de Voss, demuestran que las seroproteínas normales también se fijan en el lugar donde se depositan. Hasta la fecha no puede explicarse cuál es la propiedad de las proteínas que permite su fijación en

los tejidos. La existencia de incompatibilidades, es decir, el hecho de que antisueros obtenidos de determinadas especies animales sean, en parte, incapaces de preparar por vía pasiva otra especie animal (véase página 67), parece indicar que la especificidad de especie de las globulinas inmunes juega un papel, pero no hasta el extremo de que cualquier diversidad de especie entre las globulinas- γ del donante y del receptor de los antisueros haga imposible la preparación pasiva, porque en este caso no existiría, en resumidas cuentas, la anafilaxia pasiva heteróloga. En otro lugar (véase pág. 66) ya se señaló que la preparación del cobayo con antisuero de conejo da los mejores resultados y sólo requiere una pequeña cantidad de antisuero.

Casi todos los experimentos mencionados en las consideraciones anteriores se han efectuado utilizando como antígeno suero de caballo. Desde el punto de vista puramente teórico sería conveniente efectuar todos los experimentos relativos al período de latencia, tanto en la anafilaxia inversa como en la típica, con globulinas inmunes purificadas y con antígenos químicamente puros. Los sueros no sólo contienen varios antígenos de distinta especificidad, sino que cuando se encuentran en el estado concentrado también poseen grandes complejos de albúmina, globulina y lipoides con un peso de partícula de un millón, aproximadamente [K. O. PEDERSEN (1945)], que se disocian en sus componentes al diluir. Por ello es indudable que no se consiguen condiciones experimentales especialmente precisas al elegir suero como antígeno.

La anafilaxia inversa obliga a renunciar por completo al concepto antes usual de la "sensibilización" (producción activa o administración pasiva de anticuerpos). Como expone R. DOERR (1928 b, página 570), desde ahora habría que designar como "sensibilizado" todo animal en cuyo organismo exista uno de los dos componentes de la reacción en cantidad suficiente y limitación (que debe señalarse) en el estado apropiado; la necesidad de esta limitación resulta, en primer lugar, de la existencia de combinaciones imposibles en el experimento pasivo heterólogo (véase pág. 67), y, en segundo lugar, del período de latencia de la anafilaxia típica y de la anafilaxia pasiva inversa. Un animal se "desensibilizaría" cuando los componentes de la reacción preexistentes se saturaran por los antagonistas inmunológicos y perdieran de este modo la reactividad anafiláctica correspondiente. Para la anafilaxia pasiva inversa, OPIE y FURTH (1926) pudieron demostrar en conejos, y O. SCHIEMANN y H. MEYER (1926) en ratones blancos, supervivientes a un choque anafiláctico pasivo inverso, que una segunda inyección intravenosa grande (incluso letal) de anti-

siero no desencadena ninguna reacción. La "sensibilización" por ello no puede atribuirse a que el anticuerpo "anafiláctico" posea la capacidad singular de volver "hipersensibles" los tejidos, ya que la previa incorporación del antígeno (prescindiendo de la formación de anticuerpos en el organismo) produce el mismo efecto que la administración previa del anticuerpo. Antígeno y anticuerpo, por consiguiente, sólo actúan por su presencia, es decir, por su capacidad de reaccionar con el segundo componente que se incorpora desde fuera. Para la reacción misma, los tejidos del animal "sensibilizado" no son más sensibles que los del animal normal (véase pág. 8), conclusión que también había deducido O. OPIE (1924) de sus experimentos sobre la anafilaxia pasiva inversa del conejo.

Según las claras descripciones de E. A. VOSS (1938-39) y de VOSS y O. HUNDT (1938), en la enfermedad del suero pasiva inversa se distinguen tres fases: 1. El período de latencia. 2. La fase en que la inyección intravenosa de suero de convaleciente de la enfermedad del suero sólo provoca fenómenos localizados en el lugar donde se depositó el suero de caballo; y 3. La fase en que el estímulo indicado provoca síntomas generalizados, aunque éstos parten también del lugar donde se incorporó el suero. Hay que admitir que a estas fases corresponden modificaciones del antígeno sérico depositado subcutáneamente, y habría sido sencillo perseguir estas alteraciones por la investigación de cortes de la muestra y, probablemente, más fructífero que las discusiones interminables y estériles acerca de si el suero de convaleciente de enfermedad del suero contiene una "precipitina", una "reagina" o un "anticuerpo *sui generis*" [véase KARELITZ y A. GLORIG (1943); consúltese también la crítica de R. DOERR (1946 a, b)].

La inversión del orden en que se administran los componentes de la reacción no solamente da resultados positivos en la prueba de la anafilaxia pasiva y en la enfermedad del suero, sino también en la reacción de PRAUSNITZ-KÜSTNER, que en su forma inicial pudo ser ya considerada como una sensibilización local pasiva de la piel normal del hombre. Si se inyecta primero el alérgeno (suero de caballo, ovalbúmina, antígeno de los ascaris) por vía intracutánea en un determinado lugar de la piel y, pasado un determinado período, en el mismo lugar de la piel se administra el antisuero [E. A. VOSS y O. HUNDT (1938), G. P. WRIGHT y S. J. HOPKINS (1941)], se obtiene igualmente una reacción positiva específica. También en este caso debe dejarse transcurrir un período entre las inyecciones intracutáneas de los dos componentes de la reacción. Según WRIGHT y HOPKINS,

basta media hora para obtener un resultado positivo; pero las reacciones son mucho más intensas si se deja esperar varias horas antes de inyectar el antisuero, y, como en la enfermedad del suero pasiva inversa, hasta la fecha no ha podido emitirse ninguna hipótesis para interpretar esta intensificación, si bien la latencia puede explicarse simplemente por el anclaje del antígeno en los tejidos. Hasta hoy, en todos los experimentos inversos, la explicación más probable para el periodo de latencia sigue siendo el tiempo necesario para que el antígeno se fije a los tejidos; ahora bien, no se comprende por qué la intensidad del efecto patológico aumenta con la duración de la fase de latencia.

En resumen: como conclusión a las consideraciones expuestas acerca del periodo de latencia de la anafilaxia pasiva, subrayemos que todos los autores que han efectuado extensas experiencias propias coinciden en que la concentración del anticuerpo en la sangre circulante no es lo que regula la aparición y la intensidad de la reactividad anafiláctica. Esto ofreció también el punto de partida para la teoría de que debe existir otra forma de estado del anticuerpo, a saber: el anticuerpo anclado a los órganos del choque. Ahora bien, los intentos de descubrir el anticuerpo no por la modificación de la reactividad frente al contacto del antígeno, sino en sustancia, han resultado infructuosos. Es cierto que K. MATSUMOTO (1927) indicó que en los órganos de cobayos preparados por vía activa con suero de caballo (bazo, hígado, riñón) pueden descubrirse precipitinas de gran actividad en un momento en que estos anticuerpos ya han desaparecido de la circulación y que entonces, precisamente, alcanza su punto máximo el estado anafiláctico. Pero estos resultados experimentales exigen ser comprobados. En todo caso, los órganos en los que MATSUMOTO pretende haber observado las precipitinas después de desaparecer éstas del torrente circulatorio, no pertenecen a los órganos de choque del cobayo.

Quizás estos fracasos dependan de nuestro conocimiento imperfecto de la esencia de la naturaleza del anticuerpo. KELLAWAY y COWELL (1927), en el suero de cobayos preparados por vía activa con suero de caballo, determinaron simultáneamente el título de precipitinas y el de anticuerpos anafilácticos, y las inyectaron a continuación por vía intravenosa tres ml. de suero de cobayo; es decir, suero de la misma especie. Quince minutos después de la inyección disminuye considerablemente el contenido de anticuerpos en el suero, que se mantienen en el nivel bajo durante unas veinte horas, para después subir de nuevo paulatinamente de modo que a las cuarenta y ocho

horas aún no se había alcanzado por completo el título inicial. El anticuerpo "fijo a la célula" (determinado por la reactividad del músculo liso del útero frente al contacto del antígeno) se reduce lentamente, alcanza el valor mínimo al cabo de una a dos horas, y al cabo de cuatro ha recuperado ya su reactividad inicial. El comportamiento de los cobayos intactos frente a inyecciones intravenosas de suero de caballo corresponde a las oscilaciones del anticuerpo "fijado a la célula" y no a las del humoral, de donde pretende deducirse un argumento en favor de la teoría celular de la anafilaxia. Prescindiendo de que la deducción de la conclusión no parece correcta, enfoca la observación experimental de modo muy superficial. El hecho de que la actividad de un anticuerpo (independientemente de que ésta se determine *in vitro*—por precipitación—, por el experimento de anafilaxia pasiva, por una inyección desencadenante en el animal intacto o por el experimento de SCHULTZ-DALE) desaparezca después de una inyección de suero de la propia especie durante unas horas *para reaparecer sin haberse debilitado*, plantea sin duda un problema mucho más importante que la cuestión del lugar de la reacción anafiláctica. Ahora bien, la observación de KELLAWAY y COWELL, así como otros muchos resultados experimentales importantes, no se han proseguido y es necesario esperar que un autor los recuerde ocasionalmente y considere que merece la pena anudar la hebra rota.

4. La duración del estado de anafilaxia pasiva.

El anticuerpo incorporado por vía pasiva (globulina inmune) puede ser demolido, pero no sustituido por una nueva producción. Por consiguiente, como toda inmunidad inducida por vía pasiva, la anafilaxia pasiva posee también una duración limitada, y, en caso de duda, esta propiedad puede utilizarse precisamente para distinguir si un estado anafiláctico se ha producido por vía activa (como consecuencia de un estímulo antigénico) o si debe atribuirse a la administración pasiva de un anticuerpo producido en otro animal.

De la velocidad con que desaparece el N pesado de la proteína anticuerpo y es sustituido por N normal, R. SCHÖNHEIMER, S. RATNER, D. RITTENBERG y M. HEIDELBERGER (1942 b) calculan que la duración de la vida de una molécula de anticuerpo es de unas cuatro semanas. Este valor promedio vale únicamente para los anticuerpos propios, inducidos por vía activa, del cobayo. El estado de anafilaxia pasiva del cobayo inducido por un suero inmune homólogo (de la misma especie), puede durar mucho más, especialmente cuando

se trata de anticuerpos transmitidos de la circulación de la madre al feto por vía diaplacentaria. R. OTTO (1907) calcula para esta anafilaxia pasiva congénita una duración de cuarenta y cuatro días. R. RATNER, JACKSON y H. GRUEHL (1927), y M. B. COHEN y B. H. WOODRUFF (1937) observan que este término puede incluso ser sobrepasado, ya que los hijos de hembras anafilácticas, al cabo de setenta y ocho días, y, excepcionalmente, hasta al cabo de cuatro meses, manifiestan actividad anafiláctica. La larga duración de la anafilaxia pasiva congénita no ha podido explicarse hasta la fecha. Se podría atribuir a que en el cobayo recién nacido las globulinas- γ se transforman con más lentitud, o quizás a alteraciones de las globulinas inmunes maternas a su paso por la placenta. Los anticuerpos anafilácticos procedentes de otra especie, en todo caso son demolidos mucho más rápidamente. Los cobayos puestos en estado de anafilaxia pasiva por la preparación con sueros inmunes heterólogos de conejo, sólo durante los seis primeros días reaccionan frente a la inyección desencadenante intravenosa del antígeno con intensidad no disminuida, que se anula a los catorce días [R. WELL (1913), A. COCA y KOSAKAI (1920)]. En este caso no es la demolición de las globulinas inmunes en el metabolismo proteico *normal* lo que causa la desaparición del estado de anafilaxia pasiva, sino el intento del organismo de deshacerse de proteínas extrañas dentro de un período que coincide con el fin de la producción de anticuerpos.

5. *La prueba (inyección desencadenante del antígeno).*

Dado que en el experimento de la anafilaxia pasiva los animales se preparan por la incorporación de una cantidad determinada de suero inmune, *a priori* parece justificada la opinión de que la cantidad del antígeno por la que se obtendrá el resultado máximo (en el cobayo el choque agudo letal) debe estar en relación con la cantidad de suero inmune empleada para preparar. Si se trata de establecer esta relación numéricamente, debe tenerse en cuenta: 1. Que la actividad de la inyección desencadenante intravenosa no sólo depende de las cantidades de suero inmune y de antígeno, sino del período de latencia; es decir, del tiempo que se ha dejado transcurrir desde la administración del suero inmune, así como del modo de administrar este suero. Esta dificultad puede dominarse en el cobayo, determinando en cuidadosos ensayos previos el tiempo de latencia óptimo para la preparación pasiva por el suero inmune empleado. 2. Que la capacidad de

prepararse por vía pasiva varía, en animales de la misma especie y de igual peso, dentro de ciertos límites. Se preparan varias series de cobayos con dosis crecientes del mismo antisuero, de modo que los animales de cada serie reciben la misma dosis; de este modo, en el ensayo desencadenante intravenoso, se obtiene, al principio, sólo un moderado tanto por ciento de resultados positivos, que, con las dosis crecientes de antisuero, va aumentando de serie en serie hasta que finalmente alcanza el 100 por 100 de resultados positivos. Entre las cantidades de antisuero que preparan por vía pasiva sólo en casos excepcionales, y la dosis mínima que prepara con seguridad existe, pues, un intervalo que M. WALZER y E. F. GROVE (1925) designan como *border zone*.

Lo anterior puede expresarse de otro modo, diciendo que la capacidad de prepararse por vía pasiva depende de factores que varían de animal a animal y de prueba a prueba por causas desconocidas. Por ello, cuando en las titulaciones arriba descritas de un suero inmune, en cuanto a su poder de preparar por vía pasiva, se utilizan series de pocos animales, por ejemplo, de tres o cuatro, el tanto por ciento de las respuestas positivas puede resultar desviado, siendo de esperar sorpresas muy desagradables si el valor determinado para este suero como dosis que prepara con seguridad por vía pasiva se toma como valor fundamental para investigaciones importantes. Por otra parte, las series tampoco pueden hacerse grandes a voluntad sin que fracase tal dosis segura, y puede suceder que de 20 cobayos preparados del mismo modo 19 reaccionen con choque agudo letal, mientras que la inyección desencadenante no le produzca al que resta ningún daño o sólo un transtorno leve. Como en otros casos análogos, se tiene la solución de recurrir a la *dosis mínima letal* 50; es decir, tomar como criterio cuantitativo el valor de la dosis que prepara por lo menos la mitad de los animales de modo que respondan con choque agudo letal a la inyección desencadenante. También en este caso la confianza en la dosis mínima letal 50 debe afianzarse estadísticamente por un número suficiente de ensayos testigo.

Entre tales condiciones previas considera R. DOERR [citado por R. DOERR (1929 b, pág. 663)] un experimento por el cual se pretende determinar cómo varía la dosis desencadenante mínima del antígeno con cantidades crecientes del suero inmune preparador. Se trataron los cobayos de cuatro series, respectivamente, con 0,1, 0,2, 0,4 y 0,8 ml. de suero antihumano de conejo, y se determinó en cada serie la cantidad de suero humano que provocaba choque mortal. Se obtuvo

para 0,1 ml. de antisuero como dosis mínima letal del antígeno 0,1 ml.

" 0,2	"	"	"	0,02 "
" 0,4	"	"	"	0,02 "
" 0,8	"	"	"	0,006 "

En general, al aumento de la dosis del suero inmune corresponde una reducción de la dosis antigénica mortal, observación que también ha sido comunicada por otros autores [J. L. BURCKHARDT (1910), ARMIT (1910), O. THOMSEN (1917), A. COCA y KOSAKAI (1920) y otros]. Estos resultados ofrecen una "cierta semejanza" con la precipitación inmune *in vitro*, en la que, como es sabido, puede reducirse mucho la cantidad de antígeno, mientras que basta una moderada disminución de la del antisuero para que no se produzca floculación visible. Esta analogía se manifiesta en otra forma en los datos de A. COCA y M. KOSAKAI (1920), confirmados por M. WALZER y E. F. GROVE (1925), según los cuales la dosis de antígeno que desencadena el choque en cobayos preparados y parcialmente desensibilizados es, aproximadamente, cien veces mayor que para los cobayos preparados del mismo modo, pero sin desensibilizar parcialmente. Si se admite que la cantidad de anticuerpos capaces de reacción que existen en el organismo se reduce por la desensibilización parcial, también en este caso se observaría el aumento de la dosis desencadenante del antígeno con la reducción del anticuerpo.

Es muy importante que este comportamiento haya podido comprobarse *in vitro*, según las investigaciones de COCA y KOSAKAI (1920), WALZER y GROVE (1925), R. DOERR (1933) y otros, en forma doble. Por ejemplo, se pueden desencadenar en el útero de un cobayo preparado pasivamente, tres (probablemente aún más) contracciones sucesivas si al baño de agua utilizado en el experimento de SCHULTZ-DALE se añaden cantidades crecientes de antígeno. Las contracciones aumentan notablemente de intensidad, y el tiempo que transcurre entre la adición del antígeno y el comienzo de la contracción muscular disminuye manifiestamente (por ejemplo, de dos minutos a veinte segundos) (véanse figuras 5.^a y 6.^a). Por otra parte, estos procesos pueden reproducirse en un modelo coloidal inmunológico, a saber: añadiendo a una determinada cantidad de un antisuero precipitante cantidades crecientes de antígeno. Impresionan especialmente estos ensayos *in vitro* si se efectúan paralelamente a los anteriores y en condiciones cuantitativamente iguales. Se observa entonces que a cada nueva formación de precipitado corresponde una contracción muscular, y que la desaparición de la contracción coincide con la falta

de formación de precipitado. Para hacer comprensibles estas relaciones algo complicadas se expondrá por extenso el siguiente experimento publicado por R. DOERR (1933).

6. *Comparación entre el fraccionamiento de la capacidad de reacción anafiláctica inducida por vía pasiva y el fraccionamiento de la actividad de precipitinas operando con el mismo antisuero [R. DOERR (1933)].*

Un cobayo hembra se prepara pasivamente con 2 ml. de suero anticaballo de conejo y se examina por la prueba de SCHULTZ-DALE la capacidad de reacción de un cuerno de útero de este animal frente a la adición de cantidades crecientes de suero de caballo añadidos al baño de agua (volumen de éste, 60 ml.). Después de la incorporación de cada dosis se cambia el líquido del baño de agua por un volumen igual de líquido neutro (exento de antígeno). Por otra parte, a 2 ml. del mismo suero anticaballo se añaden cantidades crecientes de suero de caballo (cada una de 0,1 ml.). Si aparece una floculación, se separa el precipitado por centrifugación y el líquido sobrenadante se utiliza para la reacción siguiente. La intensidad de las contracciones musculares y la masa relativa (determinada aproximadamente) de los precipitados se indican en la tabla con signos más.

Antígeno añadido.	Contracción del cuerno de útero.	Precipitado.
0,0001 ml. de suero de caballo.....	—	—
0,0005 ml.	—	—
0,001 ml.	+	+
0,01 ml.	++	++
0,1 ml.	+++	+++
0,1 ml.	—	—

De la quinta y sexta fila horizontal de la tabla se deduce que una adición repetida de las mismas cantidades de antígeno no resultó activa ni en la prueba de cuernos de útero ni en la precipitación.

El paralelismo que se aprecia en el cuadro entre las reacciones del cuerno del útero y la formación de precipitados no se comprende por sí misma. Si un cobayo se prepara pasivamente mediante 2 ml. de antisuero. no se puede admitir, sin embargo, que en un cuerno de útero se encuentren la totalidad de los anticuerpos contenidos en los 2 ml. de antisuero. Carece, pues, de justificación el empleo de

2 ml. de antisuero para la precipitación fraccionada, pero no podía substituirse por una elección mejor porque no puede saberse cuál es la cantidad de anticuerpos que pudiera haberse fijado en un cuerno de útero, y aun menos en qué estado se encuentra el anticuerpo en este órgano. Si considerando estas objeciones se quiere formular cui-

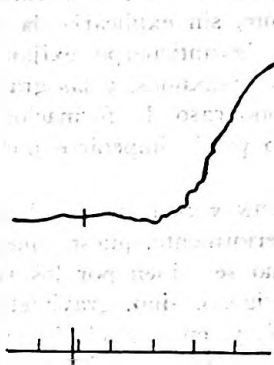


Fig. 5. Contracción por efecto de 0.001 ml. de suero de caballo; escala en minutos.

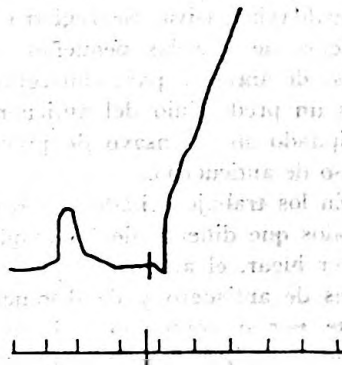


Fig. 6. Tercera contracción por efecto de 0.1 ml. de suero de caballo. Escala en segundos. La latencia supone 20 segundos.

dadosamente los hechos experimentales observados, pudiera afirmarse que la reactividad anafiláctica inducida por vía pasiva se satura fraccionadamente del mismo modo que si el anticuerpo preparador por vía pasiva fuera una precipitina. De ello pudiera concluirse que la reacción anafiláctica, como expresó E. FRIEDBERGER en una de sus primeras publicaciones, es una "precipitación *in vivo*".

Posteriormente, A. E. KABAT y sus colaboradores investigaron las proporciones óptimas que deben existir entre anticuerpos y antígeno en el experimento de anafilaxia pasiva en el cobayo. La afirmación hecha por KABAT y H. LANDOW (1942) de que en experimentos efectuados con suero antineumococo III y el polisacárido correspondiente, se alcanzan el óptimo cuando el antígeno es inyecta en fuerte exceso, merece la consideración de muchos autores [R. DOERR (1946 a, b), W. C. BOYD (1947)]. En el ensayo de precipitinas, como es sabido, un fuerte exceso de antígeno produce la formación de un precipitado, y por ello se puede concebir que los síntomas anafilácticos se causan o—en su caso—se desencadenan por un producto que permanece en disolución y no por un precipitado que permanece insoluble. Pero la importancia de un exceso de anticuerpo fué desmen-

tida, o limitada, algunos años más tarde por E. A. KABAT, G. S. COFFIN y D. J. SMITH (1947), que la consideran válida únicamente para el sistema ensayado de antígeno-anticuerpo, e incluso en éste sólo para cantidades menores de anticuerpo; esta formulación está en contradicción con los experimentos de autores anteriores y hace incomprendible la proporción de anticuerpo y antígeno en el experimento de anafilaxia pasiva. Se registró simplemente, sin explicarla, la contradicción de que las pequeñas cantidades de anticuerpo exijan un exceso de antígeno para conseguir reacciones máximas, y las grandes dosis un predominio del anticuerpo; en todo caso, la formación de precipitado en el ensayo de precipitinas no puede impedirse por un exceso de anticuerpo.

En los trabajos citados de KABAT, COFFIN y SMITH se utilizaron métodos que difieren de los empleados anteriormente, puesto que, en primer lugar, el anticuerpo y el antígeno no se miden por los volúmenes de antisuero y de disolución de antígeno, sino, gravimétricamente, por su contenido real, medido en N, y, en segundo lugar, se considera la dosis antigénica mortal para el 50 por 100 de los cobayos, como valor límite óptimo. El objeto de las investigaciones lo constituyeron tres sistemas diversos de antígeno-anticuerpo: ovalbúmina-antiovalbúmina, antisuero contra el neumococo III y el polisacárido homólogo (específico para este tipo), así como el polisacárido heterólogo del tipo VIII, antisuero para el mosaico del tabaco y virus del mosaico del tabaco. De los resultados experimentales puede deducirse con seguridad: 1. En el sistema de la ovalbúmina apenas influye sobre la dosis letal 50 (consúltese pág. 84) la elevación del anticuerpo (determinada como N) de 0,03 a 0,15 mg.; únicamente un aumento mayor del anticuerpo, hasta 0,75 mg. en N, tendría como consecuencia la quintuplicación de la dosis antigénica letal. 2. El sistema del virus del mosaico del tabaco difiere del sistema de la ovalbúmina en que se necesitan cantidades de antígeno mucho mayores para conseguir un choque letal, si bien bastan 0,03 mg. de N de anticuerpo para la preparación. Pudiera deberse esto al elevado peso molecular del virus (33 millones, frente a 40.000 de la ovalbúmina), que da lugar a que las mismas cantidades en peso de este antígeno contengan muchas menos moléculas, lo que también tiene como consecuencia que la proporción de N de anticuerpo a N de antígeno en el punto de precipitación máxima sea en el sistema de ovalbúmina veinte veces mayor que en el sistema del virus del mosaico del tabaco y el correspondiente anticuerpo. Para desencadenar un choque mortal en cobayos preparados con antisuero del neumococo III, se requieren menores canti-

dades del polisacárido homólogo III que del polisacárido heterólogo del tipo VIII. Se ha demostrado por estudios cuantitativos con precipitinas [M. HEIDELPERGER, KABAT y SHRIVASTAVA (1937), M. HEIDELBERGER, KABAT y M. MAYER (1942)], que en la reacción heteróloga participan menos grupos de la molécula del anticuerpo que en la homóloga. Por ello se admite que una reacción anafiláctica que tenga curso mortal exige un determinado número de enlaces anticuerpo-antígeno, de modo que un peso determinado de anticuerpo heterólogo dará una reacción más débil que el mismo peso del anticuerpo homólogo.

De estos datos se deduce que KABAT y colaboradores también pudieron establecer relaciones cuantitativas entre anafilaxia pasiva y precipitación inmune, que, ciertamente, son menos convincentes que las resultantes del ensayo de saturaciones fraccionadas de un mismo suero inmune en el órgano preparado por vía pasiva y en la prueba de precipitinas (véase pág. 85). Pero no hay certeza de que la reacción anafiláctica sea una "precipitación *in vivo*". Con respecto al método utilizado por KABAT y colaboradores para medir el anticuerpo y el antígeno por la determinación del contenido de nitrógeno, habría que observar que, a pesar de la exactitud aparente, en ciertos casos puede ser inapropiado. Así, según se deduce de las manifestaciones de los autores citados, tendríamos que el dato del contenido de N. en el virus del mosaico del tabaco deja sin considerar una propiedad esencial para la aparición de la reacción inmunológica, a saber: el tamaño de partícula del antígeno.

Como en este lugar sólo exponemos los anafilácticos y las conclusiones que se deducen de ellos de modo *inmediato*, remitimos para un volumen especial las hipótesis acerca del mecanismo de las reacciones anafilácticas que exigen profundizar en problemas biológicos y toxicológicos apartados (véase "Anafilaxia", Segunda parte, volumen VII de las Investigaciones inmunológicas).

C. LA ANAFILAXIA LOCAL.

1. El descubrimiento del fenómeno.

M. ARTHUS comunicó en 1903 el hecho de que el conejo, frente a repetidas inyecciones subcutáneas de grandes dosis de suero de caballo concentrado (de 1 a 5 ml.), administradas a intervalos de cinco a siete días, reacciona de modo que las primeras tres inyeccio-

nes se absorben en el transcurso de pocas horas sin que se descubra ningún trastorno local fuerte; después de la cuarta inyección se forman infiltrados que persisten dos días, y después de las inyecciones quinta a séptima se llegan a producir necrosis locales; es decir, gangrena de la piel y pérdida de la zona cutánea muerta. Tomando como modelo el experimento de anafilaxia activa, pudieran designarse las primeras inyecciones, que transcurren sin que aparezca reacción, como *preparadoras*, y las últimas, que producen inflamaciones locales, benignas o graves, como inyecciones *desencadenantes* [W. GERLACH (1923)].

Como en el experimento de la anafilaxia activa, las inyecciones preparadoras cumplen el fin de poner en marcha la producción de anticuerpos. Por ello, como ya mencionó ARTHUS, no sólo pueden administrarse subcutáneamente, sino también por las vías intraperitoneal o intravenosa. Lo que se consigue con las inyecciones desencadenantes subcutáneas es la elección del lugar de la inyección donde se determinará la intensidad de la reacción desencadenante. En la piel abdominal del conejo es donde aparecen las modificaciones más graves (extensas necrosis), en la piel del dorso transcurre el proceso algo más débilmente y en las orejas casi nunca se observa necrosis, sino únicamente edemas, que pronto se reabsorben [M. ARTHUS, W. GERLACH (1923), E. L. OPIE (1924)].

2. La denominación del fenómeno.

La observación descrita suele designarse en la literatura como *fenómeno de Arthus*. De las primeras comunicaciones a las últimas revisiones de conjunto [M. ARTHUS (1921)] se deduce claramente que ARTHUS mismo consideraba que la esencia del fenómeno designado por su nombre es la acción de repetidas inyecciones de suero sobre un conejo, es decir, el descubrimiento de la anafilaxia sérica. El desencadenamiento de reacciones locales de la piel por inyecciones desencadenantes subcutáneas, aunque esta observación fuera realmente nueva, no ofreció, sin embargo, motivo de consideración especial por parte de ARTHUS. ARTHUS expone incluso la opinión (véase pág. 7) de que el suero de caballo sea tóxico para el conejo tratado previamente de modo específico, y, desde este punto de vista, debió parecerle enteramente natural, como lo hubiera parecido a un fisiólogo especializado, que puedan provocar "según el modo de efectuar la incorporación, síntomas locales o generales, agudos o crónicos": para

ARTHUS, se trata simplemente de la acción de un veneno que depende del modo de administrarlo [R. DOERR (1936)].

De modo enteramente análogo se observan reacciones locales de la piel, unas veces intensas y otras débiles, por efecto de inyecciones de sueros de otra especie, especialmente de suero de caballo, a animales de otras especies preparados también específicamente; como, por ejemplo, a cabras, cobayos [M. NICOLLE (1907), J. H. LEWIS (1908)] y en el hombre [CL. V. PIRQUET y SCHICK (1905), W. P. LUCAS y F. P. GAY (1909), E. MAKAI (1922), C. HEGLER (1923), W. GERLACH (1923)]. En pacientes graves, las inyecciones subcutáneas repetidas de suero de caballo (sueros curativos) pueden provocar reacciones extraordinariamente graves y extensamente necrosantes [W. E. GATEWOOD y C. W. BALDRIDGE (1927), I. H. TUMPEER, A. MATHESON y D. C. STRAUS (1931), J. L. KOHN, E. J. MCCABE y J. BREM; véanse figuras, entre otros, en BR. RATNER (1943), pág. 487 y siguiente], no resultando siempre claro si se trata simplemente de procesos anafilácticos locales o si cooperan también otras causas (infecciones); en todo caso, en los pacientes con estado general grave, hay que considerar cuidadosamente si la aplicación de inyecciones subcutáneas de sueros inmunes de caballo no produce más daño que beneficio.

W. GERLACH (1923) obtuvo también reacciones positivas en la piel utilizando perros y ratas; pero estos datos están en oposición con los de W. T. LONGCOPE (1922) y E. L. OPIE (1924), que sólo comunican resultados completamente negativos en estos animales. Es cierto que GERLACH sus resultados positivos no los enjuicia exclusivamente por la observación macroscópica, sino también con auxilio de la investigación histológica. En todo caso, las reacciones de la piel en ratas y perros no suelen ser intensas, y puede decirse, como GERLACH indica, que nunca se observan necrosis.

3. *El fenómeno de Arthus considerado como un ensayo de anafilaxia activa con inyección desencadenante de actuación local.—Variantes.*

Las reacciones de anafilaxia local no sólo se provocan por inyecciones subcutáneas, sino también por otros tipos de incorporación del antígeno, siempre que se asegure una manifestación local de la reacción antígeno-anticuerpo y no se permita el paso directo del antígeno a la circulación sanguínea. Ante todo se puede sustituir la reacción desencadenante subcutánea por una reacción intracutánea que ofrece la ventaja de que permite seguir mejor el curso del proceso patológico; asimismo las necrosis se desarrollan más fácilmente a conse-

cuencia de inyecciones desencadenantes intracutáneas. También se consiguen reacciones de anafilaxia local por la inyección del antígeno en la submucosa del estómago en el parénquima de órganos (riñón, hígado, testículos, pulmones, cerebro), en los vasos sanguíneos desligados [E. L. OPIE (1936), P. R. CANNON, T. E. WALCSE y T. E. MARSHALL (1941) y otros], por instilación del antígeno en la cavidad pericardial [B. C. SEEGAL (1935)], por inyección en el peritoneo, en la pleura, en las articulaciones, en el globo ocular, etc. Una revisión de conjunto de D. SEEGAL, B. C. SEEGAL y E. L. JOST recoge la literatura pertinente aparecida hasta el año 1932.

4. *La dependencia entre la intensidad de la reacción y el lugar de la reacción local.*

En estos experimentos efectuados de diversos modos aparece siempre el fenómeno, ya observado por ARTHUS, de que la intensidad de la reacción, efectuada siempre en iguales condiciones, está determinada por la especial índole del tejido donde se produce la reacción patógena antígeno-anticuerpo (consúltese pág. 89). Por ejemplo, según todos los autores, la reacción cutánea local transcurre en el perro de modo muy débil y poco marcado, e incluso, en opinión de E. L. OPIE (1924), falta totalmente; por el contrario, la reacción después de inyección en la submucosa del estómago es muy intensa en estos animales [P. F. SHAPIRO y A. C. IVY (1926)]; en el conejo se invierten estas relaciones y la reacción del estómago es más débil que en el perro, y la sensibilidad de la piel domina en el conejo de tal modo que, después de inyecciones desencadenantes en el testículo, la piel de este órgano se vuelve necrótica, mientras que el testículo mismo casi no experimenta ninguna modificación apreciable [SHAPIRO e IVY]. Por inyecciones de antígeno en la pared del intestino delgado del conejo no consiguió H. SCHOLER (1933) ninguna alteración local, si bien la piel de los conejos utilizados como testigos en el experimento reaccionaban con un fenómeno de ARTHUS típico.

Resulta especialmente notable que también puedan desencadenarse reacciones patológicas locales cuando la reinyección se efectúa en la sustancia del cerebro, como se deduce de los experimentos de L. M. DAVIDOFF, D. SEEGAL y B. C. SEEGAL (1932), y DAVIDOFF y N. KOPELOFF (1931), efectuados en conejos y perros. N. KOPELOFF, L. M. DAVIDOFF y L. M. KOPELOFF (1936) llegaron a provocar en monos *Rhesus* preparados con ovalbúmina de gallina, por inyecciones desencadenantes intracerebrales, reacciones locales en forma de focos hemo-

rrágicos, generalmente necróticos en el centro, cuya existencia también es manifiesta clínicamente por ataques nerviosos (parálisis de la mitad contralateral del cuerpo).

No se conoce cuál sea el motivo por el que distintos tejidos de la misma especie animal y el mismo tejido de diversas especies reaccionan de modo tan distinto en el curso de una reacción local antígeno-anticuerpo, ofreciendo manifestaciones patológicas tan diferentes. Se sabe con seguridad que las células de cultivos de tejidos animales previamente tratados de modo específico no se dañan por la adición del antígeno [J. D. ARONSON (1933)], y que carece de acción la inyección de antígenos en la córnea pobre de vasos [A. R. RICH y R. H. FOLLIQ (1940)]; las observaciones histológicas en las reacciones locales fuertes también hablan en favor de que los efectos patológicos (edema, trombosis, necrosis) pueden atribuirse a lesiones primarias de los vasos (véase pág. 95). Pero no es posible atribuir, de modo general, a la diferencia de vascularización, la variedad de los grados de intensidad de los efectos patológicos observados que van de un extremo al otro. Por tanto, no puede predecirse el carácter de la anafilaxia local, sino únicamente determinarlo experimentalmente.

5. *Anafilaxia local en animales preparados pasivamente.*

Si a cobayos normales se les inyecta por vía intraperitoneal o intravenosa un suero inmune que contenga anticuerpos en cantidad suficiente, los animales, al cabo de un cierto tiempo, se manifiestan capaces de responder con reacciones anafilácticas locales a las inyecciones de antígeno [M. NICOLLE (1907), E. L. OPIE (1924)]; en el conejo, después de la inyección intravenosa del antisuero, deben transcurrir cuarenta y ocho horas para que puedan obtenerse, por inyecciones subcutáneas del antígeno en los lugares adecuados de la piel, los efectos máximos (necrosis) [OPIE (1924)]. Como observan E. L. OPIE y J. FURTH (1926), puede invertirse el orden del experimento (consúltese pág. 77). Por ejemplo, si se inyecta por vía subcutánea suero de caballo a conejos normales, y cuatro a siete horas después antisuero de caballo por vía intravenosa, reacciona el lugar donde se depositó el suero de caballo; pero de este modo puede también producirse un choque, es decir, una reacción general, lo que puede explicarse admitiendo que ya se ha absorbido del lugar de depósito suficiente cantidad de antígeno (suero de caballo) que circula en la sangre cuando se reinyecta el antisuero.

Si se hace preceder la inyección intravenosa del antisuero, toda

porción del cuerpo (en el marco de las influencias particulares de los tejidos) está en situación de reaccionar a una inyección del antígeno; se trata, pues, simplemente, de un experimento de anafilaxia pasiva que sólo difiere del experimento de anafilaxia pasiva típico por el modo especial de administrar el antígeno.

Finalmente, puede también suceder que al aplicar el ensayo de PRAUSNITZ-KÜSTNER, por la inyección intracutánea del antisuero, sólo se prepare de modo específico una zona determinada de la piel, y que poco después el antígeno se inyecte en el mismo lugar por vía intracutánea o intravenosa. Para la preparación local bastan, cuando se desea provocar reacciones de intensidad mínima, 0,15 mg. de proteína anticuerpo [E. A. KABAT (1947)].

6. *Carácter de las reacciones designadas como anafilaxia local.*

Consideradas morfológicamente, las reacciones locales anafilácticas presentan una inflamación que no se caracteriza por ningún cuadro patognómico que sea exclusivo de este tipo de reacciones tisulares [M. ARTHUS y BRETON (1903), W. GERLACH (1923), E. L. OPIE (1924)]; en lo que respecta al tiempo, se caracterizan por el curso rápido y, además, por la intensidad que pueden alcanzar. En la investigación microscópica de la anafilaxia local de la zona subcutánea del conejo, anafilaxia local que puede tomarse como paradigma, se distinguen, según W. GERLACH, una parte central del foco de la reacción y una zona bordeante que rodea la primera. En el centro se observa un edema y una inflamación del tejido conjuntivo de curso rápido (que se desenvuelve al cabo de una hora), que conduce a una isquemia local por compresión de los capilares. En fases posteriores se producen hemorragias y necrosis, que GERLACH concibe como manifestaciones secundarias, determinadas por las alteraciones primarias de los elementos más importantes del tejido conjuntivo. La franja que rodea al centro está penetrada de numerosos leucocitos polimorfo-nucleares, neutrófilos, que se agrupan especialmente alrededor de los vasos, constituyendo una gruesa cubierta, y que llegan, incluso, a infiltrar las paredes de los vasos, que manifiestan tanta más inclinación a morir cuanto más cerca se encuentren del centro de la reacción. Los vasos en esta zona se llenan, en parte, de trombos hialinos y se ensanchan por estancamiento, y las fibras de tejido conjuntivo se disgregan por los edemas, los depósitos de fibrina y los extravasados de sangre. OPIE y W. GERLACH hacen extensas descripciones y discuten las observaciones desde el punto de vista patológico-fisiológico; figuras

que representan los preparados histológicos se encuentran en W. GERLACH (1923) y en R. DOERR (1929 a), que utiliza originales de GERLACH.

Existe una sorprendente oposición entre la anafilaxia "general" y la "local". Si a un animal previamente tratado se le provoca, por una inyección desencadenante intravenosa, una reacción general, ésta se caracteriza por su comienzo inmediato y su curso rápido, así como por la circunstancia de que, si el animal sobrevive, falta toda secuela ulterior. En cambio, la anafilaxia local sólo después de largo tiempo alcanza el punto culminante de su desarrollo, y su regresión necesita horas, incluso cuando las reacciones no son particularmente intensas (simples edemas). Cuando aparecen hemorragias y necrosis, queda excluida, naturalmente, una restitución a la integridad. Se comprende, pues, la duda de si la designación de "anafilaxia local" es correcta en lo que respecta a la forma exterior del curso de la enfermedad. Sin embargo, la diferencia de los fenómenos patológicos, con mucha probabilidad, sólo es imputable a las diferencias de las condiciones del experimento. Si a un animal experimental previamente tratado de modo específico se le inyecta el antígeno por vía intravenosa, éste se distribuye rápidamente por todo el organismo, y reacciona, por tanto, a gran dilución con el anticuerpo preexistente, de modo que ejerce un estímulo sobre los órganos de choque de la correspondiente especie animal, y el antígeno se neutraliza rápidamente. Por el contrario, si se inyecta el antígeno subcutáneamente queda depositado en el lugar de la inyección y puede ponerse en relación con mayores cantidades de anticuerpos circulantes. En este caso, los órganos del choque son las arteriolas precapilares que reaccionan con un espasmo arterial, que se pone de manifiesto, incluso mucho antes de que se dañen los vasos, por una "inflamación" local. El primero en fundamentar esta hipótesis fué A. FRÖHLICH (1914), que señaló que la circulación sanguínea en el mesenterio de una rana sensibilizada cesa si se deja actuar sobre la membrana serosa unas gotas de disolución del antígeno. El lugar correspondiente se pone en seguida anémico, se rodea de una zona de ávida emigración de leucocitos y, finalmente, ofrece el carácter de una inflamación general. Entre los numerosos experimentos emprendidos para explicar el mecanismo de la anafilaxia local aduciremos aún en este lugar los experimentos de A. R. RICH y R. H. FOLLIS (1940).

RICH y FOLLIS prepararon conejos con suero de otra especie y dejaron actuar sobre la córnea de un lado una sustancia irritante, lo que tuvo como consecuencia que esta córnea se vascularizó parcial-

mente a partir de los bordes por el crecimiento hacia el interior de vasos entrecruzados. Una vez alcanzado este estado, al cabo de ocho a diez días, se inyecta en la córnea, a pequeña distancia de los nudos de capilares, el antígeno (el suero extraño). Se produce una reacción local, mientras que la misma operación en el otro ojo, cuya córnea no estaba vascularizada, resulta inactiva. Análogamente, una inyección testigo del suero de otra especie en la córnea vascularizada artificialmente de un conejo no tratado previamente dió resultado negativo. De estos datos sólo puede deducirse que el tejido de la córnea no reacciona frente a las reacciones antígeno-anticuerpo que en ella se produzcan, en tanto que no esté vascularizada; es decir, que los nudos de vasos desarrollados poseen la capacidad reaccional patológica de que carece el tejido corneal. Por el contrario, sería incorrecto traducir los resultados diciendo que la reactividad de la córnea no depende de una sensibilización del tejido de la córnea, sino de una sensibilización de los capilares [BR. RATNER (1943, pág. 658)]. Sin embargo, E. L. OPIE (1924), como conclusión de sus trabajos sobre la anafilaxia local del conejo, considera superflua la hipótesis de una exaltación de la sensibilidad de los tejidos. La oposición entre el comportamiento de la córnea exenta de vasos y la córnea vascularizada artificialmente pertenece más bien al grupo de fenómenos que enseñan que la intensidad de las reacciones anafilácticas locales depende del lugar de la reacción (véase pág. 92), y que sólo está caracterizado porque la vascularización artificial introduce en la córnea elementos tisulares capaces de reaccionar enfermizamente frente a la reacción antígeno-anticuerpo; a saber, los capilares sanguíneos. Hasta la fecha esta concepción de los experimentos de RICH y FOLLIS es, en todo caso, la que parece mejor fundada; no necesita enlazarse con conceptos hace tiempo desechados o apoyarse en nuevas hipótesis.

Entre estas hipótesis auxiliares ha jugado también un papel la concepción de que las reacciones anafilácticas locales tienen la finalidad de saturar localmente el antígeno para impedir que penetre en el torrente circulatorio y evitar así una reacción general mucho más peligrosa, el choque. Pero como se trata de dos acontecimientos casuales—o de dos tipos de reacción provocados arbitrariamente por el investigador—, resulta infundado el encadenamiento teleológico. Como R. DOERR (1936, pág. 645) expone, el estado de cosas debiera formularse diciendo que, cuando existe una disposición anafiláctica, la inyección subcutánea es menos peligrosa que la intravenosa. La dosis mínima mortal de clorhidrato de histamina para un cobayo de

380 gramos es de 0,1 mg. por vía intravenosa, y de 4 a 5 mg. por vía subcutánea; si a un cobayo de este peso se le inoculan 0,5 mg. por vía subcutánea, y de este modo no se produce el choque letal que indefectiblemente se hubiera desencadenado por una inyección intravenosa de esta dosis, no puede afirmarse por ello que la inyección subcutánea haya "impedido" el choque. Este sencillo ejemplo enseña de modo inequívoco lo falso que es de una forma de reacción condicionada por un modo especial de incorporación hacer una reacción defensiva contra una reacción provocada por otro modo de incorporar el antígeno y caracterizada por otro mecanismo. Resulta sorprendente que ningún autor se haya hecho consciente de esta falta de lógica. Se intentaba, más bien, construir de distintos modos sobre la base de las premisas falsas. Hoy carece de sentido investigar más profundamente en estas derivaciones. Digamos únicamente que siguen encontrando atención en la literatura más reciente. La idea de R. RÖSSLE (1932, 1936) de que las reacciones anafilácticas locales deben considerarse como inflamaciones hiperérgicas, es decir, que representan una hiperfunción patológica (una patergia) del tejido correspondiente, pertenece a esta equivocada dirección del pensamiento. A esta concepción llega R. ROSSLE eligiendo como objeto de investigación el grado máximo de la anafilaxia local que puede observarse en el conejo en circunstancias especiales, y haciendo valer las observaciones como conclusiones a las que atribuye validez general. El razonamiento era también infundado, porque la intensidad de las reacciones anafilácticas inflamatorias en un mismo animal de experimentación manifiesta, según el lugar en que se desencadene, todas las gradaciones posibles entre un valor máximo y el nulo. Como, finalmente, no existen pruebas experimentales de que las funciones fisiológicas de los tejidos inflamados estén exaltadas con respecto a las de los normales, R. RÖSSLE no pasa de interpretar de modo fantástico los descubrimientos histológicos de casos de reacciones anafilácticas locales [consúltase la extensa crítica de R. DOERR (1936)]. En lo que respecta especialmente a la expresión "hiperergia", se funda en la concepción errónea, también procedente de E. L. OPRÉ (1924), de que los tejidos se han sensibilizado contra el antígeno, es decir, que se han vuelto más sensibles que en estado normal frente a él. Sin embargo, los tejidos de los animales tratados previamente de modo específico no reaccionan frente al antígeno, sino frente a la reacción del antígeno con su anticuerpo, y esta reacción no es hiperérgica, sino "normérgica", exactamente "como una quemadura o un envenenamiento con histamina" [R. DOERR (1936, pág. 626)].

Que esto es exacto se deduce de que las inflamaciones anafilácticas locales pueden obtenerse en animales normales si se les inyecta primeramente el antígeno y después el suero que contiene los anticuerpos (anafilaxia local inversa) o si se les inyecta precipitados lavados.

D. SEPARACIONES E INSERCIONES DE ÓRGANOS (1).

Para conocer si un órgano determinado es necesario para la aparición de los fenómenos anafilácticos generales (fenómenos del choque), puede procederse de distinto modo.

1. En ciertos casos puede, simplemente, extirparse el órgano. La extirpación se efectúa poco antes de efectuar el ensayo (inyección desencadenante), incluso si el animal pudiera sobrevivir mucho tiempo a la separación del órgano. Si, por ejemplo, el órgano se extirpa antes de la "sensibilización" o poco después de la misma, debe contarse con la posibilidad de que la operación dificulte o impida la puesta en marcha de la producción de anticuerpos, esto es, el desarrollo del estado anafiláctico, en cuyo caso el resultado negativo del ensayo tendría otra causa. Por ejemplo, los perros esplenotomizados no pueden prepararse por vía activa [H. MAUTHNER (1917)]; pero si se le extirpa el bazo a un perro preparado de modo activo, éste reacciona frente a la inyección intravenosa del antígeno tan intensamente como un animal que posea el órgano.

2. Puede dejarse el órgano en el cuerpo, pero excluirlo de la circulación. Este método se ha empleado con el hígado de perros preparados activamente, creando una fístula de Eck, por la cual la sangre de la vena porta, rodeando al hígado, se conecta directamente con la vena cava inferior. La técnica de la operación de esta fístula ha sido mejorada por DALE y LAIDLAW (1918).

La exclusión de la circulación de animales preparados por vía activa puede también practicarse de modo que por las vías circulatorias de un órgano abandonado *in situ* (órgano cuya participación en la reacción de choque anafiláctico desea comprobarse) se hace circular la sangre de un animal normal de la misma especie con ayuda de anastomosis apropiadas preparadas por tubos de goma para-

(1) Este capítulo se ajusta estrictamente a la exposición de R. DOERR (1929, b), págs. 686 a 687), porque en la literatura reciente no se descubren modificaciones, al menos, de consideración.

finados. De este modo riegan R. M. PEARCE y B. EISENBREY (1910) el cráneo de de perros preparados con sangre de animales normales y observan que la inyección desencadenante del antígeno provoca una caída típica de la presión sanguínea, aunque el antígeno no ha podido alcanzar el cerebro.

3. Finalmente, los órganos de animales "sensibilizados" pueden insertarse en la circulación de animales normales de la misma especie. MANWARING, HOSEPIAN, O'NEILL y MOY (1925) ligan la vena porta y la vena cava inferior de un perro preparado por vía activa con la carótida y la yugular respectivamente de un perro normal, de modo que la sangre del animal normal por la presión existente en la carótida está forzada a circular por el hígado del perro preparado. Después se interceptan la arteria hepática y la vena cava superior del perro preparado, y se inyecta por vía intravenosa el antígeno al perro normal; de este modo se pueden observar:

a) Las alteraciones en el hígado del perro preparado. El experimento no ofrece para este propósito ninguna ventaja especial sobre la perfusión del hígado aislado o abandonado *in situ*.

b) Además pueden aparecer trastornos funcionales en el organismo del perro normal, que habría que comprobar si son simples reacciones secundarias a consecuencia de la reacción del hígado del perro preparado insertado en el normal o si no se pueden explicar sin admitir la existencia de hipotéticas sustancias intermediarias (por ejemplo, de venenos especiales segregados durante el choque por el hígado y cedidos a la sangre circulante).

Tales inserciones de un órgano procedente de un animal de experimentación preparado, en la circulación de un animal normal permite obtener respuestas a cuestiones a las que no alcanzan los experimentos anafilácticos en su forma ordinaria (en el animal intacto o en órgano aislado). MANWARING aplica el principio de la "transplantación de órganos", como denomina esta operación, en gran escala, variando los experimentos de diversos modos, y especialmente en el sentido de intercalar órganos normales en el circuito de animales preparados, y observa si participan en las reacciones anafilácticas de éstos. Por ejemplo, implanta el colon descendente o la vejiga de la orina de perros normales en la circulación de perros preparados, para lo que también sirven tubos de goma parafinados para lograr las copulaciones de los vasos [MANWARING (1925)]. A la misma categoría pertenece también el experimento efectuado en la cabeza de perros separada y transplantada en la circulación de un perro vivo; la cabeza aislada puede proceder de un perro normal o de un perro pre-

parado de modo específico, y el perro vivo, que suministra la sangre, puede ser a su vez un perro normal o un perro preparado de modo específico, de lo que resultan tres combinaciones cuyo ensayo por la inyección de antígeno en la circulación del perro vivo permite un planteamiento singular del problema [HEYMANS y DALSACE (1927)].

Terminado con lo anterior el capítulo de los experimentos anafilácticos, mencionaremos aún un trabajo experimental muy moderno cuyo resultado puede concebirse como manifestación de un proceso anafiláctico. Procede de la observación de que el conejo reacciona frente a la inyección intravenosa de una única dosis grande de suero de bovino o de una pequeña cantidad de γ -globulina de suero de bovino con fenómenos patológicos que aparecen una o dos semanas después de la inyección y que se caracterizan por una glomerulonefritis transitoria y lesiones focales en el hígado, en el músculo cardíaco y en las articulaciones [C. V. Z. HAWN y C. A. JANEWAY (1947)]. Estas alteraciones fueron consideradas por LOUIS SCHWAB y colaboradores (1950) como consecuencia de una reacción entre el antígeno fijado en células o a células y el anticuerpo producido por dicho antígeno, para lo que eran decisivas las siguientes observaciones:

1. Las modificaciones aparecen en el momento de formarse los anticuerpos;
2. Van acompañadas de una profunda reducción del complemento en la sangre, reducción que se mantiene durante tres a cinco días;
3. Si se impide la formación de anticuerpos por irradiación con rayos Roentgen o por inyección intravenosa de gas mostaza nitrogenada [metil-bis-(β -cloroetil)-amina ò tris-(β -cloroetil)-amina], los trastornos cesan mientras que pueden comprobarse regularmente en los animales testigo.

El razonamiento no parece convincente en sus tres puntos, especialmente en el pretendido argumento que se aduce en tercer lugar. Incluso en el caso de que fuera cierto, no se tendría razón en hablar de reacciones anafilácticas especialmente considerando la reducción del complemento. El complemento no participa de modo decisivo en las reacciones anafilácticas, y sería superfluo volver a discutir este hecho fuera de duda.

CAPÍTULO III

LA HERENCIA DEL ESTADO ANAFILACTICO

En 1906, informaron M. J. ROSENAU y J. F. ANDERSON que hembras de cobayo preñadas a las que se había añadido una mezcla de toxina diftérica y suero antitoxico o normal de caballo, dos a tres meses después aún alumbraban crías anafilácticas contra el suero de caballo. Si para el tratamiento previo de las madres se había utilizado la mezcla de toxina-antitoxina, la descendencia se manifestaba resistente frente a la toxina diftérica y anafiláctica frente al suero de caballo [J. F. ANDERSON (1906, a, b)]. La explicación más fácil de este hecho es, indudablemente, considerar como causa conjunta de la modificación doble de la reactividad de las crías el paso, a través de la placenta, hacia la circulación fetal, de las proteínas inmunes que circulan por la sangre de la madre, provocando de este modo una inmunización del embrión en el útero. Esta concepción, incluso cuando se hizo la observación, podía apoyarse en tres hechos: 1. las madres, después del tratamiento con la mezcla toxina-antitoxina, se encontraban en el mismo estado que se observaba en las crías, es decir, tanto inmunes frente a la toxina diftérica como anafilácticas frente al suero de caballo (fenómeno de THEOBALD SMITH). 2. El proceso puede desdoblarse en ambos componentes, tratando unas madres únicamente con toxina diftérica y otras únicamente con el suero normal de caballo; se alumbran crías o sólo inmunes frente a la toxina diftérica [E. WERNICKE (1895), THEOBALD SMITH (1905)] o sólo anafilácticas frente al suero normal de caballo [ROSENAU y ANDERSON (1906)]. 3. El carácter pasivo del estado anafiláctico provocado en las crías se deduce de que desaparece en un período relativamente breve. El cobayo pertenece, por motivos desconocidos, a aquellos animales de experimentación en los cuales la anafilaxia inducida por vía activa—cuando se utilizan determinados antígenos, por ejemplo, suero de caballo—es extraordinariamente persistente, tanto, que puede des-

cubrirse incluso uno a dos años después de la inyección de una pequeña dosis de antígeno, mientras que la anafilaxia pasiva, incluso cuando, como en este caso, esté determinada por un anticuerpo homólogo, desaparece rápidamente al cabo de treinta días y rara vez al cabo de sesenta o setenta [R. OTTO (1907), A. COCA y KOSAKAI (192b) y otros].

Es cierto que no coinciden enteramente los datos acerca del tiempo que permanecen en estado anafiláctico las crías de hembras anafilácticas. R. OTTO (1907) observa que las crías cuarenta y cuatro días después del nacimiento reaccionan de modo típico frente a la inyección de suero de caballo, pero después de setenta y dos a setenta y tres días no se observan sino resultados insignificantes o totalmente negativos. Sin embargo, OTTO utiliza para descubrir el estado anafiláctico un método poco sensible: la inyección desencadenante intraperitoneal del suero de caballo utilizado como antígeno; por esta misma razón se comprende que autores posteriores, en ensayos desencadenantes intravenosos o intracardiácos, observaran un término más alejado: SCAFFIDI (1913), cincuenta y un días; RATNER, JACKSON y GRUHEL, dos meses y medio, excepcionalmente, cuatro meses; L. NATTAN-LARRIER, T. LÉPINE y RICHARD (1928), setenta a ochenta días. Sin embargo, las diferencias, propiamente hablando, no son significativas porque todos cuentan el término a partir del nacimiento de las crías, y dejan, por tanto, sin considerar el período transcurrido desde que penetra en la circulación fetal el anticuerpo sensibilizante pasivo hasta la expulsión del fruto fuera del útero.

De ser correcta la concepción de que el estado anafiláctico de las crías se debe a anticuerpos procedentes de la sangre de la madre que pasan por vía diaplacentaria a la circulación del feto, habría que demostrar que, después de la preparación activa de la madre por una sola inyección subcutánea de antígeno, las crías anafilácticas sólo nacen mientras existan anticuerpos en la sangre materna. Esta deducción, sin embargo, no ha podido comprobarse de modo experimental. En la sangre de cobayos preparados activamente por una única inyección subcutánea de una pequeña dosis de suero de caballo, se puede encontrar el anticuerpo según las investigaciones de R. WEIL (1913), así como de T. H. KELLAWAY y J. F. COWELL (1923), todo lo más hasta el día sesenta y tres; por ello, para que puedan pasar a la circulación del feto, debe este período alcanzar al del embarazo, que en el cobayo dura de sesenta a setenta días, y habría, pues, que esperar que solamente resultaran anafilácticas las crías alumbradas todo lo más ciento treinta y tres días después del momento en que se administró

a la madre la inyección subcutánea preparadora. Este no es el caso. RATNER, JACKSON y GRUEHL (1928, 1931) pudieron comprobar, en sus experimentos, que entre la preparación de la madre y el parto de las crías anafilácticas puede darse un intervalo de ciento ochenta y siete días; NATTAN-LARRIER, LÉPINE y RICHARD, que prepararon la madre antes del comienzo del embarazo, es decir, antes de ser cubiertas por un macho, observaron el nacimiento de crías anafilácticas doscientos dieciséis a doscientos veintiséis días después, e incluso este período no puede considerarse máximo. Por consiguiente, el intervalo entre la preparación de la madre y el parto de crías anafilácticas no corresponde al período en que pueden descubrirse anticuerpos en la sangre de la madre, *sino a la duración de la anafilaxia activa del cobayo* [R. DOERR y S. SEIDENBERG (1931)].

El embarazo del cobayo, como se ha mencionado, sólo dura sesenta a setenta días, y las hembras pueden fecundarse de nuevo inmediatamente después de un parto; por tanto, considerando lo expuesto en el párrafo anterior, se entiende que un cobayo hembra, preparado por una única inyección subcutánea de suero de caballo, pueda alumbrar *varias veces* crías anafilácticas. Esto pudo ser comprobado por RATNER, JACKSON y GRUEHL, por NATTAN-LARRIER y LÉPINE, y por R. DOERR y SEIDENBERG; los autores americanos, en uno de sus experimentos, consiguieron cuatro camadas sucesivas de una sola madre, y las del cuarto parto, a pesar de haberse producido cuatrocientos sesenta y cinco días después de la preparación de la madre, reaccionaban frente al suero de caballo tan enérgicamente como las del primero. Sorprende especialmente lo contradictorio de que el organismo materno durante este tiempo ceda anticuerpos, o como actualmente suele decirse, globulinas inmunes, al feto, que esta globulina inmune haya de alcanzar el feto por vía diaplacentaria y que, mientras tanto, no se encuentre en su vehículo, en el plasma sanguíneo materno. No intentaremos discutir en este lugar las posibilidades de explicar esta contradicción, puesto que sólo podría tratarse de hipótesis no demostradas. Para el autor, no cabe duda de que una solución segura, hasta la fecha no conseguida, pudiera dar una información satisfactoria para orientar debidamente la investigación acerca de la naturaleza y mecanismo de acción del anticuerpo [consúltese R. DOERR (1947, pág. 42 y siguiente)]. Sin embargo, no he podido resistir la tentación de exponer los experimentos de KELLAWAY y COWELL (1922), quienes por una inyección intravenosa de 3 ml. de suero normal de cobayo hicieron desaparecer el anticuerpo de la sangre de un cobayo preparado por vía activa con suero de

caballo; veinte horas después suben espontáneamente los anticuerpos al nivel anterior. El problema que planteé en 1929 [R. DOERR (1929 b), pág. 715] era el siguiente: "¿Qué debe entenderse por un "anticuerpo" que desaparece temporalmente por una inyección intravenosa de un suero de la misma especie y reaparece después espontáneamente?" Hasta la fecha esta pregunta no se ha contestado ni se ha vuelto a insistir en los experimentos.

El problema de que una hembra de cobayo preparada activamente por una inyección subcutánea de antígeno pueda alumbrar crías con anafilaxia pasiva en tanto que ella se encuentre en el estado de anafilaxia activa, a pesar de que en su sangre no pueda descubrirse ningún anticuerpo, puede desdoblarse en dos cuestiones. La primera corresponde a la pregunta de por qué la hembra de este animal, después de haber recibido un único estímulo antigénico, aparentemente tan escaso, persista tanto tiempo en estado de anafilaxia activa, estado que debe considerarse como prueba de la persistencia del anticuerpo específico; la segunda pregunta inquiriere por qué estos anticuerpos persistentes sólo pueden descubrirse por la reactividad anafiláctica de la madre y no por la investigación de su sangre. Apoyándose en la teoría, bien demostrada, del origen celular de los anticuerpos, R. DOERR (1929 b) refiere la persistencia de estas sustancias al fenómeno, confirmado tanto por los fisiólogos como por los patólogos, de que la consecuencia de los estímulos (en este caso, la producción de anticuerpos) sobrepasa la duración del estímulo (la acción del antígeno sobre las células productoras de anticuerpos) y prosigue autónomamente. Como los anticuerpos, en tanto que circulan por la sangre, dado el estado actual de nuestros conocimientos, deben considerarse como globulinas, que, como las demás proteínas, serán demolidas en el metabolismo, la persistencia sólo puede producirse si la producción autónoma de globulinas inmunes predomina sobre la continua demolición. La construcción de las globulinas inmunes a partir de los aminoácidos de las proteínas de la alimentación fué demostrada experimentalmente por R. SCHÖNHEIMER, S. RATNER, D. RITTENBERG y M. HEIDELBERGER (1942 a), y la demolición continua de los anticuerpos circulantes fué también demostrada por los mismos autores (1942 b), de modo que la persistencia durante toda la vida de los anticuerpos virulicidas contra el sarampión o la fiebre amarilla después de haber pasado estas infecciones, parece ser la resultante de la producción autónoma de globulinas inmunes y de la demolición parcial de las mismas en el metabolismo proteico. Parece racional aplicar este esquema a la persistencia de la anafilaxia activa del co-

bayo, lo que fué establecido por primera vez por R. DOERR (1929 b); ahora bien, aquí se observa la carencia de la fase libre (humoral) del anticuerpo, que se nos impone como necesaria para comprender la preparación pasiva del feto en el útero. La solución de este enigma, como ya se ha subrayado, habrá de influir también sobre nuestras concepciones acerca de la naturaleza y de las formas de estado de los anticuerpos.

El estado anafiláctico es una "propiedad adquirida" y por eso no puede heredarse según las leyes de la genética. Con ello coincide que por el apareamiento de cobayos machos en estado de anafilaxia activa con hembras normales no se obtenga ninguna descendencia anafiláctica, como observaron R. OTTO (1907), así como RATNER, JACKSON y GRUEHL (1927) en experimentos esenciales. En todos los casos sólo se comprobó un apareamiento de este tipo, y el resultado negativo se aceptó como evidente por sí mismo; las crías de hembras en estado de anafilaxia activa se comportan como sensibilizadas pasivamente, es decir, por el paso diaplacentario de anticuerpos de la madre, y nada indica una transmisión germinativa a través de las células sexuales, como sería necesario en el caso de una descendencia anafiláctica de los machos.

El autor tiene noticia de que, inmediatamente antes del desencadenamiento de la primera guerra mundial, un zoólogo emprendió experimentos por los que pretendía conseguir un estado anafiláctico hereditario. Cobayos machos y hembras, poco después de nacer, se prepararon activamente por una inyección subcutánea de una pequeña dosis de suero equino normal, las crías obtenidas de su apareamiento se trataron del mismo modo y así sucesivamente, esperando que se conseguirían finalmente descendientes que resultaran anafilácticos contra el suero de caballo, sin que hubieran podido adquirir esta propiedad sino por una herencia estrictamente germinativa. El zoólogo podía naturalmente tener en cuenta el fracaso de todos los experimentos de este tipo emprendidos con el fin de crear una base experimental para el lamarkismo; pero consideraba que en la preparación activa de un cobayo se trata de un estímulo de un tipo especial, que altera el organismo durante todo el periodo del embarazo, y, precisamente del modo íntimo, entretelado con el metabolismo, que es de opinar en la producción de anticuerpos. El experimento se calculaba que duraría varios años y se contaba con medios para llevarlo a cabo. ¿Debe sentirse el que la primera guerra mundial hiciera olvidar definitivamente el proyecto?

Si a una hembra de cobayo embarazada se le inyecta, dos a seis

días antes del parto, suero de caballo u otro antígeno, puede observarse que las crías resultan anafilácticas a pesar de que la madre, en el momento del parto, no estaba aún preparada activamente y su sangre, por tanto, aún no poseía anticuerpos. La primera de estas pruebas procede de SCAFFIDI (1913), y comprobaron los resultados RATNER, JACKSON y GRUEHL (1927), RATNER y GRUEHL (1931), NATTAN-LARRIER y RICHARD (1929), A. CIONINI (1927), R. DOERR y S. SEIDENBERG (1931). Ya SCAFFIDI anunció que, en estas circunstancias, debe tratarse de una preparación activa del feto por el paso, a través de la placenta, de antígeno contenido en la sangre materna a la circulación del feto. Esta opinión se vió fortalecida por los argumentos siguientes:

1. Tales crías no reaccionan frente al antígeno inmediatamente o pocos días después del nacimiento, sino sólo después de transcurrido el período de incubación necesario para el desarrollo de una anafilaxia activa.
2. Permanecen durante más tiempo en estado anafiláctico que si fueran preparados de modo pasivo y homólogo.
3. El tiempo transcurrido entre la preparación de la madre y el parto en algunos casos resulta tan breve (veinticuatro a setenta y dos horas) que la producción de anticuerpos en el organismo materno puede excluirse con seguridad.
4. En el suero de las crías pueden descubrirse veinte a veinticinco días después del parto anticuerpos anafilácticos por la prueba de la transmisión pasiva homóloga (A. CIONINI).
5. Cuando una madre con anafilaxia activa alumbró crías hembras, éstas pueden desarrollarse y ser fecundadas alumbrando a su vez crías con anafilaxia pasiva, de modo que a partir de la primera madre proceden dos generaciones sucesivas anafilácticas, de las cuales la primera se comporta como activa y la segunda como pasiva; con la segunda generación, la cadena se rompe. B. RATNER y H. L. GRUEHL (1931) pudieron observar uno de estos casos, que demuestran de nueva forma, con la seguridad que permiten experimentos tan breves, que se trata de una anafilaxia congénita, y no de anafilaxia hereditaria.

De las informaciones de diversos autores que se han ocupado de la anafilaxia congénita del cobayo (1) se deduce claramente que, a

(1) Además de los citados en el texto, pueden aducirse: P. A. LEWIS (1908), F. SCHENCK (1910), BELIN (1910), A. MORI (1910), H. G. WELLS (1914) y F. P. GAY y E. E. SOUTHARD (1907).

partir de hembras preparadas activamente, se consigue obtener crías con anafilaxia pasiva con gran regularidad [RATNER, JACKSON, y GRUEHL (1927), pág. 301]], mientras que rara vez (1) nacen descendientes con anafilaxia activa, aunque se tenga la precaución de administrar el antígeno (suero de caballo) poco antes del parto para excluir con seguridad una preparación pasiva del feto en el útero, por las condiciones de tiempo en que se efectúa la prueba. Si se admite que la preparación pasiva en el útero se produce por el paso de anticuerpos a través de la placenta, indudablemente la preparación activa debe atribuirse al paso, por el mismo camino, del antígeno existente en la circulación materna hacia la circulación fetal. Ahora bien, los anticuerpos son globulinas- γ , o bien sustancias ligadas de modo inseparable a las anteriores (al menos en el estado en que circulan por la sangre del cobayo materno), y, en el suero equino utilizado para la preparación de la madre, los componentes activos son también proteínas del plasma; a saber: globulinas normales dotadas de actividad dominante. Por consiguiente, existen las mismas probabilidades para el paso a través de la placenta del anticuerpo y del antígeno, siempre que sólo se tengan en cuenta las circunstancias físicas, ante todo el tamaño molecular; sin embargo, en la consideración biológica no debe olvidarse una diferencia importante, ya que los anticuerpos utilizados para preparar el feto son globulinas de la misma especie; en cambio, el suero de caballo que debe actuar para la preparación activa es, por el contrario, una mezcla de proteínas extrañas.

Para decidir el problema de la existencia o de la singularidad de la anafilaxia congénita se comenzó inyectando antígeno (suero de caballo) a hembras grávidas y buscándolo a determinados tiempos en los fetos.

NATTAN-LARRIER y RICHARD (1929 b), a cobayos hembras grávidas les inyectan, entre treinta y cinco y cincuenta días después de la concepción, suero de caballo, en parte intracardiamente (2 ml.) y

(1) SCAFFIDI sólo pudo señalar un experimento. NATTAN-LARRIER y RICHARD consideran los resultados positivos como excepcionales, RATNER, JACKSON y GRUEHL investigaron 69 partos, 42 con resultado completamente negativo, en 14, no podía excluirse una sensibilización pasiva, y en 14 se apreciaba una sensibilización activa con mayor o menor precisión. R. DOERR y SEIDENBERG, después de su comprobación, llegaron a la conclusión de que "la sensibilización pasiva del feto en el útero parece un proceso regular, mientras que la consecución de descendencia con anafilaxia activa debe considerarse un resultado excepcional y casual; casual, porque no puede reproducirse siguiendo condiciones experimentales determinadas".

en parte subcutáneamente (8 a 10 ml., distribuídos en dosis de 2 ml., separadas por intervalos de dos a tres días). Diez minutos, veinticuatro, cuarenta y ocho o setenta y dos horas después se matan las hembras, se recogen los embriones del útero, después de abrir éste, y se investiga el suero sanguíneo de los mismos en cuanto a su contenido de proteína de caballo. La presencia de la proteína heteróloga no alcanza a descubrirse por la reacción de precipitinas, sino únicamente por el método de fijación del complemento, y aun con éste únicamente cuando se utiliza como antígeno 0,1 ml. de suero fetal, es decir, un volumen de 10^4 a 10^5 veces mayor que el necesario para descubrirlo en el suero de la madre. Diez minutos después de la inyección de la madre no existe en la sangre fetal nada de proteína de suero de caballo; únicamente pasadas veinticuatro horas o más comienzan a dar resultado positivo las reacciones serológicas. NATTAN-LARRIER y RICHARD deducen de estos experimentos que el suero de caballo sólo pasa con dificultad, lentamente y en cantidades mínimas por la placenta del cobayo. Además, los autores citados señalan que el tiempo durante el cual debiera tener lugar el paso del suero de caballo a la circulación del feto, también está limitado porque la proteína heteróloga, como ya se sabe, al cabo de siete a diez días desaparece enteramente de la circulación materna. DOERR y SEIDENBERG (1931) inyectaron hembras de cobayo grávidas con 1 a 5 ml. de suero de caballo, por vía subcutánea, y separaron los fetos del útero por una operación efectuada de cuarenta y ocho a setenta y dos horas después, y con el suero sanguíneo de los fetos trataron cobayos normales que examinaron, después de un período de incubación de treinta a cuarenta y siete días, efectuando el ensayo por la administración intravenosa de 0,4 ml. de suero de caballo. En un único caso la prueba resultó positiva.

Si la creación de la anafilaxia congénita activa resulta extraordinariamente difícil en el laboratorio, tanto por la relativa impermeabilidad de la placenta del cobayo para los antígenos proteicos, de otra especie, de alto peso molecular, como por circunstancias de tiempo, en el mismo sentido opera la circunstancia de que, incluso los antígenos muy activos, no preparan con tanta seguridad el feto como al cobayo, que vive algunos días de vida extrauterina. Los experimentos de RATNER, JACKSON y GRUEHL, NATTAN-LARRIER y RICHARD y R. DOERR y S. SEIDENBERG demuestran que los cobayos recién nacidos, cuyo comportamiento es similar al del feto pocos días antes del parto, si bien se pueden preparar activamente por pequeñas cantidades de suero de caballo, con frecuencia se observan irregularida-

des, es decir, fracasos; según RATNER, JACKSON y GRUEHL, incluso si la dosis preparadora se eleva a 1,0 ml. de suero de caballo.

La regularidad con que las madres preparadas por vía activa alumbran crías anafilácticas, se explica, como ya se ha indicado, porque las globulinas inmunes de la misma especie pasan fácilmente a través de la placenta. El hecho de que estas globulinas inmunes deben existir en el organismo de la madre está fuera de duda, porque en caso contrario no se comprendería la persistencia de la reactividad anafiláctica que incluso se prolonga de por vida, ni la capacidad de tener descendencia con anafilaxia pasiva. Ahora bien, las globulinas inmunes no se descubren en la sangre circulante de la madre, de modo que no puede hacerse ninguna afirmación acerca del mecanismo de la preparación pasiva de los fetos en el útero de la misma. Pero el estado de las crías (en oposición a algunas objeciones expresadas por A. CIONINI) muestra, en todos los respectos, las propiedades de la anafilaxia pasiva, como además de por los razonamientos aducidos, se deduce de la observación siguiente.

Los cobayos sensibilizados por vía activa, por término medio, son, según la dosis antigénica aguda letal, menos sensibles que los preparados por vía pasiva, y es bien sabido que los cobayos preparados por vía activa sólo muy raramente reaccionan frente a la inyección subcutánea del antígeno con choque típico que termine al cabo de pocos minutos en muerte [J. H. LEWIS (1921)]. Ahora bien, R. DOERR y S. SEIDENBERG (1930) observan que en el cobayo con anafilaxia heredada, 0,0008 ml. de suero de caballo administrado por vía intravenosa basta para desencadenar el choque agudo letal, y que tales animales también reaccionan frente a inyecciones subcutáneas de dosis relativamente pequeñas de suero de caballo (0,2 a 0,5 ml.) con choque agudo letal (en este caso los síntomas no se producen inmediatamente después de la inyección subcutánea, sino después de transcurrido un período de latencia de quince a veinticinco minutos, por lo que deben considerarse como efecto de mínimas cantidades de suero absorbidas desde los tejidos subcutáneos por los vasos y no como consecuencia de inyecciones fortuitas en éstos).

Para los fenómenos de la anafilaxia congénita del cobayo no sólo resulta un factor importante la persistencia del estado anafiláctico de las madres preparadas por vía activa, sino también, como señalan A. KUTTNER y B. RATNER (1923), la constitución de la placenta. O. GROSSER, fundándose en investigaciones histológicas, distingue cuatro tipos de placenta: 1, la placenta epitelio-corial (caballo, bovino, cabra); 2, la placenta sindesmocorial (oveja, corzo); 3, la placenta

endoteliocorial (carnívoros), y 4, la placenta hemocorial (roedores, insectívoros, monos, hombre). En esta serie disminuye el número de paredes limitantes entre la circulación sanguínea de la madre y la del feto, hasta que, finalmente, en el cuarto grupo el epitelio de las vellosidades del corion está regado directamente por la sangre de la madre. Por ello cabe admitir un aumento de la permeabilidad que alcanza su máximo en la placenta hemocorial. Con esto concuerda que (como se deduce de numerosos trabajos [véase literatura en R. DOERR (1941)], entre los cuales son especialmente importantes las investigaciones de N. SCHNEIDER y J. SZATMÁRY (1938 a 1940), que emprendieron experimentos comparativos en animales de los cuatro tipos placentarios) en el grupo IV (de placenta hemocorial) las proteínas de la misma especie (producidas en el cuerpo de la madre) no pueden alcanzar el suero fetal ni por el calostro ni por la leche, sino únicamente por la placenta. Los anticuerpos de la misma especie producidos en el organismo materno se imponen, por consiguiente, en el cobayo para explicar la preparación pasiva del feto en el útero.

A estos dos factores debe atribuirse que no se hayan planteado — que sepa el autor — experimentos sobre anafilaxia congénita en otros animales. La placenta del hombre pertenece, ciertamente, al mismo tipo que la del cobayo; sin embargo se comprende que el interés de la medicina no se haya despertado por la posibilidad de que una mujer en estado grávido se vuelva anafiláctica por la inyección de un suero curativo y que alumbrase un niño que, en los primeros días después de nacer, pueda reaccionar frente a inyecciones de suero de caballo con fenómenos patológicos. El interés de la medicina contemporánea estaba absorbido por la eritroblastosis que, precisamente, es también una reacción patógena antígeno-anticuerpo y ocasionada por la permeabilidad de la placenta para anticuerpos de la misma especie, pero que difiere fundamentalmente de la anafilaxia por el modo de formarse, por el momento de desencadenarse el proceso y por la sintomatología. La importancia del estudio experimental de la anafilaxia congénita, a pesar de esta limitación como un objeto especial, no puede menospreciarse, porque nos aproxima al problema de la naturaleza del anticuerpo desde un punto de vista biológico. Es de sentir que la anafilaxia congénita del cobayo, después de haberse mantenido durante algún tiempo como tema inmunológico, haya sido dada de lado, a pesar de que los problemas ligados con ella no han sido sino abordados, pero no resueltos, y sin que en ella se hayan aplicado las variantes del experimento fundamental.

De este modo, no antes de 1940, D. H. CAMPBELL y P. A. NI-

COLLE comprobaron en útero aislado la transmisión de la reactividad anafiláctica al feto, lo que efectuaron por las reacciones del órgano frente al contacto con el antígeno con que había sido preparada la madre, entre las semanas 5.^a y 6.^a del embarazo, es decir, en estado de gravidez avanzada (se prepararon con 0,1 mg. de ovalbúmina por vía subcutánea). Los úteros fetales dieron siempre (prescindiendo de una reacción dudosa) resultados completamente negativos probablemente porque la musculatura del útero estaba todavía poco desarrollada, mientras que el intestino respondía a concentraciones de antígeno muy bajas con una contracción violenta. Ahora bien, como los ensayos se limitaron a una única circunstancia experimental (preparación activa de la madre hacia la mitad del embarazo), con estos datos no se ha adelantado mucho.

CAMPBELL y NICOLLE no hacen ninguna afirmación determinada acerca del mecanismo de la sensibilización del feto; pero la consideran activa por la circunstancia de que el estado anafiláctico de los recién nacidos puede durar varios meses. Anteriormente, A. CIONINI (1927) manifiesta la misma duda, pero no por la larga duración del estado anafiláctico de los cobayos jóvenes preparados activamente, sino, principalmente, porque el estado anafiláctico de los animales recién nacidos (al menos en los primeros días después del nacimiento) puede transmitirse a cobayos normales con completo éxito. Los experimentos fueron efectuados con la descendencia de madres que habían sido preparadas durante el embarazo por vía activa con clara de huevo de gallina. CIONINI opina que, en tales animales jóvenes, debe tratarse de un fenómeno que representa un estado intermedio entre la anafilaxia activa y pasiva o por un fenómeno nuevo enteramente distinto de ambos estados. Sin embargo, puede oponérsele que los conceptos de "anafilaxia activa" y "pasiva" corresponden a experimentos que el experimentador desmembra arbitrariamente en dos actos, de los cuales no sólo el segundo (desencadenamiento de los síntomas), sino también el primero (la preparación activa o pasiva) suelen ser estímulos únicos. Sin embargo, el feto en el útero, especialmente cuando la preparación de la madre se produce durante la gravidez, recibe reiterada o continuamente una preparación pasiva y probablemente también activa, de modo que, de hecho, son de esperar efectos imprevistos. Es digno de notarse que la transmisión pasiva de cobayos recién nacidos a cobayos normales, especialmente cuando se efectúa en los primeros días después del nacimiento, da resultado positivo, lo que hace pensar en procesos *intra partum* (rotura de los vasos sanguíneos en la disolución de la placenta).

14 Digno de notarse y de someterse a comprobación cuidadosa es el dato de CRONINI de que las hembras de cobayo embarazadas en la última fase del embarazo habitualmente no se pueden preparar pasivamente de modo homólogo ni heterólogo; por el contrario, en esta época de gravidez adelantada se puede desencadenar el choque, y poco tiempo después del alumbramiento se recupera con toda su intensidad la reactividad anafiláctica. Esta desaparición del estado anafiláctico y su recuperación recuerda enteramente a las acciones que obtuvieron por C. H. KELLAWAY y J. S. COWELL (1922), por la inyección intravenosa de suero de la misma especie en cobayos preparados por vía activa y pertenecen al mismo capítulo de la problemática de los anticuerpos (véase pág. 103).

CAPÍTULO IV

SINTOMATOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LAS REACCIONES ANAFILÁCTICAS

I. Cobayo.

a) El choque agudo.

Si se inyecta en un vaso de un cobayo por vía activa el antígeno utilizado para la preparación, se consigue de este modo una conveniente concentración de antígeno en la sangre circulante y conducirlo por el torrente circulatorio a todos los órganos vascularizados. El examen exterior del animal ya informa de que la consecuencia del contacto de los distintos tejidos (expresado más exactamente del paso de la sangre que contiene antígeno por sus vasos) debe consistir en una contracción de los músculos lisos que existan en el tejido. Los caballos de la nuca se erizan (*arrectores pilorum*), se expulsan orina y heces a consecuencia de las contracciones provocadas en la musculatura del intestino y de la vejiga, y se presentan los síntomas de una repentina asfixia a consecuencia de cerrarse los conductos aeríferos superiores; los animales tosen, curvan la espalda y levantan la cabeza hacia lo alto, y pronto presentan espasmos de asfixia que son tan violentos que todo el animal se dispara hacia arriba. Las convulsiones de asfixia pueden transcurrir en varios paroxismos de intensidad creciente hasta que el animal cae de lado y muere después de varios movimientos respiratorios sin profundidad, en los que no participa ya el tórax, sino solamente los músculos alrededor del hocico. Si los paroxismos cesan antes de que se produzca la muerte por asfixia, el animal puede recuperarse de una manera sorprendentemente rápida, e incluso en seguida se pone a comer; en caso contrario, el cobayo muere habitualmente tres a seis minutos después de recibir la inyección desencadenante, intravenosa, intracarotídea o intracardíaca.

De la observación a simple vista se deduce que la muerte por choque agudo no puede ser sino una asfixia. La autopsia suministra una aclaración más precisa. En efecto, al abrir los cobayos muertos no se observa otra modificación que pueda explicar la muerte sino una rigidez de los pulmones, hinchados, pálidos, que al abrir el tórax no se retraen, sino que ocultan el corazón y sorprenden por su color blanquecino. En cortes teñidos los alvéolos aparecen enormemente dilatados, los capilares exentos de sangre, la mucosa de los pequeños bronquios dispuesta en pliegues longitudinales que avanzan profundamente hacia el lumen, por cuyo motivo éste está considerablemente reducido. J. AUER, P. A. LEWIS (1909, 1910) atribuyen estas observaciones a una contracción tetánica de los músculos de los bronquios más finos, que en el cobayo están muy desarrollados en comparación con otras especies animales [SCHULTZ y JORDAN (1911)].

El proceso del cierre bronquial, según lo observado en la investigación macro y microscópica de cobayos muertos en choque agudo, se produce por el estrechamiento del lumen bronquial por la contracción de los músculos lisos, a cuya consecuencia se forman los pliegues longitudinales de la mucosa que mediante la secreción llegan a ponerse en contacto; de este modo se produce una especie de cierre por una válvula que al principio permite el acceso de aire a los alvéolos, porque los movimientos de inspiración forzados por la avidez de aire consiguen vencer la resistencia; la expiración, sin fuerza, no puede ya expulsar estas cantidades de aire tan penosamente aspiradas, y de este modo se produce el enfisema agudo que provoca la rigidez de los pulmones llenos de aire. Este enfisema no se produce de un golpe, sino que los pulmones formalmente han captado aire hasta alcanzar un máximo en que resulta imposible toda ventilación, como puede verse si se hace circular sangre con antígeno por los vasos de los pulmones aislados de un cobayo anafiláctico a la vez que se les obliga a respirar artificialmente (consúltese pág. 49). Es posible que, como opina H. T. KARSNER (1928) un edema que se produce repentinamente refuerce la actividad del cierre valvular ocasionado por el espasmo bronquial, a pesar de que el autor, en numerosos experimentos, no ha podido convencerse nunca de la existencia de una inflamación edematosa del parénquima pulmonar o de la mucosa bronquial. Resulta indefendible el punto de vista que defiende, por su parte, P. SCHMIDT (1924), de que la causa del cierre valvular y de sus consecuencias no es una contracción de la musculatura lisa bronquial, sino únicamente un edema agudo de la mucosa bronquial.

La "muerte aguda por choque" del cobayo se produce, pues, por asfixia puramente mecánica. Debe plantearse el problema de si la expresión "choque" se adapta a un proceso de este tipo y si es correcto designar los pulmones como "órganos de choque del cobayo" cuando no se trate de caracterizar meramente el curso rápido del proceso patológico ni de designar el órgano en que se produce la reacción que conduce a la muerte sin considerar el mecanismo de la misma.

En los animales que sucumben en pocos minutos a la asfixia por espasmo bronquial no se observan, aparte de la hinchazón típica de los pulmones, ni en vida ni después de muertos, sino pocos signos de procesos patológicos, que en gran parte deben considerarse como consecuencias secundarias de la asfixia, como, por ejemplo, la cianosis, la sangre oscura e incoagulable que se encuentra en el corazón y en los grandes vasos y las huellas anatómicas de las intensas convulsiones, como, por ejemplo, desgarramientos y degeneración cética de los músculos estriados [R. BENEKE y STEINSCHNEIDER (1912), v. WORZIKOWSKY-KUNDRATITZ (1913)]. En el choque pueden observarse (también por electrocardiograma) perturbaciones de la actividad del corazón [J. AUER y P. A. LEWIS (1910), H. KÖNIGSFELD y OPPENHEIMER (1922), HÖFER y KOHLRAUSCH (1922), L. H. CRIEP (1931)]. Una breve elevación de temperatura que, en ocasiones, se observa puede atribuirse también a un aumento de la producción de calor por las contracciones convulsivas de la musculatura respiratoria. Se reduce el contenido de complemento en el suero sanguíneo, alteración que, en un principio, se había relacionado con la producción de un veneno anafiláctico, pero que se explica bien como un fenómeno secundario no esencial, condicionado por la naturaleza de antígeno-anticuerpo del anticuerpo; por el experimento en órgano aislado (cuerno del útero) se ha demostrado, en todo caso, que la cooperación del complemento no es necesaria para la contracción anafiláctica de la musculatura lisa de los cobayos preparados [véase R. DOERR (1929 b, pág. 718)].

L. B. WINTER (1945) demostró en experimentos especiales que en cobayos con alto grado de anafilaxia se desencadena un choque mortal más fácilmente y con mayor frecuencia con dosis de antígeno extremadamente bajas, sobre todo si el antígeno no se inyecta directamente en el gran circuito sanguíneo, sino en la vena porta. WINTER observa también que muchos más cobayos sucumben de choque agudo cuando han transcurrido noventa días desde la preparación que cuando los animales se tratan después de breve tiempo (pocas semanas) con el antígeno. WINTER (véase pág. 56) concluye

que las células hepáticas se han "sensibilizado", es decir, que producen la sustancia que ocasiona el choque concebido como un envenenamiento agudo, y, además, la producen en cantidad creciente—con la duración de la preparación—y con mayor tendencia a salir de las células hepáticas. Como en la gran mayoría de los autores actuales, en el fondo de la hipótesis de WINTER encontramos la hipótesis de que el desencadenamiento de los síntomas anafilácticos se debe a la acción de un veneno procedente de los tejidos. Mientras que C. A. DRAGSTEDT (1941), H. O. SCHILD (1937) y otros autores opinan que muchos y muy distintos tejidos pueden liberar este veneno por la influencia de una reacción antígeno-anticuerpo y que el veneno es una sustancia perteneciente al metabolismo celular normal que existe combinado a las células, WINTER considera más probable que la formación de veneno esté centralizada en un órgano, en el hígado, y que el veneno se produzca durante la "sensibilización" y a consecuencia de ella; se trata, pues, de una de las muchas variantes de la idea básica de un veneno anafiláctico y precisamente de la más improbable. En efecto, del experimento en pulmón de cobayo anafiláctico, aislado, regado por sangre y sometido a respiración artificial, se deduce que el hígado no es decisivo para la aparición de la rigidez pulmonar por espasmo bronquial que conduce a la muerte, y el experimento de la anafilaxia pasiva demuestra que el veneno anafiláctico (en caso de que exista realmente) no se produce y multiplica sólo en las células orgánicas.

b) El choque demorado.

En el choque agudo del cobayo la muerte rápida por asfixia impide el desarrollo de otras manifestaciones patológicas de la reacción antígeno-anticuerpo que transcurren con más lentitud y que sólo alcanzan un grado apreciable después de largo tiempo. Para que se manifiesten estas consecuencias tardías es evidentemente necesario excluir el espasmo bronquial. Se ha observado que esto puede conseguirse, ante todo, impidiendo que la concentración desencadenante del antígeno en el gran circuito sanguíneo se establezca repentinamente en grado máximo, sino haciendo que el antígeno aparezca paulatinamente, lo que se consigue del modo más sencillo administrando la inyección desencadenante no por vía intravenosa (intracardiaca, intracarotídea), sino intraperitoneal o subcutánea. Se consigue de este modo un choque demorado que puede sostenerse de doce minutos a dos o más horas, y que puede terminar con la muerte o el resta-

blecimiento. En ocasiones el choque demorado puede enlazarse con una segunda fase de la reacción aguda, y en los cobayos, a los que después de una breve incubación se les inyecta una dosis de antígeno muy pequeña, el choque puede también aparecer demorado después de una inyección intravenosa, como una forma de reacción independiente [R. WILLIAMSON (1936 b)].

En el choque demorado, las alteraciones respiratorias que caracterizan el choque agudo se manifiestan, todo lo más, por una disnea más o menos acusada. En primer plano, aparece una fuerte depresión que puede ofrecer todos los grados, desde una somnolencia ligera hasta un coma grave. Los animales erizan el pelo, cierran los ojos, que con frecuencia lagrimean mucho; bostezan como si estuvieran ebrios de sueño y caen y permanecen tumbados sobre un costado; conservan, sin embargo, los reflejos corneales, y responden a estímulos cutáneos fuertes con movimientos de defensa. El restablecimiento da con frecuencia la impresión del despertar de un sueño profundo, ya que el animal abre los párpados, se despereza y acepta la alimentación que se le ofrece. La misma recuperación rápida y completa se observa también en el choque agudo, y entre ambas formas de reacción existen numerosos síntomas comunes (el prurito, que obliga a los animales a rascarse violentamente hocico y orejas con las patas delanteras; la evacuación de heces y orina, la disminución de la coagulabilidad sanguínea, el empobrecimiento del complemento en el suero, etc.), lo que demuestra que los mismos procesos se producen en el fondo de dos manifestaciones patológicas tan extraordinariamente distintas. En el síndrome del choque demorado están representadas, como se deduce del recuento que acabamos de efectuar, reacciones de distintos músculos lisos, si bien nunca son tan intensas como las contracciones de los músculos bronquiales que causan la asfixia, sino que se aproximan a los movimientos que desempeñan los músculos lisos en el comportamiento fisiológico del organismo. Debe recordarse que tales contracciones moderadas de los músculos lisos pueden también reproducirse *in vitro* si, en el experimento de SCHULTZ-DALE, el cuerno del útero de cobayo anafiláctico se pone en contacto con pequeñas concentraciones de antígeno (véase página 86 y figura 5), o si, según proceden KENDALL y VARNEY (1927), el antígeno desencadenante no se deja actuar sobre la superficie peritoneal, exterior, del intestino delgado, aislado, de cobayo anafiláctico, sino sobre la mucosa. Entre las reacciones de los músculos lisos debe contarse también el *espasmo arterial*, que es tan intenso que en los cobayos que se encuentran en choque, si se desmocha

el músculo de la oreja e incluso si se secciona la arteria femoral, apenas sale sangre; este espasmo arterial puede demostrarse también "en preparados de vasos", aislados, al añadir al líquido de perfusión el antígeno [E. FRIEDBERGER y S. SEIDENBERG (1927), P. INTROZZI (1928)]. La contracción de las arterias debe tener como consecuencia una elevación de la presión sanguínea, que también ha sido demostrada directamente por numerosos autores [M. ARTHUS (1921), M. LOEWIT (1912), J. AUER y P. A. LEWIS (1910) y otros].

La exaltación de la presión sanguínea que acabamos de mencionar es, sin embargo, relativamente breve, y va seguida de una fuerte reducción de la presión sanguínea, acompañada de un descenso de la temperatura corporal ("caída anafiláctica de temperatura"). Si se mantiene durante mucho tiempo el choque demorado, la temperatura del cuerpo del animal puede reducirse varios grados, a saber, dos a cuatro, e incluso siete a nueve, y en casos extremos, once a 13°, de modo que los animales se tocan muy fríos.

No son muy abundantes las observaciones que descubre la autopsia de los cobayos muertos por choque demorado. Naturalmente falta la hinchazón de los pulmones: en los pulmones de cobayos que han muerto después de un choque prolongado se observan, en cambio, edemas y hemorragias. Según WEIL (1917), el hígado aparece congestionado, y K. HAJOS y L. NEMETH (1925) y MARTIN y CROIZAT (1927 a, b) han descrito alteraciones histológicas de las células hepáticas.

Ni los síntomas ni las alteraciones que pueden apreciarse después de muertos permiten sentar ninguna afirmación segura acerca del mecanismo del choque demorado del cobayo. Sin embargo, lo más probable es admitir que los procesos patológicos se producen principalmente en el hígado. En favor de ello habla, ante todo, la sorprendente semejanza con los fenómenos producidos en el choque anafiláctico del perro, en el cual parece bastante bien establecido, por pruebas experimentales, el papel del hígado como "órgano de choque". En segundo lugar, la incoagulabilidad de la sangre puede explicarse por la cesión de heparina por el hígado, y la congestión de este órgano observada por WEIL habla también en favor de su participación esencial en el choque; por último, a estos argumentos pudieran añadirse los resultados experimentales, es cierto que no totalmente convincentes, de L. B. WINTER (1) (véase pág. 116). No pue-

(1) Así, F. H. FALLS (1918) señala que para desencadenar el choque por inyección desencadenante intraportal se necesitan mayores cantidades de suero

de pensarse en graves perturbaciones anatómicas cuando se ha visto de qué modo los animales pueden restablecerse del choque demorado, llegando inmediatamente a un estado de completo bienestar, y por otra parte, no puede negarse que otros cobayos, en el choque demorado, mueren después de un período más o menos largo. En el choque letal pudiera intervenir también la parálisis del corazón, lo que explicaría la aparición de edemas. Además de los autores citados en la página 115, que pudieron comprobar *in vivo* perturbaciones de la actividad del corazón, H. B. WILCOX y C. E. COWLES (1938) señalan que el corazón aislado de cobayos preparados por vía activa, al paso de disolución de Locke a la que se añade una pequeña cantidad de antígeno, reacciona con determinados fenómenos (aceleración del ritmo de los latidos, modificación del volumen del latido, reducción del de la corriente por los vasos coronarios y modificación del electrocardiograma).

Un capítulo particular, extraordinariamente rico, lo constituye la "caída anafiláctica de la temperatura", como la denominó H. PFEIFFER [H. PFEIFFER (1909)]. Recomendada por PFEIFFER mismo como medida de las reacciones anafilácticas demoradas, la caída de temperatura fué objeto de investigaciones fisiológicas que, fuera de resultados previsibles (disminución del metabolismo respiratorio, reducción de la transformación de N), no alcanzaron ningún resultado que pudiera excitar el interés de círculos más amplios, especialmente médicos. Lo anterior se modificó con la observación comunicada por E. FRIEDBERGER y MITA (1911), de que por reducción sucesiva de las dosis antigénicas desencadenantes, se llega a un límite en el que cesan el choque y la caída de temperatura; pero que una mayor reducción de la dosis antigénica tiene como consecuencia la inversión del efecto, es decir, una elevación del calor del cuerpo, y no solamente en cobayos preparados de modo específico, sino que, como FRIEDBERGER y MITA señalan, se observa también en cobayos normales, sólo que en éstos se requieren mayores dosis del antígeno para conseguir el mismo efecto. E. FRIEDBERGER (1910, 1911, 1913), fundándose en sus investigaciones, distinguen: 1, una dosis mínima para la caída de temperatura; 2, un límite superior de constancia, que equivale a la cantidad de antígeno que ya no provoca caída de temperatura; 3, una dosis piretogénica (productora de fiebre), y 4, un límite inferior de constancia, por debajo del cual el estímulo

de caballo que si se inyecta en las vías del cuello. Al parecer, WINTER desconocía la publicación de FALLS.

piretogénico es tan débil que no puede producir fiebre. La tendencia, que FRIEDBERGER posee con intensidad poco común, de ordenar los resultados experimentales de modo que puedan sacarse de ellos conclusiones de alcance máximo, le lleva a afirmar que en las enfermedades infecciosas deben verse "formas suaves de anafilaxia", lo que confirma por experimentos en los que consigue, mediante inyecciones de sueros de otra especie, provocar en cobayos distintos tipos de fiebre que se observan en las enfermedades infecciosas [consúltese R. DOERR (1914, págs. 306 a 315) y L. KREHL (1913)]. Este resultado, considerado de modo groseramente metodológico, se consiguió por una alteración del esquema del experimento fundamental anafiláctico, que consta de dos actos, la preparación activa o pasiva y la inyección desencadenante. En lugar de este esquema, en los "ensayos anafilácticos de fiebre" se administran inyecciones fraccionadas de antígenos proteicos a breves intervalos, de modo que se superponen preparación activa (la formación de anticuerpos) y reacciones mínimas, que precisamente se manifiestan en la fiebre; era de prever que si se prosigue durante suficiente tiempo el método puede llegarse a una desensibilización. Para enjuiciar tales experimentos deben considerarse dos puntos: 1, no se producen infecciones, sino sólo un síntoma, que, además, no se produce en todas las infecciones (actinomicosis no complicada); 2, este síntoma puede provocarse en sus diferentes formas por sustancias que no poseen carácter proteico, no son antígenos ni, en parte, capaces de reacción química; como ejemplo conocido valgan los efectos piretogénicos de las inyecciones intravenosas de emulsiones de parafina sumamente dispersada y las elevaciones de temperatura que se provocan por inyecciones de sangre desfibrinada fresca de la misma especie e incluso del mismo individuo [J. MOLDOVAN, H. FREUND (1920)].

Estos criterios no se han considerado siempre con toda su amplitud, como se deduce de una publicación de H. MILLBERGER V. v. BRAND, K. GEHRMANN y L. TAUSCHER. Fundándose en una "teoría de la afinidad del proceso de la infección" desarrollada por H. MILLBERGER (1947), considera este autor posible que "con cada antígeno se obtenga un cuadro de enfermedad infecciosa típico, cíclico—incluso con antígenos muertos—, siempre que el antígeno no se administre, como en el experimento de anafilaxia, en dosificaciones e intervalos "no naturales", sino que se procure una administración parenteral ininterrumpida de pequeñas cantidades del antígeno que correspondan a las circunstancias que se dan en el proceso natural de la infección". Para comprobar experimentalmente esta opinión teórica se

administró a 10 cobayos, durante treinta y ocho días, cada tres horas, por vía subcutánea, 0,1 ml. de suero normal de caballo (con el 0,5 por 100 de fenol), determinando antes, cada vez, la temperatura del cuerpo. Como resulta de la curva de temperaturas que publican los autores (obra citada, pág. 169), las temperaturas determinadas varían en cada animal tanto y de modo tan ininterrumpido que los autores, para conseguir una "curva de temperatura" convincente, han de calcular la media aritmética de cada ocho medidas diarias y llevarla al esquema; método estadísticamente incorrecto cuando los promedios están calculados sobre pocos valores individuales, que difieren mucho entre sí; los autores, sin embargo, consideran que, según la regla del cálculo de errores, los valores medios obtenidos son tan seguros, estadísticamente, que las elevaciones de temperatura observadas "en los animales S" (cobayos tratados del modo dicho con suero de caballo) "caen fuera del marco del azar". De tiempo en tiempo se comprobó el estado anafiláctico de los animales de experimentación y el contenido en su sangre de "anticuerpos anafilácticos"; diecinueve días después del comienzo de las inyecciones de suero de caballo, las muestras daban aún resultado positivo; pero en el "tiempo de la fiebre descendente" seguían siendo negativos; es decir, que los animales estaban desensibilizados ("antianafilácticos"). Como resultado de esta prueba se admitió que "mediante la administración proseguida durante semanas, a intervalos de tres horas, de inyecciones subcutáneas de 0,1 ml. de suero de caballo, se había conseguido imitar la intervención del antígeno en el macroorganismo durante una enfermedad infecciosa y crear el cuadro de síntomas típicos de una enfermedad infecciosa cíclica". Sin embargo, de hecho no se había conseguido nada más que un movimiento febril, al que, al parecer, puso término la desensibilización del animal de experimentación. No se comprobó si las condiciones experimentales elegidas por los autores eran necesarias para conseguir este fin. Cada cobayo recibió durante los treinta y ocho días ocho inyecciones diarias de 0,1 ml. de suero de caballo, lo que hace en total 70 ml. de suero de caballo, proceso que parece apropiado para impedir o demorar la aparición de la radiactividad anafiláctica; efectivamente, las pruebas (representadas en la curva 2 de la obra citada, pág. 171) de la existencia de una anafilaxia activa o de la presencia de anticuerpos transmisibles, resultan sólo débilmente positivas, incluso en el período favorable. Acerca del destino del suero de caballo inyectado en tales masas no se da ninguna noticia. El hecho, de que en estas circunstancias los métodos aplicados por MILLBERGER y colaboradores se quieran considerar como una imitación

conseguida y rica en conclusiones de la "adición ininterrumpida de antígeno en la infección natural", es, por ahora, una pretensión que sólo apoyarán pocos autores. En todo caso, se ha señalado, aunque no por primera vez, que la administración muy repetida de antígeno influye sobre la aparición y la desaparición de la reactividad anafiláctica de modo enteramente distinto que lo hace la administración en el experimento habitual en dos fases, lo que quizá pueda llevar a entender muchas observaciones no esclarecidas suficientemente hasta la fecha (consúltese el apartado acerca de la herencia del estado anafiláctico).

2. Perro.

Los perros, después de una inyección desencadenante intravenosa, manifiestan inquietud, vomitan repetidamente y defecan y orinan copiosamente; a ello sigue un estadio típico de depresión en que los animales enferman y bostezan, se arrojan a consecuencia de debilidades de las patas traseras, y, finalmente, se desploman y continúan en estado de somnolencia profunda o de coma, conservando los reflejos cutáneos y de la córnea. El restablecimiento recuerda al despertar de una narcosis. La respiración puede mantenerse inalterada o resultar ligeramente disneica. No se ha observado nunca un cuadro semejante al choque agudo letal del cobayo. Únicamente por la preparación intensa y la elevación de la dosis desencadenante se consigue que se produzca la muerte en un tanto por ciento elevado de los ensayos y breve tiempo después del choque (treinta minutos) (1).

(1) Esto no quiere decir que la intensidad del choque pueda estimularse a voluntad sencillamente por la elevación de la dosis antigénica desencadenante del choque. B. A. DRAGSTEDT (1943) publicó una estadística sobre 240 experimentos en perros que se habían preparado del mismo modo con suero de caballo (5 ml. intravenosamente y 5 ml. subcutáneamente en un mismo día). Dieciséis días después se reinyectaron todos los perros en la vena femoral, y se apreció la intensidad de la reacción anafiláctica por la caída de la presión sanguínea en la carótida y, en parte, por el tiempo que los perros tardaban en restablecerse o morir. Las cantidades de suero de caballo utilizadas para desencadenar la reacción se varió entre 0,13 a 2,0 ml. por Kg. de peso de animal, y se utilizaron numerosas dosis intermedias; se observó que entre 0,2 y 2,0 ml. de suero de caballo por Kg. de perro todas las dosis pueden provocar choques de todos los grados de intensidad, e incluso se observa que la muerte antes de los treinta minutos se produce con igual frecuencia, aproximadamente, cualquiera que sea la dosis dentro de los límites citados. Los perros, sin embargo, tenían tamaños distintos y pertenecían a diversas razas; en resumen, el cálculo de la dosis de choque del suero de caballo con respecto al peso en Kg. de los

La autopsia de los perros muertos de choque descubre, como alteración más esencial, una fuerte inflamación por hiperemia congestiva y una coloración rojo-azulada del hígado, órgano que, en los casos de curso rápido, puede contener hasta el 60 por 100 de la sangre total. Lo anterior se acompaña, en los casos de choque muy prolongado, de una hiperemia congestiva del tubo intestinal, que muestra hemorragias tanto en la superficie exterior serosa como en la mucosa, y que a veces está lleno de contenido sanguinolento ["Enteritis anaphylactica", según SCHITTENHELM y W. WEICHARDT (1911)]. En los pulmones también ha podido apreciarse hiperemia y hemorragias. Las investigaciones microscópicas del tejido hepático muestran en parte sólo ligeras alteraciones degenerativas de las células hepáticas (inflamación turbia hasta degeneración grasa); pero en los choques graves, también necrosis, especialmente en el centro de los accinis [R. WEIL (1907), R. H. JAFFÉ y E. PRIBRAM (1915), R. H. DEAN y R. A. WEBB (1924)].

El análisis experimental del choque descubre una caída brusca y considerable de la presión sanguínea, que puede reducir en breve tiempo la de la arteria femoral desde 120-150 a 40-80 mm. de Hg. [L. RICHTER (1911), P. NOLF (1910), W. H. MANWARING (1911), R. M. PEARCE y A. B. EISENBREY (1910), A. BIEDL y KRAUS (1909, 1911) y otros]. Después de haberse excluido que la caída de la presión fuera debida a una perturbación de la acción del corazón (A. BIEDL y R. KRAUS, R. M. PEARCE y A. B. EISENBREY, G. C. RÖBINSON y J. AUER (1913)), ni al estrechamiento de los vasos pulmonares, que pudiera reducir el flujo hacia el ventrículo izquierdo [C. K. DRINKER y J. BRONFENBRENNER (1924)], sólo queda como solución más probable hacer al hígado responsable de este síntoma. Efectivamente, ha podido impedirse la caída de la presión sanguínea extirpando el hígado o excluyéndolo de la circulación por desviación de la vena porta [W. H. MANWARING (1911), C. VOETGLIN y BERNHEIM (1911), J. P. SIMONDS (1925), J. P. SIMONDS y W. W. BRANDES (1927, a, b)], y nos inclina a admitir que a menudo la enorme imbibición del hígado, es decir, el mantenimiento en este órgano de grandes masas de sangre, y el escaso suministro consiguiente del ventrículo derecho, deba considerarse como proceso central, a cuyo alrededor se agrupan los restantes fenómenos del choque. Si el hígado, de hecho, juega el papel atribuido, habrá que observar no sólo que la

perros no permite ningún juicio claro y completo acerca de la influencia de la dosis de antígeno desencadenante (consúltese pág. 40).

sangre se acumula en el hígado, sino que su salida de él se reduce considerablemente en el choque, lo que demostraron H. MAUTHNER y E. P. PICK (1915, 1922), SIMONDS y BRANDES, MANWARING y colaboradores regando artificialmente el hígado aislado de perros anafilácticos y añadiendo el antígeno al líquido de perfusión, con lo que se reduce inmediatamente y de modo considerable la salida de las venas del hígado. Por otra parte, si se pinzan las venas hepáticas de un perro normal se hincha el hígado de sangre, y simultáneamente, como se entiende, se reduce la presión en el circuito grande [SIMONDS y BRANDES, MANWARING y colaboradores].

Pero ¿cuál es el mecanismo que ocasiona la replección de los vasos sanguíneos del hígado y la reducción de la salida de la sangre por las venas hepáticas? Como acaba de exponerse, son dos preguntas distintas, que hipotéticamente pueden llevarse a una relación condicional opuesta. Se puede admitir que de modo primario se dificulta la salida, y la replección de sangre es la consecuencia (teoría de la "clausura hepática"), o que el éxtasis sanguíneo está producido por un ensanchamiento general de los vasos hepáticos, y que esta ampliación del cauce circulatorio da lugar de modo secundario a una reducción de la velocidad de circulación y, por consecuencia, del flujo de salida por las venas hepáticas.

La teoría de la clausura activa fué defendida, en primer lugar, por H. MAUTHNER y E. P. PICK (1915, 1922, 1929) y después también por J. P. SIMONDS (1925), J. P. SIMONDS y RAMSON (1923) y admite que en el choque anafiláctico del perro se producen contracciones de los músculos lisos, que en las venas hepáticas—como observan AREY y SIMONDS (1920)—constituyen potentes anillos. Estas formaciones musculares sólo se han observado—con tanto vigor—en el perro, y, además, únicamente en las venas del hígado, mientras que en las ramificaciones de la vena porta, fácil de reconocer por las vías biliares que la acompañan, no se observan nunca. Incluso en las venas hepáticas del perro (como ha señalado explícitamente H. MAUTHNER (1923, pág. 254) refiriéndose a investigaciones de R. H. JAFFÉ), estos anillos musculares sólo pueden verse claramente, como tales, sangrando el perro o excluyendo totalmente el hígado de la circulación, mediante una fístula de Eck. La contracción de estos músculos, dispuestos en anillos, se desencadena, en el perro preparado, por simple contacto del antígeno, de modo que el choque del perro corresponde completamente al choque agudo letal del cobayo en lo que respecta al tejido del choque; únicamente que, en este caso, en lugar de la musculatura anillada de los bronquios es la musculatura anillada de las

venas hepáticas la que domina el proceso patológico y de modo total, según la concepción de MAUTHNER y E. P. PICK. Pues no sólo todas las restantes alteraciones del hígado (ensanchamiento de los capilares, edema), sino los fenómenos extrahepáticos, como la hiperemia congestiva de los restantes órganos abdominales o la elevación de la salida de linfa por el *ductus thoracicus*, descubierta en 1911 por M. CALVARY, deben considerarse como manifestaciones secundarias de la detención de sangre a consecuencia del cierre hepático muscular. En el aumento de la salida de la linfa por el *ductus thoracicus*, que describió CALVARY (elevación que puede alcanzar a cinco veces y media el valor de la normal), se justifica esta interpretación porque se observa el mismo fenómeno si se impide en perros normales y de modo puramente mecánico que salga la sangre del hígado [W. F. PETERSON, R. H. JAFFÉ, S. A. LEVINSON y T. P. HUGHES (1923), J. P. SIMONDS y W. W. BRANDES (1927)].

En oposición a la opinión anterior, H. H. DALE y LAIDLAW (1919), así como MANWARING, consideran que los procesos que se producen en el hígado se deben a un estímulo primario del endotelio de los capilares sanguíneos que ocasiona un ensanchamiento activo de los capilares, y también, como consecuencia de un aumento de la permeabilidad, la producción de edemas en el espacio perivascular. No se ha demostrado ni esta opinión, que considera el endotelio de los vasos hepáticos como el punto de ataque de la reacción anafiláctica antígeno-anticuerpo, ni tampoco, por lo demás, el cierre de las venas hepáticas por contracción de su musculatura anillada lisa. Lo único que puede apreciarse por el experimento en hígado aislado, de perro preparado, es la replección del hígado, correspondiente a la hinchazón del pulmón del cobayo, y la reducción del flujo que sale de las venas hepáticas. Los métodos experimentales mediante los cuales podemos demostrar el espasmo bronquial en el choque letal agudo del cobayo [R. WILLIAMSON (1) (1936 a)], no pueden aplicarse al hipotético espasmo venoso

(1) Los métodos de R. WILLIAMSON (1936 a) consisten en practicar en el cobayo, justo por debajo de la laringe, una pequeña incisión en la piel e introducir la aguja de una jeringa de inyecciones en el lumen de la tráquea. Inmediatamente se adapta a la aguja una jeringa llena de Lipiodol, se pone en marcha la luz Roentgen y se inyecta lentamente el Lipiodol delante de la pantalla de rayos Roentgen, de modo que pueden fotografiarse las diversas fases del llenado de los bronquios y alvéolos. En un cobayo normal se llenan los bronquios principales, después todo el árbol bronquial y finalmente también los alvéolos con el Lipiodol, impermeable para los rayos X. Si, por el contrario, el cobayo murió de choque agudo o sufre en esos momentos el choque, la inyección no llena

del choque anafiláctico del perro, y, finalmente, no podemos ver tampoco en el cobayo la contracción de la musculatura bronquial, sino sólo la estenosis de los bronquios, que atribuimos a una contracción muscular porque sabemos que en el choque del cobayo se contraen también otras musculaturas lisas, y que los órganos aislados de esta especie, cuando proceden de ejemplares preparados, reaccionan *in vitro* al contacto del antígeno con una contracción brusca de los músculos lisos (cuerno de útero aislado, intestino delgado). ¿Cómo se comporta a este respecto la musculatura lisa del perro? W. H. MANWARING, V. M. HOSEPIAN, J. R. ENRIGHT y D. F. PORTER (1925) comprobaron que en el perro, durante los primeros dos minutos de un choque anafiláctico típico, se contraen enérgicamente el útero, la vejiga urinaria y los anillos del intestino, especialmente el colon y el recto; estas reacciones no se producen si se elimina el hígado, y también se ha observado que los órganos de perros anafilácticos no se estimulan por el simple contacto del antígeno [MANWARING, R. C. CHILCOTE y V. M. HOSEPIAN (1923)], de lo cual MANWARING y colaboradores deducen que las contracciones observadas en el perro anafiláctico intacto deben de estar producidas por un producto químico (la anafilatoxina hepática), que el hígado produce o libera de modo explosivo y que debe asemejarse a la histamina en su modo de acción. Estos experimentos y las conclusiones que de ellos se deducen no constituyen, sin embargo, ningún fundamento para rechazar la teoría de la barrera venosa muscular del hígado; pues no explicaría tampoco por qué la "anafilatoxina hepática" no actúa *in statu et in loco nascendi*, es decir, sobre la musculatura lisa de las venas hepáticas, provocando sus contracciones.

El hecho de que el hígado sea necesario para la aparición de los síntomas anafilácticos en el perro parece deducirse de los experimentos mencionados en MANWARING, HOSEPIAN, ENRIGHT y PORTER (1925), en los que, por la exclusión del hígado de la circulación, se impide no solamente la caída de la presión, sino también las contracciones del útero, de la vejiga y del intestino grueso. Pero MANWARING quería también demostrar que el hígado es suficiente como órgano del cho-

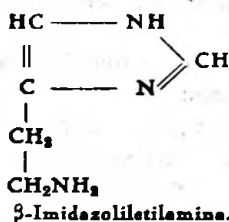
sino los bronquios principales, y si se aumenta la presión de la inyección, el Lipiodol busca una salida hacia el esófago y llena éste. La aplicación del método a cobayos vivos requiere narcotizarlos con uretano. En las hermosas fotografías que contiene la publicación citada no puede observarse sino la estenosis bronquial, pero no, naturalmente, el espasmo de la musculatura bronquial (véase arriba).

que; es decir, que su participación basta para provocar también en perros normales el síndrome anafiláctico completo. Para este fin, MANWARING, HOSEPIAN, O'NEIL y MOY (1925) copularon la circulación de un perro normal y de un perro sensibilizado, de modo que la sangre del perro normal hubiera de pasar por el hígado del perro sensibilizado; a continuación se inyectó, por vía intravenosa, el antígeno al perro normal, y éste reaccionó con una caída de presión sanguínea y con contracciones de la musculatura de la vejiga y del intestino, y con pérdida de la coagulabilidad de la sangre. Ahora bien, este choque provocado por un hígado extraño sensibilizado no era, como MANWARING mismo señala, tan intenso como el choque en el experimento de anafilaxia activa ordinario. L. A. SOLARY (1927), que comprobó los experimentos con el hígado de un perro sensibilizado conectado en una circulación normal, observó que si bien la entrada de la sangre procedente del hígado sensibilizado en el perro normal provoca una inflamación de su hígado y una caída de la presión sanguínea, poco después vuelve a subir la presión sanguínea del perro normal y se estabiliza a un cierto nivel; ahora bien, si se inyecta el antígeno intravenosamente al perro normal, éste no reacciona en absoluto en la mitad de los experimentos, y en los restantes casos sólo ofrece una caída lenta y paulatina de la presión sanguínea. Por ello SOLARY, aunque atribuye el efecto a una sustancia reductora de la presión sanguínea que procede del hígado, sólo le atribuye una importancia secundaria. Por otra parte, E. T. WATERS, J. MARKOWITZ y L. B. JACQUES (1938) observan que perros sumamente sensibilizados pueden reaccionar después de privados del hígado con choques típicamente anafilácticos. Por último, también hay que aducir aquí los experimentos del malogrado investigador R. WEIL (1917), según los cuales, si se inyecta intravenosamente a un perro normal grandes cantidades de sangre extraída por la carótida a perros sumamente anafilácticos y moribundos de choque, no se observa ningún síntoma de perturbación enfermiza. Estos resultados permitieron afirmar a R. WEIL que la sangre de perros en el punto culminante del choque anafiláctico no contiene ninguna sustancia tóxica, lo que fué confirmado posteriormente por MANWARING, HOSEPIAN, O'NEIL y MOY (1925) en lo que respecta a la sangre sacada de la carótida dos a cinco minutos después de comenzar el choque. En el trabajo arriba citado, MANWARING y sus colaboradores declaran, sin embargo, que por la inyección de antígeno en la vena mesentérica de un perro preparado por vía activa y por la reunión de la sangre recogida de las venas hepáticas durante el choque, se reúne un producto que si se trasfunde

a un perro normal puede reproducir en él todos los síntomas característicos de la anafilaxia del perro, lo que parece estar en contradicción abierta con la inactividad de la sangre de las carótidas en el choque.

En la segunda parte de esta monografía tendremos oportunidad de volver a considerar por extenso estas diferencias entre los resultados experimentales y sus interpretaciones. Señalemos aquí que W. H. MANWARING, desde sus primeras publicaciones [véase W. H. MANWARING (1910)] hasta sus experimentos complicados y variados de múltiples modos que aparecieron posteriormente, ha sostenido siempre que la anafilatoxina procedente del hígado no puede ser el único factor que participe en el choque anafiláctico del perro. Pero su opinión no fué capaz de proteger de la posición extrema a las oscilaciones del péndulo de la teoría científica—por él mismo puesto en movimiento. Ya en 1936, C. A. DRAGSTEDT y F. B. MEAD llegaron al convencimiento de que podría hacerse responsable totalmente a la histamina de la caída de la presión sanguínea y de la muerte de los perros en el choque anafiláctico, y de que por ello el envenenamiento por histamina debe considerarse como el proceso parcial más importante y que todo lo domina en la reacción anafiláctica. C. F. CODE (1939) ha dado después un paso más en esta dirección totalitaria al afirmar, por primera vez, que la histamina en la sangre del perro con reacción anafiláctica alcanza en tres a diez minutos el máximo de concentración, de modo que la producción o liberación del producto en el hígado se produce a modo de choque; en segundo lugar, que la rápida caída de la presión sanguínea coincide con la acumulación de histamina en la sangre, y que la recuperación de la presión, al restablecerse el perro, sólo se produce cuando la histamina desaparece de la sangre, y, en tercer lugar, que existe un paralelismo entre la intensidad del choque y la concentración de histamina en sangre que puede descubrirse.

La determinación cuantitativa de histamina en sangre cuenta entre las más difíciles tareas debido a que hay que distinguir entre la disuelta libremente en el plasma y la contenida en células (leucocitos) y mantenidas por ello en este estado inactivas fisiológicamente, y también porque, además de la histamina propiamente dicha (β -imidazoliletilamina) existen también sustancias de estructura semejante y con análoga acción que se reúnen bajo el nombre de sustancias-H a propuesta de THOMAS LEWIS (1927).



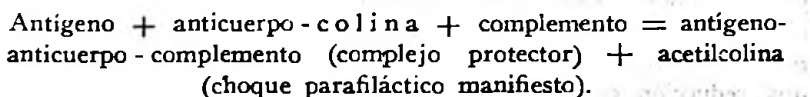
Pero si los valores medios del contenido de histamina en la sangre del perro (y de otras especies animales) en el choque, que comunicó C. F. CODE, fueran correctos, parecerían apropiados para despertar dudas acerca de la validez de la hipótesis de la histamina. No se trata solamente de si, durante el choque del perro, aumenta la concentración de histamina en sangre, sino de si este aumento es de suficiente magnitud para considerar el choque como un envenenamiento general por histamina. DRAGSTEDT y MEAD han dado a esta pregunta respuesta afirmativa; en cambio, CODE, que utilizó métodos más exactos para determinar histamina, la ha dado negativa. CODE, en un caso de choque anafiláctico grave de un perro, encuentra, en el momento más favorable, no más de una y de histamina por ml. de sangre, y afirma que el perro normal soporta la inyección de grandes cantidades de sangre con este contenido de histamina, y asimismo que se requieren enormes cantidades de ella para ocasionar una caída persistente y considerable de la presión sanguínea, que es lo que caracteriza, ante todo, el choque del perro. Más importante aún que estos diferentes puntos de vista acerca de la relación entre los síntomas del choque del perro y el efecto fármacodinámico del aumento de histamina que puede observarse en la sangre, son los descubrimientos que se han efectuado en la sangre en choque, de otras especies animales. En el choque anafiláctico de caballos y terneras [C. F. CODE y H. R. HESTER (1939)], y de conejos [B. ROSE (1941)], se reduce el contenido de histamina, y con estas observaciones había que considerar fracasado—a pesar de todas las réplicas posibles—el plan de reducir el problema total de la anafilaxia a una autointoxicación por histamina. Desde un principio, este plan estaba lastrado por la necesidad de explicar la conexión entre la reacción desencadenante antígeno-anticuerpo y la liberación de histamina por los tejidos del choque, ya que no se descubre otra posible fuente de ella (no se concibe, por ejemplo, que lo sea el antígeno reinyectado—desencadenante del choque—, lo que, además, nos haría retroceder hacia las ideas primitivas). Las

hipótesis emitidas hasta la fecha, que debían aclarar este postulado, no resultan satisfactorias.

La persistencia en la idea de que los fenómenos anafilácticos no puedan ser sino "envenenamientos", y el estado no satisfactorio de una teoría de la histamina capaz de abarcar todo el campo, han forzado el expediente, bien característico desde el punto de vista de la crítica del conocimiento, de buscar otro agente tóxico que se produzca en el organismo y al que pueda atribuirse la patogénesis principal de los síntomas anafilácticos (acetilcolina) y remitir la histamina al segundo lugar. La acetilcolina actúa *in vitro* sobre la musculatura lisa, provocando su contracción enérgica; si se inyecta intravenosamente en gran cantidad provoca un choque porque no puede neutralizarse con suficiente rapidez, por vía enzimática, por la colestesterinasa; en su modo de acción y en sus puntos de ataque posee, pues, una semejanza exterior, por una parte, con la histamina y, por otra, con las reacciones anafilácticas, todo lo cual resulta apropiado para abrir camino a una hipótesis. La acetilcolina debe ser cedida por los tejidos del choque, directamente, a consecuencia de la reacción antígeno-anticuerpo, sin cooperación de los nervios, y liberarse por las células inmediatamente y en exceso para provocar el choque anafiláctico. Ahora bien, tampoco aquí resulta claro por qué una reacción antígeno anticuerpo ha de liberar acetilcolina, cuestión que, como en el caso de la teoría de la histamina, tampoco responden satisfactoriamente los partidarios de la hipótesis de la acetilcolina.

Uno de los defensores de esta nueva dirección, D. DANIELOPOLU, hace constar en la introducción a un volumen editado en 1946 por MASSON, *Phylaxie-Paraphylaxie Maladie spécifique*, lo siguiente: "Nous pouvons affirmer que pendant 40 ans nous avons vécu sur une erreur dans le mécanisme de l'anaphylaxie." Para poner fin a este estado duradero, propone DANIELOPOLU una teoría que él siempre califica como "concepción personal", a saber: todo antígeno introducido en el organismo despliega dos acciones, una inespecífica, común a todos los antígenos, que consiste en liberar acetilcolina en las células, y otra específica, que difiere de antígeno a antígeno, y que conduce a la formación de anticuerpos. Los anticuerpos sólo pueden formarse en íntima combinación con la acetilcolina, y este complejo se mantiene en las células; ahora bien, el exceso pasa a la sangre. A medida que se producen anticuerpos aumenta también la cantidad de la precolina en los tejidos, lo que tiene como consecuencia un estado de hipertonía parasimpática creciente. Cuando un organismo que se encuentra en este estado recibe el mismo antígeno con que

fué tratado previamente, se produce, según DANIELOPOLU, un proceso que puede representarse esquemáticamente por la siguiente ecuación:



DANIELOPOLU distingue dos tipos de anticuerpos, pero no tales que uno actúe inmunizando y el otro anafilácticamente, sino que, en su opinión, todos los anticuerpos actúan inmunizando (protegiendo), y lo que hasta ahora se denomina anafilaxia, más bien sería la función inespecífica del complejo anticuerpo-colina, y por ello DANIELOPOLU propone sustituir la designación "anafilaxia" (que suele utilizarse en oposición a inmunidad) por "parafilaxia". Por el contrario, debe haber anticuerpos que, con la cooperación del complemento, cedan de modo explosivo la acetilcolina ligada a ellos, y otros que actúan sin complemento y sólo causan un choque clínicamente latente a consecuencia de la lenta liberación de acetilcolina. Cuando se han leído estas manifestaciones, sorprende que DANIELOPOLU, en la última página de la monografía citada, advierta (en un apéndice) que la expresión por él utilizada "anticuerpo-colina" debe entenderse como si él hubiera admitido que la colina constituye una parte de la estructura del anticuerpo (une partie constituant del anticorps). Se trata, pues, únicamente de una fórmula sencilla (convencional) para recordarnos que, *al menos en la célula*, el anticuerpo está en íntima relación con la acetilcolina intracelular.

El choque anafiláctico del perro es una forma de reacción prolongada, y por ello se asemeja al choque demorado del cobayo en que, además del síntoma cardinal de la caída de la presión sanguínea, pueden desarrollarse otras alteraciones de la sangre, cuya aparición requiere manifestamente largo tiempo. A ellas pertenece la pérdida de la coagulabilidad de la sangre, que, según la intención y duración del choque, puede ser completa o parcial. Estas alteraciones fueron atribuidas por R. WEIL (1917) a un trastorno funcional del hígado, ya que la sangre de perros sensibilizados no puede hacerse incoagulable por la adición de antígenos, propiedad que sólo adquiere después de pasar por el hígado de un perro sensibilizado. Mucho después, L. B. JACQUES y E. T. WATERS (1940) aislaron heparina cristalizada de la sangre de perros con reacción anafiláctica, aportando así la demostración química de que los sencillos experimentos de WEIL marchaban por buen camino. La incoagulabilidad de la sangre no es

un carácter patognómico del choque anafiláctico del perro ni de las reacciones anafilácticas en general. En el choque demorado del cobayo y en el choque anafiláctico del conejo también se reduce la coagulabilidad de la sangre, aunque no tanto como en el del perro, y por la inyección intravenosa de disoluciones de peptona puede conseguirse una reducción tan enérgica como por un choque anafiláctico. La pérdida de la coagulabilidad de la sangre es, pues, solamente un síntoma de un trastorno hepático y, posiblemente, no puede dársele otro valor que a la cesión de histamina por este órgano.

La sangre de los perros en choque puede presentar, además, leucopenia, modificaciones de las plaquetas, así como diversas alteraciones químicas como reducción de los lipoides, modificaciones de los cocientes albúmina-globulina, acidosis, elevación del azúcar en sangre con inmediata hipoglucemia, etc. [véase literatura en R. DOERR (1929 b, pág. 729)].

Los síntomas cerebrales de la fase de depresión se explican por A. BIEDL y R. KRAUS (1909) por la anemia cerebral que necesariamente ha de producirse por la reducción de la presión sanguínea y por la "hemorragia de las entrañas que sufre el perro con reacción anafiláctica". Pero quizás participen también otras causas, como intentan demostrar C. HEYMANS y J. DALSACE (1927) por el "método de la cabeza aislada".

Para orientación del lector expondremos uno de los experimentos de estos autores. Sensibilizan por vía activa, con suero de caballo, dos perros A y B. Al perro B se corta la cabeza de modo que no quede unida al tronco más que por los nervios del vago, manteniéndola viva por perfusión con la sangre de A, conseguida por la copulación cruzada entre carótida y yugular. Si al perro A se le inyecta suero de caballo, no sólo sufre él un choque anafiláctico intenso, sino que provoca que la cabeza de B, sin reflejos, no haga ningún movimiento respiratorio y estimula el centro de inhibición de modo que el corazón, en el tórax de B, se detiene temporalmente. Pero si se inyecta luego suero de caballo en el tórax de B, se le produce un choque mortal, lo que, de pasada, demuestra que el choque puede también desencadenarse en perros decapitados y anestesiados con cloralosa. La reacción de la cabeza aislada sólo se observó cuando estaban sensibilizados A y B, de lo que parece deducirse que es necesario una cooperación de sensibilización humoral y tisular, lo que no se comprende bien.

W. H. MANWARING, D. L. REEVES, H. B. MOY, P. W. SHUMAKER y R. W. WRIGHT (1927 b) trasplantaron la mitad posterior del

cuerpo (junto con la vejiga de la orina y el intestino) de un perro normal, por anastomosis de los vasos, a un perro preparado por vía activa; si en este "animal compuesto", por inyección intravenosa del antígeno, se desencadena un choque anafiláctico, reaccionan también los anillos intestinales transplantados y la vejiga de la orina con una contracción semejante a las histamínicas, que eleva la presión en el lumen de los anillos intestinales y en la vejiga de la orina, contracción que alcanzó su máximo al cabo de dos minutos y medio. Si se conduce el mismo experimento, pero con la diferencia de que la mitad posterior transplantada no pertenezca a un perro normal, sino a un perro inmune (es decir, si procede de un perro que ha recibido inyecciones repetidas y masivas de antígeno para impedir su capacidad de reacción anafiláctica), el intestino y la vejiga del transplantado dejan de participar en la reacción anafiláctica desencadenada en el animal compuesto. MANWARING y sus colaboradores opinan, fundándose en estas pruebas, que la "inmunización" en el perro tiene como consecuencia una completa desensibilización de las fibras musculares lisas para la anafilatoxina procedente del hígado. Esta desensibilización debe ir dirigida específicamente contra el antígeno inmunizante, porque los órganos transplantados, aunque procedan de un perro "inmunizado", reaccionan si el animal compuesto (el receptor del transplantado) está preparado con un antígeno no emparentado, y con él se le provoca un choque.

M. W. CHASE (1948, pág. 120), que cita este experimento de MANWARING, opina que pudiera servir de prueba de que las circunstancias en la anafilaxia del perro sean tal vez más complicadas que las de la anafilaxia del cobayo. Sin embargo, esta deducción no es correcta. En el cobayo, la "inmunidad" (más exactamente la incapacidad de reaccionar anafilácticamente) ha sido también descrita por numerosos autores como un fenómeno que aparece regularmente a consecuencia de la administración repetida de grandes dosis de antígenos, y aún no ha podido ponerse en claro la causa, ni para una ni para otra especie. Es cierto que los órganos aislados de cobayos inmunes manifiestan con frecuencia una sensibilidad muy acusada frente al contacto del antígeno [H. H. DALE (1913), W. H. MOORE (1915), W. MANWARING y Y. KUSAMA (1917)] de modo que puede verse en esto una contradicción con los experimentos de transplantación, arriba expuestos, de MANWARING y colaboradores. Pero tales experimentos con resultados contradictorios son totalmente distintos. Entre los órganos "aislados" del cobayo se comprenden los cuernos del útero o el intestino (tiras de intestino delgado), y la

prueba consiste en un simple contacto con el antígeno que se ha añadido a la disolución de Locke en la que está sumergido el objeto testigo; examinados con tales métodos los órganos de perro aislados (con excepción de los pulmones), no dan ninguna reacción apreciable, y, por otra parte, "las transplantaciones" efectuadas por MANWARING en los perros no se han aplicado al cobayo por considerarse difíciles o superfluas. Por ello no puede afirmarse que la sensibilidad frente al antígeno de los órganos aislados de los cobayos y perros inmunes se haya comparado en circunstancias idénticas. Posiblemente exista una diferencia debida a la diversidad de los animales de experimentación. Pero no es seguro. Lo único cierto es que el estado designado como "inmunidad" ni en el cobayo ni en el perro es una inmunidad contra la histamina.

3. Conejo.

En el conejo puede observarse tanto un choque rápido, que conduce a la muerte, como un choque demorado, que a menudo se prolonga durante horas y que finalmente termina también de modo letal o, por el contrario, restableciéndose el animal.

Según la descripción de R. DOERR (1929 b, pág. 729), el choque agudo se inicia con una disnea violenta. Los conejos se desploman a menudo después de un previo correr de acá para allá sin objeto, sufren violentos calambres de los músculos extensores de la cabeza, lomo y extremidades, emiten a menudo uno o varios gritos agudos y mueren con detención de la respiración. La cabeza del animal muerto está vuelta sobre la nuca y los bulbos. En el choque demorado también destacan los trastornos respiratorios; pero, por el contrario, faltan, o son poco acusados, los fenómenos de depresión cerebral.

En el conejo, como en el perro, se reduce también muy considerablemente en el choque agudo la presión sanguínea arterial, que, a los dos o tres minutos, baja en la carótida a 10-20 mm. de Hg. y aun menos; en el choque retardado la depresión sanguínea se produce con más lentitud y no es tan considerable [M. ARTHUS (1908/9, 1921), W. M. SCOTT (1921), E. FRIEDBERGER y GRÖBER (1911), J. AUER (1911), C. K. DRINKER y J. BRONFENBRENNER (1924), L. H. BALLY (1929)].

H. MAUTHNER (1923) y H. MAUTHNER y E. P. PICK (1915) pudieron observar que la caída de presión en el conejo se debe a otra causa que en el perro. El hígado de los conejos muertos no manifiesta ninguna hinchazón, y la introducción de antígeno en el órgano

aislado e irrigado no tiene como consecuencia ninguna reducción de la salida por las venas hepáticas. Los conejos, como todos los herbívoros, carecen de musculatura anillada en las venas hepáticas, de modo que, por este solo motivo, la "clausura hepática" resulta imposible dada la organización del conejo [H. MAUTHNER (1923)]. Tampoco se encuentra ningún punto de apoyo para un espasmo bronquial, como el que causa el choque agudo letal del cobayo. El médico que haya visto morir de repente a un hombre por un ataque de angina de pecho, cuando ve morir un conejo de choque agudo, recuerda indefectiblemente aquella impresión, recuerdo que no le desorienta, puesto que, efectivamente, el conejo "muere del corazón", como ya se deduce de la observación de J. AUER (1911), según la cual el corazón de un conejo muerto en el choque, si se examina inmediatamente después de la muerte, se encuentra en reposo (en oposición a lo que se observa en el cobayo y en el perro), y no puede hacerse que lata de nuevo ni por un estímulo eléctrico. Ahora bien, las alteraciones anatómicas responsables del fallo del corazón en la angina de pecho humana se desarrollan a lo largo de mucho tiempo, y ya existen antes de que el corazón sufra repentinamente en su capacidad funcional. Por el contrario, en el choque anafiláctico del cobayo las condiciones para el fallo del corazón han de producirse rápidamente y precisamente a consecuencia del influjo directo del antígeno sobre la circulación sanguínea del animal preparado por vía activa o pasiva, lo que puede explicarse hipotéticamente de tres modos, a saber: 1, pudiera suponerse que el miocardio esté sensibilizado, para utilizar el modo de expresarse habitual, de modo que se dañe directamente por el contacto del antígeno; 2, las arterias coronarias pudieran contraerse al paso del antígeno, de modo que el corazón, extraordinariamente sensible frente a tales perturbaciones de suministro de sangre, se paralizaría inmediatamente (analogía con la angina de pecho), ó 3 pudiera tratarse de una "clausura activa de los pulmones" a consecuencia de un calambre de las arterias pulmonares.

Si se intenta comprobar experimentalmente a cuál de estas tres posibilidades hipotéticas corresponden más exactamente los hechos, ante todo, debe tenerse presente que pueden no excluirse mutuamente y que pueden perfectamente estar combinadas entre sí. Las pruebas de irrigación con el antígeno del corazón aislado superviviente de conejos sensibilizados [literatura anterior en R. DOERR (1929 b, página 679)] no dan resultados concluyentes, de modo que hay que inclinarse a excluir, como supuso J. AUER, un efecto directo sobre el corazón (sobre el ventrículo derecho). Pero el corazón del embrión

de gallina; a los catorce a dieciocho días de la preparación con proteínas, reacciona frente a la nueva acción del antígeno con una reducción de la velocidad del ritmo de los latidos y con su detención en diástole; si estos datos de F. W. WITTICH (1941) fueran correctos sería, sin embargo, una propiedad característica, aunque faltara completamente en el corazón del animal adulto. Según los datos ya mencionados de J. AUER acerca del comportamiento del corazón de conejo inmediatamente después de la muerte por choque, esto no parece ser lo que sucede en el conejo. Pero al estudiar las publicaciones de Y. AIRILA (1914), A. F. COCA (1919) y C. K. DRINKER y J. BRONFENBRENNER (1924) más bien se adquiere la impresión de que deba considerarse como fenómeno central un espasmo de las arterias pulmonares. Como pruebas experimentales se ha aducido: 1, que la presión en la arteria pulmonar al comienzo del choque anafiláctico se eleva de 14-20 a 30-40 mm. de Hg. (AIRILA, DRINKER y BRONFENBRENNER); 2, que la introducción de antígeno en los pulmones aislados e irrigados artificialmente de conejo sensibilizado tiene como consecuencia un estrechamiento de las vías circulatorias intrapulmonares que sólo puede vencerse por una fuerte elevación de la presión de perfusión (A. F. COCA); 3, que en la autopsia de los conejos muertos en que el choque puede apreciarse una fuerte sobrecarga del ventrículo derecho y que el estancamiento alcanza a las venas cava inferior y porta; 4, que el nitrito de amilo obra antagónicamente con respecto al choque (DRINKER y BRONFENBRENNER), y, finalmente, 5, que tiras, cortadas en espiral, de la pared de la carótida de conejos sensibilizados se contraen cuando se ponen en contacto con el antígeno [E. F. GROVE (1932)]. Aun prescindiendo de que MANWARING, MARINO y BEATTIE (1924) no pudieron comprobar el experimento aducido como prueba 2, que demuestra, a simple vista, la existencia de una clausura pulmonar por espasmo de las arterias, no parece libre de objeciones la conclusión que pretende deducirse de la suma de los argumentos experimentales aducidos; a saber, que el estrechamiento de las arterias pulmonares y el estancamiento, por retroceso, de la sangre que dicho estrechamiento condiciona, sean la causa de la paralización del ventrículo derecho. En oposición a lo que sucede en el perro, en el conejo no sólo se observa un choque demorado, sino también un choque agudo que, con frecuencia, conduce rápidamente a la muerte y que se produce muy poco tiempo después, (menos que en el choque agudo del cobayo) de la inyección intravenosa. Aunque la afirmación de que el conejo perece por estancamien-

to por retroceso de la sangre en la pequeña circulación se adaptara al choque demorado, no bastaría para explicar el choque agudo.

La solución se encuentra en los experimentos de E. F. GROVE. El espasmo arterial que en estos experimentos se desencadena por contacto antigénico sobre las tiras de carótida, conservadas vivas, no se limita, como es sabido, a este vaso, sino que es una reacción muy extendida. Muchos autores han observado que la oreja del conejo queda pálida y fría durante el choque y que resulta difícil extraer, como es usual, grandes cantidades de sangre de las venas que bordean la oreja [véase, entre otros, R. DOERR y R. PICK (1912)]. E. FRIEDBERGER y S. SEIDENBERG (1927), y S. GENES y Z. DDINERSTEIN (1927) han podido demostrar, por la perfusión con el antígeno de orejas cortadas de conejos sensibilizados, la contracción anafiláctica de los vasos, y R. G. ABELL y H. P. SCHENK (1938) aportan la prueba definitiva, observando microscópicamente, con ayuda de una técnica especial, la contracción de los vasos arteriales en la oreja de conejos sensibilizados cuando al preparado se le añade al antígeno. ABELL y SCHENK pudieron observar que los lúmenes de las arterias estaban completamente cerrados, de modo que la circulación se detiene completamente, mientras que en las venas o capilares en ningún caso pudieron observarse fenómenos de contracción. Los autores citados comprobaron, además, que de las paredes de las venas y de los capilares emigran numerosos leucocitos que tienen la tendencia a adherirse al endotelio de las paredes de los vasos, y también entre sí, y así se producen coágulos o émbolos que bloquean la circulación sanguínea también en los pequeños vasos y en los capilares. Este proceso, descrito tan claramente, se sitúa en la ramificación de las arterias coronarias del corazón, y sin más se comprende que un conejo sensibilizado, después de recibir una inyección intravenosa del antígeno caiga como fulminado y pueda morir. También se comprende que en la autopsia el corazón se encuentre paralizado y no pueda estimulársele ya eléctricamente. También se explica sin dificultad la recuperación de un choque grave; como en el espasmo bronquial del cobayo, ésta se producirá cuando el calambre de las ramificaciones de las arterias coronarias ceda antes de que se dañe de modo irreversible la función del corazón; a este respecto tal vez sea importante que la contracción anafiláctica de las arterias pueda también producirse, según ABELL y SCHENK, cuando no tenga lugar o sólo se produzca en grado subordinado, la emigración de los leucocitos y la agrupación de los mismos en trombos obturadores.

ABELL y SCHENK, fundándose en sus observaciones, han expli-

cado la teoría de la "clausura pulmonar activa", expuesta por AIRILA, COCA y DRINKER y BRONFENBRENNER, por una contracción de las arterias pulmonares. Coincide con su opinión el hecho de que el antígeno desencadenante del choque prácticamente se inyecte siempre intravenosamente (en una vena de la oreja) y que por ello alcance primero el ventrículo derecho, de donde pasa a la circulación pulmonar, mientras que los vasos coronarios del corazón sólo se alcanzan a partir de la aorta, es decir, después de que el antígeno ha dado un gran rodeo. A esta objeción "topográfica" se debe que sólo un autor (G. H. WELLS) haya pensado en una participación de las arterias coronarias. Se debe, además, considerar que la "clausura pulmonar", según se deduce de los datos de los autores, nunca es completa, y que por deberse a una contracción de los músculos lisos, requiera tanto tiempo para producirse, que entretanto el antígeno puede alcanzar una concentración suficiente en las entradas de las arterias coronarias. Por otra parte, no se trata de la concentración del antígeno en las arterias coronarias, sino de la sensibilidad de los músculos lisos de estos vasos. A este respecto existe gran diferencia entre unos músculos y otros, como nos lo demuestra que la vejiga urinaria del conejo (al contrario que las del cobayo y del perro) no participe, en general, en la reacción anafiláctica [W. H. MANWARING y MARINO (1927), L. H. BALLY (1929)], lo que condujo a W. H. MANWARING a afirmar que los músculos lisos no participan en la patogénesis de los síntomas anafilácticos del conejo [MANWARING, HOSEPIAN, ENRIGHT y PORTER (1925); MANWARING y H. D. MARINO (1927)]. Esta afirmación ha sido impugnada con seguridad, ante todo por ABELL y SCHENK. Sin embargo, no cabe duda de que es un fenómeno notable que sólo participen en las reacciones anafilácticas y determinen el proceso patológico unos músculos lisos determinados que, además, difieren de una especie animal a otra; no siempre resulta decisiva para la selectividad la circunstancia de que los músculos lisos reaccionantes estén especialmente desarrollados, como nos enseña el ejemplo, antes citado, de la vejiga urinaria del conejo.

Las consideraciones anteriores no se proponen, de ningún modo, negar la existencia de la clausura pulmonar ni su participación en la reacción anafiláctica del conejo. Sólo pretenden señalar que, junto a la contracción de las arterias pulmonares, debe también tenerse en cuenta la de las arterias coronarias, y que ciertas observaciones, como el choque fulminante y el comportamiento del corazón en la autopsia, se pueden explicar fácilmente por el proceso nombrado en segundo lugar. Debe delimitarse experimentalmente la participación patogé-

nica de los procesos de espasmo arterial en los pulmones y en el músculo cardíaco para poder formar juicio claro. Hasta ahora los experimentos se limitaban a provocar la reducción de la circulación menor, lo que estaba tanto menos justificado cuanto que los conocimientos más importantes acerca de la reactividad de las arterias del conejo sensibilizado se habían deducido de observaciones en la oreja o en las carótidas, es decir, en arterias de la gran circulación.

Actualmente, las circunstancias son tales que aún se consideran los músculos lisos de las arterias pulmonares como el único "tejido de choque", y los pulmones, por tanto, como "el órgano del choque". Tales designaciones proceden, sin embargo, de una consideración esquemática de las reacciones anafilácticas, que lleva a suponer que en cada especie animal sólo debe existir un "órgano de choque", que en el perro es el hígado y en el cobayo y el conejo los pulmones. Se ve inmediatamente que admitir un órgano de choque común para el conejo y el cobayo no tiene valor, ya que el cobayo muere por un espasmo de los bronquios, mientras que el conejo por un espasmo de los vasos. Un segundo peligro de la esquematización es de índole técnica, y proviene de utilizar rutinariamente siempre el mismo método para provocar la reacción desencadenante del antígeno (en el conejo la inyección intravenosa en una vena de la oreja). Este modo de proceder puede dar ocasión a errores. Si a cobayos preparados de modo activo o pasivo se les inyecta el antígeno por vía intravenosa, mueren en choque agudo producido por un estrechamiento de los bronquios debido a su espasmo; por consiguiente, los pulmones han de considerarse, según esto, como el órgano del choque y los anillos de músculos lisos de los bronquios como el tejido del choque. Pero si el antígeno se inyecta por vía intraperitoneal, los cobayos mueren de choque lento, en el que no se produce prácticamente espasmo de los bronquios, de modo que los pulmones ya no pueden considerarse como el órgano del choque, sino probablemente el hígado, y no es posible formarse una opinión clara sobre el tejido del choque. Este ejemplo señala que si en el conejo el choque se desencadena siempre por una inyección en las venas de las orejas, pueden desarrollarse síntomas condicionados por que el proceso patológico se produzca exclusivamente en el lugar de entrada, es decir, en el corazón derecho y en las arterias pulmonares que salen de él.

Según C. JACKSON (1935), en el conejo, al contrario que en el cobayo, se observa un claro paralelismo entre la intensidad del ataque anafiláctico y la concentración de los anticuerpos circulantes en la sangre, determinados como precipitinas. JACKSON, que en sus en-

sayos en conejo sólo utilizó un antígeno, a saber, ovalbúmina cristalizada, observó que el título de precipitinas alcanza, por término medio: en los conejos que mueren de choque, a 7,280 mg. de proteína precipitable por ml. de suero; en los animales que se recuperan después de un choque grave, a 5,220 mg.; en los animales que manifiestan reacciones de menor gravedad, a 3,276 mg., y en los conejos que no reaccionan o lo hacen muy débilmente, a 2,271-1,771 mg. M. W. CHASE (1948, pág. 120), basándose en estos datos estadísticos, considera posible que, en el conejo, la reacción antígeno-anticuerpo que tenga lugar en el torrente sanguíneo participe en el efecto patológico con más intensidad que las reacciones de antígeno y anticuerpo que se produzcan en los tejidos. Pero la estadística de JACKSON no es homogénea, puesto que reinyectó una o varias veces los conejos supervivientes; los resultados de estas reinyecciones quedan diferidos de modo que un mismo animal figura en la estadística en varios grupos tanto de intensidad de reacción como de contenido de precipitinas. Además de los ocho conejos que perecieron por el choque, seis eran hembras, de las cuales cuatro estaban preñadas y dos ofrecían las características histológicas del endometrio que se producen bajo la influencia de la hormona del cuerpo lúteo. El mismo JACKSON dice también explícitamente, en las conclusiones de su trabajo aquí consideradas, que la cantidad de antígeno necesaria para conseguir en el conejo un choque anafiláctico letal no está en ninguna relación constante con la concentración del anticuerpo circulante, porque a cuatro de los ocho conejos que vió morir en choque se les había inyectado una cantidad de antígeno relativamente pequeña. En todo caso, E. P. GROVE (1932 a), en sus experimentos efectuados en un gran número de conejos y trabajando con dos antígenos (ovalbúmina y suero de caballo), había llegado a resultados opuestos a los de JACKSON, de lo que se deduce que la preparación activa del conejo no puede depender enteramente de la producción de anticuerpos, ya que hay animales con fuerte formación de anticuerpos que no reaccionan en absoluto, mientras que otros con débil formación de anticuerpos perecen en el choque agudo. Las relaciones entre la reactividad anafiláctica y el anticuerpo circulante se asemejan, según ello, a las que se describieron en el cobayo por numerosos autores, modernamente por H. R. COHEN y M. M. MOSKO (1943), en cuya publicación se encuentran interesantes datos acerca de las diferentes influencias del modo de sensibilizar (intracardiaca, intraabdominal, intramuscular) sobre la formación de precipitinas y la reactividad anafiláctica.

La grave perturbación funcional del corazón, tanto si está causada por una clausura pulmonar como si lo está por un espasmo de las arterias coronarias, explica que la presión sanguínea de la circulación mayor en el choque agudo descienda muy rápidamente y se reduzca a valores muy bajos (en dos-tres minutos a 20-10 mm. Hg. y aun menos), y en el choque lento algo menos rápidamente y no tanto [M. ARTHUS (1908/9, 1910), W. M. SCOTT (1910), J. AUER (1911), DRINKER y BRONFENBRENNER (1924), W. H. MANWARING (1910)]. Con la presión sanguínea desciende también la temperatura del cuerpo.

En la autopsia se observan alteraciones del intestino semejantes a las que se producen en el perro; a saber, éxtasis venoso, edemas, hemorragias, descamación de los epitelios, y en las últimas fases del choque, también necrosis superficiales [WOLFF-EISNER, SCOTT (1910), MANWARING, BEATTIE y McBRIDE (1923)].

Como ha señalado B. ROSE y P. WEIL (1939), en el choque anafiláctico del cobayo se reduce el contenido de histamina en la sangre circulante. Esto no concuerda con la tendencia a atribuir todos los fenómenos anafilácticos y alérgicos a una autointoxicación con histamina. Para salvar la teoría se recurre a las observaciones de ABELL y SCHENK, según las cuales, los leucocitos en los vasos del conejo se vuelven pegadizos, constituyen grumos y se adhieren al endotelio de los vasos. G. KATZ (1940) informa de que los glóbulos blancos de la sangre del conejo son ricos en histamina; cuando proceden de un conejo preparado específicamente, al ponerse en contacto con el antígeno ceden la histamina, que provoca en el lugar de su liberación la contracción de los músculos lisos de los vasos. Esto no significaría sino que los leucocitos (¿y las plaquetas?) contienen el anticuerpo, y supondría una vuelta enmascarada a la hipótesis de los anticuerpos fijos a la célula (sésiles), que se había combatido vivamente durante largo tiempo. En el mismo año apareció una publicación de C. A. DRAGSTEDT, RAMÍREZ, LAWTON y YOUNG (1940), que hace considerar ilusorias las conclusiones que pudieran haberse deducido de los experimentos de G. KATZ, y señala como probable un proceso puramente humoral. DRAGSTEDT y colaboradores hicieron circular sangre normal de conejo por el pulmón aislado de un conejo normal, y añadieron a la misma un antisuero y el correspondiente antígeno, con la consecuencia de que se reduce la circulación por los vasos pulmonares y se produce leucopenia

y reducción de la concentración de histamina en la sangre circulante. Estas acciones se producen rápidamente y son independientes de si el antígeno se añade al líquido de perfusión antes, después o simultáneamente que el antisuero; se han designado como "sensibilizaciones pasivas de sangre de conejo". DRAGSTEDT y sus colaboradores coinciden con KATZ en que los leucocitos participan en la reacción anafiláctica, y consideran la sangre como el tejido del choque más importante del conejo; sostienen que es necesaria la reacción antígeno-anticuerpo, pero añaden que no existe ninguna prueba de que el anticuerpo haya de fijarse previamente a los leucocitos para que resulte activa su reacción con el antígeno.

Ya en el año de 1909 comunicó M. ARTHUS el hecho de que el conejo se pone en estado de anafilaxia pasiva por la adición de suficiente cantidad de suero inmune, y U. FRIEDEMANN (1909) y W. M. SCOTT (1911) pudieron demostrar que en el conejo no hay "*período de latencia*" de la anafilaxia pasiva; es decir, que el antígeno también desencadena los síntomas característicos si se le inyecta por vía intravenosa inmediatamente después el suero inmune. DRAGSTEDT y colaboradores opinan que los experimentos suyos que antes se describieron explican por qué no es necesaria (es decir, no debe guardarse) la fase de latencia en la anafilaxia pasiva del conejo. Sin embargo, posteriormente se hizo también la misma observación en la anafilaxia pasiva del perro [K. L. BURDON (1946), N. P. SHERWOOD, STOLAND, KIRK y TENNENBERG (1948)], y que incluso en el cobayo, animal en que se descubrió el fenómeno, puede reducirse considerablemente el período de latencia, e incluso hacerlo desaparecer por completo, trabajando en determinadas condiciones [C. E. KELLET (1935, 1936), H. R. DEAN, R. WILLIAMSON y G. L. TAYLOR (1936), H. ZINSSER y J. F. ENDERS (1936)]. No obstante, ni en el perro ni en el cobayo ha podido considerarse nunca la sangre como tejido del choque ni los leucocitos como fuente de histamina. Lo restante se ha señalado en la página 134 y siguientes.

4. Ratón.

En fecha reciente, R. S. WEISER, O. J. GOLUB y D. M. HAMRE (1941) publicaron una revisión bastante completa de los trabajos aparecidos hasta la fecha que entienden en la anafilaxia de esta especie animal, revisión que en muchos extremos se amplía por investigaciones propias.

Los ratones blancos, según los datos de BRAUN (1909/10), H. RITZ (1911), v. SARNOWSKI (1913), O. SCHIEMANN y H. MEYER:

(1926) y otros pueden prepararse por vía activa (véase pág. 26); sin embargo, según WEISER y colaboradores se observan diferencias entre las distintas estirpes y entre los individuos pertenecientes a la misma estirpe, diferencias que están en relación con la capacidad de formar anticuerpos (precipitinas); sin embargo, como subrayan los autores citados, el estado de anafilaxia activa, cuando se produce, sigue manteniéndose mucho tiempo después de haber desaparecido las precipitinas de la sangre.

El choque desencadenante se provoca también en este animal por inyecciones desencadenantes intravenosas, y aparece rara vez entre siete y diez minutos; en general, entre los veinte y treinta, y, en ocasiones, también después de una a una y media horas. En un principio, los ratones aparecen vivaces y excitables; después se tranquilizan y se sientan con el pelo erizado, los ojos llorosos o cerrados y fuerte disnea. Habitualmente, a los quince-veinte minutos se produce una debilidad como de parálisis de las extremidades inferiores, de modo que los animales, tanto en reposo como al andar, se tienen como una rana (la denominada "actitud de rana"). A continuación se observan espasmos generales, se desarrolla una cianosis que se aprecia especialmente en las orejas y en las patas; finalmente, los movimientos se hacen más débiles, los ratones dejan de reaccionar frente al dolor, la respiración se hace anhelosa e irregular, y finalmente cesa por completo. En este síndrome no aparece ninguna señal que oriente hacia un órgano de choque ni un tejido de choque determinados. La parálisis de las extremidades inferiores y los paroxismos de espasmos no son especiales de la reacción anafiláctica del ratón, sino característicos del ratón mismo, porque los provocan en él distintos agentes patógenos; por ejemplo, la toxina del *Shigella dysenteriae*. Como no existía ningún punto de apoyo sintomatológico, se intentó determinar experimentalmente el punto de ataque de la reacción patógena antígeno-anticuerpo, y se la situó en el tejido retículoendotelial, ya que el bloqueo de sus células por bacterias, tinta china, carmín Lithion, parece que actúa antagónicamente [Th. EHMER y J. HAMMERSCHMIDT (1928), H. MEYER (1926)]. Sin embargo, este aporte de pruebas no resulta convincente, como ha señalado R. DOERR (1929 b).

En muchas especies animales las variaciones de los experimentos anafilácticos y las condiciones en que pueden realizarse abren amplio camino a la creación de hipótesis; esto es lo que sucede, por ejemplo, con el período de latencia de la anafilaxia pasiva del cobayo, con la consecución de un estado refractario por una administración masiva de antígeno o con los experimentos en órganos aislados.

En lo que concierne a las variaciones de los experimentos anafilácticos en animal intacto hemos de decir que en el ratón se consiguen resultados siempre positivos, sin que de las condiciones requeridas para obtenerlos pueda deducirse ninguna conclusión segura acerca del mecanismo de la reacción anafiláctica.

Así, en experimentos de anafilaxia pasiva se obtienen resultados positivos cuando el tratamiento previo se efectúa con distintos sueros inmunes, y concretamente con sueros inmunes de conejo [H. RITZ (1911), v. SARNOWSKI (1913), O. SCHIEMANN y MEYER (1926), J. MEHLMAN y B. C. SEEGAL (1934), R. S. WEISER y colaboradores (1941), K. L. BURDON (1946)], así como con sueros inmunes homólogos, es decir, de ratón [WEISER y colaboradores]. Es cierto que algunas combinaciones heterólogas resultan negativas; por ejemplo, las preparaciones pasivas con sueros inmunes de cobayo [H. BRAUN (1910), WEISER y colaboradores] (1), así como de rata y gallina [WEISER y colaboradores]; pero tales combinaciones "incompatibles" (es decir, tales imposibilidades de transmitir por vía pasiva el estado anafiláctico cuando el donante y el receptor del suero inmune pertenecen a distintas especies) se conocen de antiguo por experimentos efectuados en cobayos (véase pág. 67), y su interpretación es dudosa. J. MEHLMAN y B. C. SEEGAL (1934) consiguieron, además, provocar choque anafiláctico en ratones blancos preparándolos con un suero inmune de conejo contra el neumococo I (título de precipitinas 1 : 2.000.000) e inyectándoles veinticuatro horas después, intravenosamente, el polisacárido de tipo I; sin embargo, la tentativa fracasa cuando para la preparación se utiliza un suero inmune dirigido contra el mismo tipo I, pero de caballo (con el mismo título de precipitinas 1 : 2.000.000). Los sueros antineumocócicos de conejo y de caballo pueden distinguirse entre sí en otros aspectos, como sabemos por los trabajos de M. FINLAND y M. CURNEN (1938) acerca de las propiedades hemaglutinantes de los antisueros con el neumococo XIV, cuyo análisis exacto, efectuado por P. B. BEESON y W. F. GÖBEL (1939), descubre la importancia que para tales sueros inmunes tiene la procedencia (de conejo o de caballo). Sin embargo, *a priori* no puede deducirse la relación que exista entre estos descubrimientos y la incompatibilidad, observada por MEHLMAN y SEEGAL, del suero antineumocócico I de caballo en el experimento de la anafilaxia pasiva del ratón. Solamente puede aún añadirse que con el suero inmune de caballo tampoco puede pre-

(1) Según K. L. BURDON (1946), también resulta posible la preparación pasiva con suero inmune de cobayo [citado por H. W. CHASE (1948, pág. 121)].

pararse pasivamente el cobayo, y sí, en cambio, con el suero inmune de conejo. Pero como el experimento de anafilaxia pasiva del ratón también fracasa con sueros inmunes de otra procedencia (véase antes), de conejo. Pero como el experimento de anafilaxia pasiva del ratón y en el cobayo del comportamiento contrario de los anticuerpos de caballo y de conejo. Unicamente sería posible, refiriéndose especialmente a los experimentos de MEHLMAN y SEEGAL, en los que los dos anticuerpos poseen el mismo título de precipitinas, hacer la siguiente reflexión: si de los dos anticuerpos—o antisueros—que se inyectan previamente se mantienen cantidades iguales en el organismo, y especialmente en la circulación sanguínea, parece improbable que el agente patógeno sea un proceso humoral, una simple “precipitación *in vivo*”; más bien debe opinarse que se trate de una reacción celular que requiera para producirse la fijación previa del anticuerpo en un determinado tejido. Pero, del mismo modo que en el cobayo, en el ratón también se han podido efectuar experimentos de anafilaxia pasiva con resultado positivo, que parecen contradecir esta opinión.

En efecto, O. SCHIEMANN y H. MEYER (1926) provocan un choque letal inyectando, por vía intravenosa, a ratones suero anticaballo de conejo (título de precipitinas 1 : 10.000 a 20.000) y dos a cinco minutos después suero de caballo por la misma vía; también consiguen el mismo resultado mezclando el antisuero con el antígeno e inyectando por vía intravenosa la mezcla inmediatamente después de preparada. Además, los mismos autores informan de resultados conseguidos en experimentos en que se invierte el orden de administración de los componentes de la reacción serológica (la denominada anafilaxia inversa); los ratones reciben primero suero de caballo por vía intravenosa o intraperitoneal, y veinticuatro a cuarenta y ocho horas después suero anticaballo de conejo o de ratón por vía intravenosa. R. S. WEISER y sus colaboradores pudieron confirmar estos experimentos de anafilaxia inversa, así como los datos anteriores acerca de la posibilidad de desensibilizar ratones con anafilaxia activa y pasiva por una reducida administración de antígeno.

El estado de anafilaxia pasiva en el ratón, como en todos los animales de sangre caliente, es relativamente breve (cuarenta días, según WEISER y colaboradores), porque la globulina inmune es demolida rápidamente en el metabolismo proteico [R. SCHÖNHEIMER, S. RATNER, D. RITTENBERG y M. HEIDELBERGER (1942 b); consúltese también MILLON, BALE, YUILE, MASTERS, TISHKOFF y WIPPLE (1949)]. Por el contrario, el estado de anafilaxia activa del ratón, como el del cobayo, persisten durante largo tiempo. R. WEISER y colaboradores,

a los doscientos sesenta y siete días de sensibilizar, todavía encuentran síntomas de la reacción al administrar el antígeno; pero efectuaron estas determinaciones en ratones a los que habían extirpado las cápsulas suprarrenales, porque se habían convencido de que esta operación intensifica la reacción anafiláctica y permite descubrir restos de la anafilaxia a punto de desaparecer, que, sin ella, escaparían al investigador.

Investigaciones microscópicas de las orejas y zarpas de los ratones previamente tratados de modo específico muestran que casi inmediatamente después de administrar la inyección desencadenante del antígeno (sueros de caballo, cerdo o conejo) se producen contracciones de las arterias y venas, en general, simultáneas, aunque en ocasiones la contracción de las venas precede al espasmo arterial o a la inversa. En el primer caso citado los capilares se colman de células, y en el segundo la piel aparece exangüe. Como han podido precisar Ph. D. McMASTER y HEINZ KRUSE (1949), que efectuaron estas difíciles observaciones con auxilio de aparatos especiales, estas alteraciones de los vasos también aparecen de modo menos acusado cuando los ratones no ofrecen síntomas de choque manifiesto; es decir, que son criterios de la reacción anafiláctica más sensibles que el síndrome del choque grave o letal descrito en la página 143; no dependen ni de la presión sanguínea ni de los nervios, sino que están condicionados de modo puramente local. Estas observaciones, que fueron efectuadas en ratones recuperados de choque anafiláctico, podían compararse en todos los aspectos a las reacciones de los vasos, observadas al microscopio por ABELL y SCHENK en la oreja de conejo con reacción anafiláctica, y en las dos especies cabe preguntarse si deben considerarse como causa del choque y de la muerte por choque y, en caso afirmativo, en qué vasos se producen los procesos patológicos decisivos. Como siempre que trata de resolverse esta pregunta, nada se sabe de modo seguro. Los defensores de la teoría de la histamina (véase pág. 141) consideran el choque letal del conejo como un envenenamiento agudo por histamina, y consideran posible que la cantidad de histamina necesaria (entre 0,6 y 3,0 mg. para un conejo de 1.000 gramos de peso) proceda de leucocitos y plaquetas, de donde se libere por la reacción antígeno-anticuerpo. En el ratón esta teoría no tendría ninguna base toxicológica, puesto que el ratón blanco pertenece a los mamíferos muy resistentes a la histamina; la dosis letal intravenosa por kilo de ratón se eleva a 250 a 300 mg, o si no se considera correcto aplicar el cálculo farmacológico sobre la base de peso animal (véase página 149), a 5 mg. por cada ratón de 20 g. Aún hay que añadir una

consideración que aumenta la improbabilidad, y que no aparece en el cálculo por peso animal; a saber, que pudiera liberarse del cuerpo (o de las células) del ratón blanco una gran cantidad de histamina mayor que del organismo de un conejo de 1.500 a 2.000 gramos de peso.

5. Rata.

La inyección intravenosa letal de histamina para la rata es de 170 a 500 mg. por kilo de peso animal, y para el ratón de 250 a 300 mg. Por consiguiente, ambas especies se asemejan mucho en su sensibilidad (o resistencia) frente a la histamina. Pero mientras que los ratones, especialmente cuando se prepararan con repetidas dosis de antígeno, se pueden llevar fácilmente y de modo bastante regular al estado de anafilaxia activa y reaccionan a la inyección intravenosa desencadenante del antígeno con síntomas graves e incluso con un choque letal, se discutió mucho tiempo si el experimento de anafilaxia activa puede dar en las ratas resultado positivo. J. T. PARKER y F. J. PARKER (1924) lograron decidir esta cuestión en sentido afirmativo al precisar las condiciones especiales que deben observarse para obtener efectos positivos; a saber, 1, preparación con repetidas dosis de antígeno, procedimiento que se había seguido con antígenos de pequeña actividad y que ahora se aplica para poner en estado anafiláctico una especie difícil de sensibilizar, y 2, dejar transcurrir un intervalo no superior a diez días entre la última dosis antigénica de preparación y la inyección desencadenante. Toda una serie de autores, cuyos nombres se citaron en otro lugar (véase pág. 27), confirman la corrección de ambas prescripciones y las investigaciones más modernas de A. HOCHWALD y F. M. RACKEMANN (1946 a) no las han modificado en lo esencial.

Los síntomas, incluso cuando aparecen en condiciones óptimas, suelen ser benignos; HOCHWALD y RACKEMANN, trabajando con ratas de 120 a 150 gramos, bien alimentadas, es decir, con una dieta completa, no observaron ningún caso mortal, y la mitad aproximadamente de los animales no manifestaron ningún signo de alteración patológica. Tampoco H. N. PRATT (1935) pudo observar ningún caso de muerte en 52 experimentos efectuados en ratas blancas que preparó con suero de caballo o con clara de huevo fresca por varias inyecciones intradérmicas e intraperitoneales, y reinyectó en la vena de la pata, puesta al descubierto. Como síntomas de las reacciones graves, describe H. N. PRATT una postración intensa que puede acercarse al coma, pero en la cual se conserva el reflejo corneal, respiración irregular y

con frecuencia más lenta, cianosis, exoftalmia, eliminación por la nariz de serosidad sanguinolenta y, en ocasiones, edema de las patas, y en animales pequeños disminución de la temperatura del cuerpo. Si se mata la rata en el momento de sufrir uno de estos choques, en el intestino superior se aprecia, según PRATT, hiperemia venosa, edemas, hemorragias y eosinofilia; en ocasiones se observan también alteraciones de los pulmones que corresponden a las observaciones patológicas en el asma experimental, cuando el animal había ofrecido en vida síntomas de trastornos asmáticos de la respiración. Análogas observaciones hizo D. H. FLASHMAN (1926) especialmente acerca de la fuerte participación del tubo gastrointestinal. Sin embargo, téngase en cuenta que FLASHMAN experimentó en ratas a las que extirpaba las cápsulas suprarrenales para intensificar el choque, y que parte de las ratas de PRATT, a consecuencia de alimentarlas con una dieta pobre de vitaminas, eran ejemplares pequeños o mal alimentados en los que observa el mismo PRATT que el choque resulta más acusado clínicamente que en animales bien criados.

Sorprende el uso sin trabas que se ha hecho de medios intensificadores del choque. Aparte de los experimentos mencionados sobre ejemplares jóvenes o alimentados con dieta pobre en vitaminas y de la extirpación de las cápsulas suprarrenales, se ha recomendado también la extirpación de la hipófisis [N. MOLOMUT (1939)] y HOCHWALD y RACKEMANN trataron las ratas, durante la sensibilización, con ácido l-ascórbico (20 mg. por día) e inyectaron poco antes de la inyección desencadenante 0,5 mg. de tiroxina. Sin embargo, aún es más notable que casi todos los autores, con medios tan distintos entre sí, hayan logrado el resultado apetecido, es decir, una intensificación de los síntomas clínicos del choque en comparación con el comportamiento de las ratas testigo. Por ablación de la hipófisis obtuvo N. MOLOMUT (véase pág. 27) la diferencia radical que a continuación se expone en forma algo abreviada:

	<i>Choque letal.</i>	<i>Síntomas graves.</i>	<i>Síntomas modera- dos.</i>	<i>Síntomas li- geros o sin síntomas.</i>
Ratas privadas de hipófisis, 49...	24	18	6	1
Ratas testigo, 39	—	1	8	30

MOLOMUT subraya que la hipofiseptomía no produce ninguna influencia considerable ni constante sobre la producción de anticuerpos.

(contra el suero de caballo, ovalbúmina cristalizada y hematies de carnero), de modo que no puede buscarse en ello la causa del distinto comportamiento de las ratas operadas y de las no operadas. MOLOMUT deduce que los animales operados han reaccionado, efectivamente, con síntomas anafilácticos frente a la inyección desencadenante intravenosa del antígeno (1 ml. de suero de caballo en sí inocuo), fundándose en que los síntomas clínicos, el tipo del proceso y lo que descubre la autopsia coincide con lo descrito por J. T. PARKER y F. PARKER (1924), D. H. FLASHMAN (1926), B. C. SEEGAL y D. KHORAZO (1929).

Las investigaciones descritas no han permitido formarse ninguna opinión acerca del mecanismo de la reacción anafiláctica de la rata. Si se añade que perturbaciones graves de la secreción interna (por extirpación de las cápsulas suprarrenales o de la hipófisis) también resultan especialmente apropiadas para intensificar el choque, tampoco puede deducirse de ello que estos órganos (o sus funciones endocrinas) intervengan directamente en el choque anafiláctico, sino, sencillamente, que las ratas normales, adultas y bien alimentadas son mucho más resistentes frente a la reacción patógena antígeno-anticuerpo, e incluso no experimentan alteraciones anatómicas graves en el intestino y en los pulmones (como demuestran las observaciones en autopsia efectuadas por H. N. PRATT en ratas sacrificadas en la fase de recuperación; el choque sólo resulta peligroso para ratas dañadas previamente de un modo grave por otro medio).

De los trabajos de W. T. LONGCOPE (1922), W. C. SPAIN y E. F. GROBE, E. L. OPIE (1934), H. B. KENTON (1941), N. MOLOMUT (1939), H. N. PRATT (1935) y HOCHWALD y RACKEMANN (1946), se deduce que las ratas pueden formar precipitinas contra proteínas de otra especie; pero el título de estos anticuerpos es bajo y sólo se conserva durante poco tiempo en la sangre circulante. Esto se ha considerado causa de que entre la última inyección sensibilizante y la inyección desencadenante del antígeno no pueda dejarse transcurrir más de diez a quince días si se quiere obtener resultado positivo; es decir, un choque anafiláctico. La motivación no es, sin embargo, convincente, en primer lugar, porque en distintas especies animales (cobayo, conejo, ratón) se ha observado que el título del anticuerpo circulante como precipitina no determina la reactividad anafiláctica de un animal de experimentación preparado por vía activa, y en segundo lugar, porque además se duda de si el estado de anafilaxia activa no perdura después de haber desaparecido el anticuerpo del torrente circulatorio (cobayo, ratón). La crítica científica no permite, dada esta experiencia, satisfacerse con la explicación fácil que atribuye a la rápida desaparición

de las precipitinas circulantes en la rata la extraordinaria fugacidad de la anafilaxia activa en esta especie. Sin embargo, cabría pensar que las ratas, como otros animales de experimentación, después de pasado el término óptimo continúan anafilácticos, pero que la reacción transcurre subclínica, y que, como incluso en las condiciones más favorables, tiene carácter suave y en un gran número de ratas da la impresión de un efecto nulo.

Con una expectativa puramente sistemática se pretendió investigar el mecanismo del choque anafiláctico de la rata, siguiendo las huellas del procedimiento utilizado por H. H. DALE en el cobayo al examinar la excitabilidad del cuerno del útero frente al contacto del antígeno. Como las observaciones en autopsias que se mencionaron señalan que el proceso en la rata se manifiesta con intensidad máxima en el intestino superior, como objetos de investigación no sólo se usaron cuernos de útero, sino también tiras de la pared del intestino delgado. A. HOCHWALD y RACKEMANN (1946 b) mencionan brevemente los resultados de autores anteriores e informan de sus experiencias propias. Al considerar lo expuesto, asombra la tenacidad con que se busca lo imposible de encontrar. Daremos algunos datos justificativos de este juicio. H. N. PRATT (1935), J. T. PARKER y F. J. PARKER (1924) y C. H. KELLAWAY (1930) investigan por la prueba de DALE el comportamiento del útero de ratas sensibilizadas frente al contacto del antígeno; las reacciones positivas que reúnen los tres autores después de efectuar gran número de experimentos se reducen a cinco, y consisten en una ligera exaltación del tono del músculo y en una interrupción del movimiento espontáneo del mismo. A pesar de estos fracasos, A. HOCHWALD y F. M. RACKEMANN emprenden a su vez los experimentos; utilizaron como objeto de estudio tiras del yeyuno de ratas que se habían preparado por vía activa, unas con suero de cobayo y otras con suero de caballo. Los experimentos con suero humano dieron todos resultado totalmente negativo, es decir, no se pudo apreciar ninguna diferencia entre las tiras de intestino de las ratas preparadas activamente y de las ratas normales (no tratadas), lo que se atribuyó a la acción excitante del suero humano utilizado. El suero de caballo, según los datos de los autores citados, también estimula de modo primario; pero al utilizar este suero como antígeno reaccionaban con mucha más intensidad las tiras de intestino de ratas sensibilizadas que las de las ratas testigo; y las contracciones de las tiras de intestino de ratas sensibilizadas se consideraron anafilácticas, porque resultaban de intensidad máxima en el período después de la sensibilización que rendía también los mejo-

res resultados en el experimento de anafilaxia activa efectuado en rata viva. Sin embargo, ni los datos reunidos en tablas ni las imágenes tomadas quimográficamente de las contracciones de las tiras de intestino convencen de que las conclusiones de HOCKWALD y RACKEMANN sean correctas.

Varía el efecto de la histamina sobre el músculo de rata aislado. En ocasiones, a concentraciones de 1 : 1.000 carece de efecto y la reacción, cuando se produce, puede reducirse unas veces a una contracción y otras a una relajación. Por ésta y otras razones, G. H. KELLAWAY (1930) pone en tela de juicio la importancia de la histamina en el choque anafiláctico de la rata. Por el contrario, la acetilcolina actúa "in vitro" sobre la musculatura lisa del intestino, tanto de la rata como del cobayo, contrayéndola enérgicamente, lo que dió ocasión a HOCHWALD y RACKEMANN (1946 b) a opinar que tal vez apoyándose en estos hechos se podría avanzar en la determinación de la sustancia tóxica causante de los síntomas anafilácticos de la rata. Los autores citados opinan que también en este caso debe tratarse de un envenenamiento por una sustancia liberada de los tejidos por la reacción antígeno-anticuerpo, si bien los hechos experimentales, precisamente en la rata, no justifican de ningún modo esta conclusión.

6. Monos (especies Rhesus).

Los monos se han utilizado rara vez en experimentos anafilácticos, y los resultados negativos o dudosos obtenidos no animaron a proseguir los experimentos en estos animales, siempre costosos y difíciles de conseguir. H. ZINSSER reunió en 1920 los experimentos efectuados hasta la fecha, y comprobó que en los monos inferiores se producen con dificultad los síntomas anafilácticos y que probablemente no basta una sola inyección preparadora del antígeno, pero que, sin embargo, en ocasiones se han observado débiles reacciones anafilácticas.

Sin embargo, en 1936, N. KOPELOFF, L. M. DAVIDOFF y L. M. KOPELOFF comunicaron que los macacos (*Macacus rhesus*) por una o varias inyecciones intravenosas de grandes dosis de clara de huevo de gallina sin diluir (hasta 10 ml.) quedan preparados por vía activa con seguridad, de modo que si después de un intervalo de unas dos semanas se les administra una reinyección del mismo material (también en dosis masivas) se provoca un choque que conduce rápidamente a la muerte. En un mono se consiguió también la transmisión pasiva de 30 ml. de suero anticlara de huevo, de conejo, que se le

administró intravenosamente; la inyección desencadenante de 10 ml. de clara de huevo sin diluir, que se administró dieciocho horas después, provocó un colapso, del que murió el animal al cabo de cuatro minutos. ZINSSER también había utilizado en experimentos en macacos como antígeno clara de huevo, pero diluida, y la sensibilización con sustancia diluida al 1:5 (incluso inyectada en grandes cantidades, como en los experimentos de comprobación de KOPELOFF y colaboradores) condujo sistemáticamente a fracasos. Esto, sin duda, resulta muy notable y está en insoluble contradicción con todas las experiencias obtenidas en otros animales. Sin embargo, los testigos demostraron que los macacos, cuando no se han tratado previamente de modo específico, soportan sin perturbación apreciable la inyección intravenosa de 10 ml. de clara de huevo sin diluir.

En el mismo trabajo, N. KOPELOFF y colaboradores informan de una forma notable de anafilaxia local. Cuando a macacos preparados por vía activa se les inyecta en un hemisferio del cerebro, precisamente en la región motora, 0.2 ml. de clara de huevo, aparecen fenómenos contralaterales de excitación y ataque en los músculos de la cara y de las extremidades. Los animales perecen a los pocos días y la autopsia descubre un foco hemorrágico con centro necrótico en el lugar del cerebro donde se inyectó el antígeno.

En 1939, los datos anteriores se completaron en varios sentidos [L. M. KOPELOFF y M. KOPELOFF (1939 a)]. En la sangre de macacos después de varias inyecciones preparadoras de clara de huevo se observaron precipitinas que reaccionaban con la clara de huevo, pero no con ovalbúmina cristalizada, por otra parte, preparando con ovalbúmina cristalizada no se pudo conseguir la formación de precipitinas, si bien los monos pueden prepararse pasivamente contra la ovalbúmina con un suero antialbúmina de conejo. Se pudo, pues, demostrar diferencias serológicas entre clara de huevo y ovalbúmina cristalizada, que, indirectamente, se ponen también de manifiesto en que la clara de huevo, si se diluye o filtra por papel, pierde en gran parte su acción sensibilizante y desencadenante del choque. Pero lo que resultó especialmente notable es que ni el cuerno del útero ni tiras de intestino de monos con anafilaxia activa o pasiva reaccionen en el experimento de SCHULTZ-DALE al contacto del antígeno, lo que fué confirmado posteriormente por L. M. ALBERT y M. WALZER (1942); la histamina, cuya concentración no se da, provocó un espasmo en los objetos de todos los ensayos. Finalmente debemos señalar aún que la transmisión pasiva entre monos preparados con clara de huevo y cobayos puede efectuarse con éxito (es-

pecialmente cuando el mono que se prepara por vía pasiva contiene precipitinas contra el antígeno desencadenante (clara de huevo), aunque sólo sean de título bajo), a pesar de la diferencia extraordinaria del mecanismo de las reacciones anafilácticas en las dos especies. No existe, pues, en este caso incompatibilidad, a pesar de que pudiera haberse considerado más probable que en otras muchas combinaciones pasivas heterólogas donde ha podido comprobarse con seguridad.

Para tomar posición ante los resultados experimentales citados era indudablemente importante intentar volver anafilácticos a los macacos con otros antígenos que la clara de huevo de gallina sin diluir. L. M. KOPELOFF y M. KOPELOFF (1939 b) inyectaron varias veces por vía intravenosa grandes dosis de suero de caballo, y consiguieron que los animales reaccionaran con choque de curso grave, que en ocasiones terminaban en muerte, cuando habían sido preparados durante tiempo suficiente. Pero el choque no aparece tan rápidamente ni conduce tan rápidamente a la muerte como cuando se utiliza como antígeno clara de huevo de gallina; dura más tiempo (hasta veinticuatro horas) antes de que los monos perezcan después de un empeoramiento paulatino de su estado. El experimento de SCHULTZ-DALE, tanto en el útero como en tiras del intestino, resultó negativo y fué imposible la transmisión pasiva heteróloga de mor a cobayo. Después de varias inyecciones preparadoras, la sangre de los monos poseía precipitinas para el suero equino, pero también aquí como en otras muchas especies animales, se volvió a comprobar que el título de las precipitinas circulantes no estaban en relación con el grado de la reactividad anafiláctica, es decir, con la intensidad del choque desencadenado.

Como síntomas de esta forma lenta de choque pueden citarse: aceleración de la respiración, debilidad, salivación, vómitos, eliminación de sangre por el ano, edema de la cara, postración con o sin pérdida del conocimiento, cianosis. En muchos animales, en la piel que rodea los ojos, en la conjuntiva o en toda la piel aparecen también pequeñas hemorragias diseminadas. En la autopsia se observa en los pulmones numerosas hemorragias, a menudo acompañadas de enfisema; en el intestino grueso, hemorragias y edemas, y en el mesenterio, en el hígado, en el páncreas y en ocasiones también en los ganglios linfáticos, hemorragias.

Enteramente distinto, tanto en los síntomas clínicos como en lo que descubre la autopsia es el choque anafiláctico agudo desencadenado por M. L. KOPELOFF y N. KOPELOFF (1939 a) con clara de húa-

vo de gallina sin diluir. En este caso, inmediatamente después de la inyección desencadenante intravenosa, los monos manifiestan dificultades respiratorias, pérdida del conocimiento y colapso, y habitualmente la muerte se produce al cabo de ocho minutos. En la autopsia, aparte de algún enfisema circunstancial y de hemorragias petequiales en los pulmones, nunca se aprecia sino una sorprendente dilatación de todas las cámaras del corazón y una dilatación del estómago [N. KOPELOFF, L. M. DAVIDOFF y L. M. KOPELOFF (1936), L. M. KOPELOFF y N. KOPELOFF (1939 a)].

Como es sabido, el cobayo también presenta un choque agudo letal y un choque lento. Pero en el cobayo la aparición de uno u otro choque no depende de la naturaleza del antígeno, sino del modo de incorporarlo, que determina que la dosis desencadenante alcance con la suficiente rapidez y concentración la sangre circulante. En el *Macacus rhesus* el estado de cosas se invierte. Si se piensa que un mono de un peso corporal relativamente bajo ha de recibir por vía intravenosa 10 ml. de clara de huevo, de gran viscosidad, sin diluir, y que la dilución y filtración debilita la acción; que la ovalbúmina cristalizada se comporta de modo distinto que la clara de huevo, y, por último, que la muerte, al parecer, es por fallo del corazón, uno llega a preguntarse, sin dar a la objeción—no obstante—valor principal, si el número de testigos será suficiente para excluir una cooperación física de la clara de huevo sin diluir. En todo caso, sería necesario efectuar en monos pruebas con otros antígenos, y en otros animales (perros) experimentos con clara de huevo sin diluir para conseguir completa claridad.

En el choque anafiláctico de los monos inferiores, L. W. KINSELL, L. M. KOPELOFF, R. L. ZWENNER y N. KOPELOFF (1941) comprobaron alteraciones de la sangre, entre las que consideraron constante una considerable pérdida de plaquetas y una fuerte leucopenia (principalmente una reducción de los granulocitos). Ambos síntomas han podido descubrirse también en monos que no ofrecían ningún síntoma clínico de choque, lo que autoriza la conclusión de que el choque puede transcurrir también de modo subclínico.

Los monos son sensibles frente a la histamina. La dosis mortal intravenosa por kilo de peso se calcula en 50 mg. KINSELL y colaboradores subrayan que el envenenamiento por histamina, sintomatológicamente y con respecto al cuadro sanguíneo, es análogo al choque anafiláctico del mono, pero que no provoca reducción de las plaquetas ni altera la coagulabilidad de la sangre. No entraremos en este lugar en las consideraciones teóricas que pueden derivarse de estos descubrimientos.

7. Otros mamíferos (gato, vaca, caballo).

El gato y el manicú en estado normal (no sensibilizado) ya son muy sensibles frente a las inyecciones intravenosas de sueros de otra especie, especialmente frente al suero de caballo, utilizado con tanta frecuencia; reaccionan frente a la primera inyección con una repentina caída de presión sanguínea e insuficiencia del corazón, e incluso pequeñas dosis pueden matarlos de choque agudo letal, de modo que, en este caso, de la toxicidad primaria del antígeno resultan, en parte, circunstancias análogas a las que CH. RICHET encontró en su primer experimento de anafilaxia efectuado con actinocongestina. La toxicidad primaria para los gatos que ofrecen los sueros de otra especie fué observada por primera vez por BRODIE (1900), MANWARING (1911), W. H. SCHULTZ (1912), C. W. EDMUNDS (1914) y C. K. DRINKER y J. BRONFENBRENNER (1924), y para el manicú por C. W. EDMUNDS (1914). No ha podido explicarse hasta la fecha de modo satisfactorio esta toxicidad primaria de los sueros extraños para determinadas especies animales. Las propiedades de las proteínas del suero no parecen ser decisivas para la toxicidad de los sueros, porque el suero de caballo, el de conejo y el de cobayo (así como las proteínas de la clara de huevo) actúan de modo primario envenenando a todos los gatos; en cambio, los sueros de carnero y de perro, según los datos de DRINKER y BRONFENBRENNER, no actúan sino para determinados ejemplares, y para éstos, de modo especialmente intenso.

Tales acciones primarias no se distinguen fácilmente de las reacciones anafilácticas; es decir, de las condicionadas por una previa preparación específica, ni por la magnitud de la dosis desencadenante de suero requerida, ni por la índole de los fenómenos clínicos, ni por su análisis experimental. Sólo puede decirse que en el manicú la reacción anafiláctica se caracteriza, como tal, por perturbaciones de la respiración, que, aunque de menos intensidad, recuerdan la fenomenología del choque agudo por espasmo bronquial del cobayo; en efecto, se observan intensas inspiraciones y espiraciones debilitadas, cuya acción conjunta al cabo de unos cinco minutos provoca un enfisema de los pulmones que se aprecia exteriormente por una manifiesta dilatación del tórax. En el manicú, como en el cobayo, el contacto del antígeno provoca en la musculatura bronquial una contracción [JORDAN (1911), C. W. EDMUNDS (1914)]; una razón anatómica se encuentra en que la musculatura bronquial está relativamente bien desarrollada, según las investigaciones de JORDAN (citado por EDMUNDS, pág. 189); sin embargo,

el espesor de la pared muscular que rodea los bronquios es mucho menor que en el cobayo. No obstante, si se tiene en cuenta su menor intensidad y duración, las perturbaciones respiratorias descritas no pueden considerarse la causa genuina del choque ni de la caída de la presión sanguínea, y estos dos síntomas aparecen también como consecuencia de la primera inyección de sueros extraños, de modo que tampoco se pueden delimitar claramente en el manícu los límites entre este fenómeno y las reacciones anafilácticas al considerar el cuadro general de fenómenos y no un síntoma aislado. Acerca del choque del gato, R. DOERR (1929 b, pág. 732) se expresa como sigue: "no se sabe con seguridad cómo se produce el choque del gato, ni puede ser aclarado por los síntomas del choque histamínico en esta especie (H. MAUTHNER y E. P. PICK, DALE y RICHARDS, A. R. RICH); la formulación de hipótesis ha combinado los elementos más diversos, sacados del análisis del choque de otras especies (bloqueo hepático, bloqueo pulmonar, parálisis primaria del corazón, ensanchamiento de los capilares en la gran circulación), sin conseguir un resultado definitivo". El choque del gato fué descrito con exactitud por vez primera por T. G. BRODIE (1900), y se designó por ello como reacción de Brodie; se caracteriza principalmente por una perturbación repentina de la actividad del corazón, una reducción considerable de la presión sanguínea (a 25 mm. de Hg. en quince minutos) y una alteración de la respiración. La autopsia descubre una inflamación del hígado (C. W. EDMUNDS).

En las consideraciones anteriores conviene hacer notar: 1, que cuando se trata de "toxicidad del suero primaria" en sentido estricto, hay que excluir todos los casos en que puedan descubrirse en el suero normal inyectado anticuerpos contra las células del animal de experimentación; 2, que los sueros normales o inmunes en estado fresco, especialmente cuando se inyectan intravenosamente y en grandes dosis, habitualmente provocan alteraciones; y, en especial, reacciones semejantes al choque, que terminan rápidamente en muerte. Acerca de esta toxicidad fugaz de los sueros frescos, normales e inmunes, se han emprendido numerosas investigaciones, cuya conclusión práctica ha sido precisar datos acerca de la duración del almacenamiento de los sueros que se requiere para eliminar su toxicidad primaria. S. G. RANSELL y J. DAVIDSOHN (1929) consideran que un período de cuarenta y ocho a setenta y dos horas es, en general, suficiente, pero que la toxicidad, en ocasiones, puede persistir más tiempo. BR. RATNER (1943) recomienda por ello conservar los sueros homólogos o heterólogos entre unos días y un mes o más antes de utilizarlos en los experimentos.

En lo que respecta al suero de caballo, tan frecuentemente empleado, hemos de decir que después de haber estado almacenado puede inyectarse por vía intravenosa al cobayo y al conejo en cantidad relativamente grande sin provocar ningún síntoma de acción patológica, de modo que uno puede convencerse, por una prueba previa en estas especies, de que las reacciones que una muestra de suero equino provoca en otros animales de experimentación (gato, manicú), no cabe atribuir las al suero, sino que deben cargarse en cuenta del objeto viviente de la experimentación.

Los trabajos teóricos acerca de la causa de la toxicidad primaria del suero [véase literatura en BR. RATNER (1943, págs. 14 a 16)] no conducen, por el contrario, a resultados coincidentes; pero es probable que, de hecho, deban tenerse en cuenta diversos factores. Como curiosidad (porque no ha podido aclararse suficientemente), diremos para terminar que R. DOERR y WEINFURTER (1912) consiguieron aumentar a más del triple la toxicidad para el cobayo de los sueros de determinados conejos, sometiendo a estos animales a repetidas sangrías. Después de alcanzar un máximo vuelve a caer, sin embargo, la toxicidad a valores bajos, a pesar de que se prosiguieron las sangrías.

En *caballos y bovinos*, animales que en ocasiones—pero sólo en casos aislados—reaccionan también a una primera inyección de sueros de otra especie con trastornos graves e incluso con la muerte, pueden provocarse también reacciones de anafilaxia típica, de modo que la primera inyección de proteína de otra especie carezca de efecto, mientras que la reinyección del mismo antígeno provoque síntomas anafilácticos generales o locales. Como caracteres clínicos del choque anafiláctico, F. GERLACH (1922), M. RETZENTHALER (1924), F. W. WITTMANN (1925) enumeran: disnea, incontinencia de las heces y de la orina, prurito intenso, erupciones extensas, lagrimo, secreción de saliva (con frecuencia excesiva), edemas en las patas y hemorragias de las mucosas visibles, cianosis. En época posterior, C. F. CODE y H. R. HESTER (1939) volvieron a ocuparse de la anafilaxia en el caballo y en la ternera; observaron, además de las manifestaciones del choque descritas, en dos caballos, fuerte sudoración, y en un caballo que murió ocho minutos después de la inyección desencadenante, la perturbación de la respiración fué, al parecer, la causa del choque. En otro lugar se ha mencionado que se reduce la concentración de histamina en la sangre (véase pág. 129).

8. Aves.

La sintomatología del choque anafiláctico de la paloma ha sido descrita por F. DE EDS (1926) y J. E. GAHRINGER (1926). Se ha observado choque agudo letal provocado por la inyección desencadenante intravenosa en un tanto por ciento variable (según DE EDS, hasta en el 50 por 100 de los experimentos), lo que en parte depende de la naturaleza y de las dosis del antígeno que se inyecta; pero, posiblemente, también de la raza de la paloma. Cuando la reacción es intensa aparecen inmediatamente graves dificultades respiratorias, la inspiración se acelera (hasta 200 inspiraciones por minuto), la espiración se fuerza, y la respiración toma un carácter espasmódico e irregular y está perturbada por tos y por la eliminación de una abundante secreción por los orificios nasales, así como por movimientos de deglución. El cuadro se completa por salivación, profuso lagrimeo y eliminación de copiosos excrementos acuosos. Se produce una debilidad muscular creciente, que obliga a las palomas a mantener el equilibrio apoyando en el suelo las alas, hasta que este recurso no es suficiente, y entonces el animal cae de lado. Con frecuencia el animal tiembla. Si las palomas se recuperan, los signos apreciables clínicamente remiten totalmente en el transcurso de una hora a hora y media.

En el choque anafiláctico de la paloma aumenta la coagulabilidad de la sangre, y P. KYES y E. R. STRAUSSER (1926) consideraron que el espesamiento intravital o la coagulación de la sangre son la causa física del choque, ya que podían evitarlo casi con absoluta seguridad con una inyección preventiva de heparina. P. J. HANZLIK, E. M. BUTT y A. B. STOCKTON (1927) comprobaron, sin embargo, estos resultados con otro antígeno (suero de caballo en lugar de suero de carnero), y obtuvieron resultados negativos. El "órgano del choque de la paloma" tal vez sea el corazón, opinión apoyada en que FR. WITTICH (1941) consiguió (1), en la tercera parte de los casos, provocar en corazón aislado de embrión de gallina, por contacto del antígeno, una reducción del ritmo de los latidos, un acortamiento de la amplitud y su detención en diástole. Pero no ha llegado a noticia del autor que se hayan obtenido datos decisivos acerca del comportamiento del corazón en aves adultas en el choque anafiláctico; por otra parte, la completa recuperación de las palomas después de un choque grave:

(1) Consúltese también N. P. SHERWOOD (1928).

habla más bien en contra de una perturbación grave de las funciones del corazón.

Los músculos lisos del buche de la paloma participan en una reacción anafiláctica, como puede demostrarse fácilmente en el buche *in situ*; en este órgano, vaciado por ayuno, se introduce una vejiga de pescado, que se insufla; las contracciones de la musculatura lisa provocan una compresión de la vejiga del pescado que puede registrarse, intercalando un manómetro, sobre un tambor rotatorio [P. J. HANZLIK y A. B. STOCKTON (1926, 1927), HANZLIK, BUTT y STOCKTON (1927)]. Mediante un dispositivo complementario puede también registrarse el comportamiento de la musculatura longitudinal exterior del buche; ésta se opone a la reacción de la musculatura anillada, es decir, los músculos longitudinales se relajan cuando los anillados se contraen. Por un veneno excitante que actúe sobre la periferia (como la histamina, el bario y la fisostigmina) puede intensificarse la reacción anafiláctica del buche; pero este efecto también puede provocarse por los citados fármacos en palomas no sensibilizadas; aunque su aparición en el choque anafiláctico esté condicionada periféricamente, exige, sin embargo, la integridad de los elementos neuromusculares periféricos de la musculatura del buche, ya que no se produce después de una degeneración completa de los nervios.

9. Animales de sangre fría.

La tortuga puede prepararse por vía activa por varias inyecciones de 2 a 4 ml. de suero de animal de sangre caliente (de hombre, conejo o carnero), de modo que en el 30 por 100 de los experimentos los animales reaccionan frente a la reinyección intracardiaca con espasmo y debilitamiento del ritmo de los latidos de las aurículas, y en ocasiones también del de los ventrículos; el intervalo diastólico se prolonga considerablemente y el corazón se colma de sangre (¿estímulo del vago?). Abandonado *in situ*, el corazón se recupera al cabo de cinco a diez minutos, pasados los cuales se comporta como desensibilizado. A veces se encuentran en el suero precipitinas específicas [C. M. DOWNS (1928)]. Es interesante que N. P. SHERWOOD y C. M. DOWNS (1928) hayan podido sensibilizar tortugas también por vía pasiva, con suero inmune de gallo, que poseía un elevado título, aunque no con suero inmune de conejo. El suero de gallo que las prepara pasivamente, puede también sensibilizar pasivamente a los embriones de pollo, y las reacciones del corazón resultan muy semejantes en el em-

brión de pollo y en la tortuga (consúltese pág. 64). El experimento de anafilaxia pasiva en la tortuga requiere un periodo de latencia de veinticuatro a cuarenta y ocho horas (mínimo de cuatro horas), y ha resultado imposible invertirlo ("anafilaxia pasiva inversa"). Supuesta la corrección de las observaciones, encontramos en esta especie fenómenos establecidos con seguridad en animales muy alejados en el sistema natural (cobayo, embrión de gallina).

Las investigaciones acerca de la anafilaxia de otros animales de sangre fría (ranas, peces) dieron resultados que no sólo no coinciden con los experimentos citados en tortugas, sino que están en contradicción entre sí.

La rana sensibilizada experimenta por la inyección del antígeno en una vena del vientre una debilidad del tipo de parálisis tal, que el animal deja de saltar y no puede sino arrastrarse, y en este estado se produce finalmente la muerte; pero los fenómenos sólo aparecen después de un periodo de latencia de varias horas, completamente libres de síntomas, y la muerte no se produce, en general antes de transcurridas treinta y cuatro a treinta y seis horas [E. FRIEDBERGER y S. MITA (1911), K. A. FRIEDE y M. K. EBERT (1926)]. Sin embargo, estos datos han sido impugnados por J. L. KRITCHEWSKY y O. G. BIRGER (1924) y por K. GOODNER (1926). Es cierto que GOODNER admite que la rana puede sensibilizarse por vía activa, pero afirma que este estado no se pone de manifiesto por síntomas apreciables, sino sólo por la sensibilidad del corazón aislado frente al contacto del antígeno [síntoma ya descubierto por FRIEDBERGER y MITA y por H. KÖNIGSFELD (1925)]. N. B. DREYER y J. W. KING (1948) toman recientemente un punto de vista completamente distinto, porque en pocos experimentos (1) efectuados en *Rana pipiens*, en los que utilizaron como antígeno suero de caballo no pudieron convencerse de la sensibilidad del corazón aislado de ranas preparadas. Los mismos autores DREYER y KING informan de que el comportamiento anafiláctico de peces del grupo de los teleósteos (dorada, distintas especies de perca) es completamente distinto. Sensibilizaron los peces por inyección intraperitoneal de 0,1 a 0,2 ml. de suero de caballo o de clara de huevo,

(1) Sólo se mencionan 10 experimentos individuales sobre *Rana pipiens*. Las ranas se prepararon por una inyección de 0,2 ml. de suero de caballo, y a las dos a cuatro semanas se desencadenó en ellas el choque con las mismas dosis de suero. No se señala el modo de administrar la inyección desencadenante. Cabe, pues, pensar que el resultado negativo pudiera deberse a una preparación insuficiente o al modo de efectuar la reinyección, prescindiendo ya del número insuficiente de experimentos.

y los reinyectaron del mismo modo y con iguales dosis. Pocos segundos después de la inyección desencadenante se pliega como un abanico la parte anterior de las aletas dorsales, y toda la aleta lateral se pega estrechamente al cuerpo; reacciones análogas aparecen también en las aletas del vientre y de la cola, pero rara vez en las pectorales. Simultáneamente se acelera el movimiento de la cubierta de las branquias, los peces mantienen con dificultad su posición natural en el agua, dan la impresión de flojedad y, finalmente, se sumergen hasta el fondo del acuario. Este estado se mantiene durante varias horas. Ninguna de las numerosas experiencias emprendidas terminó con la muerte, quizá porque las inyecciones desencadenantes no se efectuaron por vía intravenosa y consistían en pequeña cantidad de antígeno. Las reacciones eran específicas y exigían un período de incubación cuya duración mínima se estimó en diez días. Dieron resultado negativo las tentativas de desencadenar reacciones por contacto del antígeno efectuadas en órganos aislados o tejidos de peces sensibilizados (corazón, preparados de músculo), según la técnica de SCHULTZ-DALE. El envenenamiento de los peces por histamina se asemejaba sintomatológicamente a la reacción anafiláctica.

Aparte de las tortugas, ranas y peces, se han efectuado experimentos anafilácticos en *lombrices de tierra*, con resultado que se pretende positivo [S. GR. RAMSDELL (1927)]. DREYER y KING consideran todos estos datos sobre anafilaxia en animales de sangre fría como "relativamente insignificantes". Les parece importante que los peces del grupo de los teleósteos constituyan otro objeto experimental utilizable para la investigación del mecanismo de la anafilaxia, especialmente si con los teleósteos se contrastan los elasmobranquiados, que no reaccionan *in vitro* frente a la histamina. Es cierto que tampoco en los teleósteos se ha podido determinar con seguridad el órgano del choque; sin embargo, los síntomas que se observan en las aletas animan a efectuar investigaciones más exactas en los músculos lisos que regulan los movimientos de las aletas y sobre el papel del sistema nervioso autónomo.

Pero después de estudiar toda la literatura acerca de la anafilaxia de animales de sangre fría se llega a un juicio que, aplicando *mutatis mutandis* las palabras de un famoso escritor, puede expresarse en la siguiente frase: "Se han efectuado numerosos trabajos concienzudos y llenos de espíritu; pero aun después de leídos un millar de ellos se continuaría totalmente desorientado ante el confuso intercambio de resultados experimentales y de opiniones."

10. Las reacciones anafilácticas del hombre.

BRET RATNER, en su obra *Allergy, Anaphylaxis and Immunotherapy* (1943), ha tomado posición frente a este tema de modo mucho más explícito que, por ejemplo, R. DOERR en sus numerosas revisiones de conjunto [R. DOER (1909, 1910, 1912, 1913, 1926, 1929 a, 1929 b)]. Existían y aún persisten razones para considerar el problema de la anafilaxia desde el punto de vista de la experimentación en animales, y no tomar como punto de partida el comportamiento del hombre. Algunos experimentos en animales señalan que la anafilaxia es un fenómeno *sui generis* cuyo fundamento es una reacción antígeno-anticuerpo que transcurre *in vivo*. En segundo lugar, existía la tendencia a reducir en lo posible los peligros que para el hombre ofrece la administración parenteral de sueros de otra especie, para evitar el descrédito de la floreciente terapéutica con sueros curativos; en la conocida estadística de W. H. PARK (1913) encuentra su expresión este esfuerzo. Además, es raro que casualmente se den en el hombre todas las condiciones necesarias para obtener un resultado positivo en el experimento en dos tiempos de la anafilaxia activa: una preparación específica previa de suficiente intensidad, la observación del intervalo de tiempo necesario para que se desarrolle la actividad anafiláctica, y la reinyección del antígeno utilizado en el tratamiento previo por una vía que, según la experiencia, resulte peligrosa (intravenosa, intraespinal). Finalmente, las graves reacciones de choque, en ocasiones mortales, provocadas en el hombre como consecuencia de inyecciones de suero de caballo, debentener como causa no una preparación previa con este antígeno, sino un "asma para el caballo" preexistente [S. N. WILEY (1908), H. F. GILLETTE (1909), A. D. BESCHE (1923), P. H. BOUGHTON (1919)]. Tales asmáticos para el caballo reaccionan ya a la primera inyección subcutánea de suero de caballo, con fenómenos generales graves o mortales, mientras que el criterio estricto del experimento de la anafilaxia activa no sólo exigiría que la inyección primera, subcutánea, de suero de caballo se soportara sin signos clínicos de efecto patológico, sino que los modos de administración peligrosos para los individuos sensibilizados, en especial el intravenoso, no produjera tampoco efecto sobre las personas no tratadas previamente. De la historia del desarrollo de experimentos en el campo de la anafilaxia se deduce también, de modo indudable, que bajo su concepto nunca debe comprenderse nada que no sea una reactividad *adquirida* por un trata-

miento específico previo, y también que H. RICHET, a pesar de que utilizó un antígeno que en la primera inyección se comportaba como sumamente tóxico, a *limine* se dirigió al verdadero camino porque los perros de sus experimentos reaccionaban frente a la segunda inyección de modo distinto, tanto cuantitativa como cualitativamente, que frente a la primera. M. ARTHUS (1903), que utilizó como objeto de experimentación al conejo y como antígeno suero de caballo inocuo para los animales de esta especie, administrado intravenosamente, fué quien situó en el foco de la atención la idea del estado de reactividad patológica provocado por la acción del antígeno.

Ahora bien, también en el hombre existen casos que corresponden enteramente a los criterios de un experimento de anafilaxia activa. En un informe de R. W. LAMSON (1924), y en una revisión ulterior de F. L. KOJIS (1942) se sentó esta afirmación con la aportación de observaciones coincidentes, y también BR. RATNER, después de examinar críticamente el material casuístico, llega a la conclusión de que las reinyecciones (a saber, de suero de caballo) entrañan el peligro de una anafilaxia inducida, de un choque o incluso de un proceso mortal, especialmente cuando el intervalo entre la primera inyección y la segunda es de diez días o más. En otro lugar del capítulo dedicado a la anafilaxia humana inducida por una previa inyección del suero y de sus graves consecuencias, escribe BR. RATNER (1943, pág. 497), no sin razón: "The number of tragedies of this kind that have occurred without any report in the medical literature can only surmised." Pero los autores que poseen suficiente experiencia coinciden en que el peligro que una inyección de suero de caballo supone para un asmático para el caballo, es extraordinariamente mayor que el de una anafilaxia inducida, ante todo porque para el asmático pueden bastar pequeñas cantidades de suero, administradas por vía subcutánea, para ponerle en grave peligro. Este juicio se refiere, en opinión del autor, en primer lugar al grado del peligro; con respecto a la frecuencia, es difícil adquirir un juicio fundado, porque el reportaje literario considera únicamente los casos interesantes en asmáticos para el caballo (véase también la cita antes hecha de BR. RATNER).

Según las investigaciones de anafilaxia experimental, la sintomatología del choque anafiláctico es diferente para las distintas especies animales (perro, cobayo, conejo) y, sin embargo, homogénea para los animales de la misma especie, y el análisis fisiopatológico de los fenómenos clínicos, si bien no permite en todos los casos deducir explicaciones seguras del mecanismo de los fenómenos del choque, lleva, en cambio, a la consecuencia más general, de que también a este res-

pecto deben existir diferencias condicionadas por la especie. De aquí el esfuerzo para encontrar en cada especie "el órgano del choque", y en el "órgano del choque" el "tejido del choque". Pero se ha podido observar que existen ciertas alteraciones que, de modo más o menos manifiesto, son comunes a todas las especies, y, por ejemplo, no es fácil diferenciar el choque lento del cobayo del choque lento del perro. Cuando se habla sin más del choque del cobayo, se piensa siempre en el síntoma de espasmo bronquial, cuya realización, sin embargo, está ligada a un determinado modo de administrar la inyección desencadenante. Ya en 1921, R. DOERR había señalado por extenso estas diferencias de la forma de reacción determinadas por diversos factores en una misma especie animal. Se debe quizás aun subrayar otra circunstancia que a primera vista parece trivial, pero que, indudablemente, ha influido sobre el juicio acerca de las formas anafilácticas del hombre. Cuando comenzó a interesar esta cuestión y se llegó a la concesión de que en el hombre no sólo existen alergias (idiosincrasias), sino que también pueden observarse reacciones anafilácticas genuinas (inducidas específicamente), existían ya extensos trabajos acerca de la anafilaxia del perro, del conejo y del cobayo, y la investigación se ocupó principalmente en comparar los síntomas anafilácticos del hombre con estos tres tipos tan claramente característicos.

BR. RATNER (1943) defendió entonces la opinión de que la forma más frecuente de reacción anafiláctica en el hombre es la del cobayo, bien como asfixia aguda por espasmo bronquial o en la forma más suave y lenta del choque demorado. Especialmente debe tratarse de individuos predispuestos que en la niñez hayan padecido asma o fenómenos alérgicos complicados con asma [BR. RATNER (1938)]. RATNER (1943, pág. 600) por ello considera probable que el tejido pulmonar del hombre, como el del cobayo, "está predispuesto filogénicamente para la sensibilización", lo que significa que la musculatura bronquial del cobayo y del hombre reacciona selectivamente al contacto con una sustancia desencadenante (antígeno anafiláctico o alérgeno), con una fuerte contracción.

Pero en contra habla el hecho de que la musculatura lisa de monos *Rhesus* sensibilizados no reaccione prácticamente frente al contacto del antígeno [M. M. ALBERT y W. WALTZER (1942)], y lo mismo puede decirse del hombre, si se considera decisiva una observación de L. TUFT (1). Además, M. WALTZER (1936) impugna la opinión de

(1) TUFT pudo investigar tiras de musculatura de útero de una mujer a la que se había sometido a la operación cesárea. La mujer, en fase avanzada de

que la musculatura lisa sea la sede del proceso inmunológico en el asma alérgico, y F. M. RACKEMANN (1944), que pudo informar sobre numerosos casos mortales de asma, observó en ellos que la muerte se había verificado por asfixia, pero no a consecuencia de un espasmo de los bronquios, sino por una alteración peculiar de la secreción bronquial que, por razones desconocidas hasta la fecha, se transformó primero paroxismalmente, y por último de modo permanente, en una mucosidad extraordinariamente densa que formó tapones que obturaron los lúmenes de los bronquios finos, y que sólo se podía expulsar con dificultad o no se conseguía hacerlo. Es cierto que L. HUBER y K. KÖSSLER (1922), cuyas observaciones fueron confirmadas por BUBERT (1935) y LUISADA (1934), en la investigación histológica de los pulmones de asmáticos pudo observar una musculatura bronquial mucho más desarrollada que en los de los hombres normales (junto con una manifiesta hipertrofia de las glándulas mucosas de la mucosa bronquial, lo que en general no se menciona); pero, aun si la observación es correcta, pueden interpretarse como hipertrofia de trabajo provocada por el esfuerzo para liberar los lúmenes de los bronquios. Se comprende que en estas circunstancias se dan las condiciones para que se produzca un enfisema, que cuando se encuentre, al efectuar la autopsia de un hombre muerto de asma, no puede sin más considerarse como "equivalente a la inflación de los pulmones" de los cobayos muertos de choque agudo.

Por ello cuando en un cobayo preparado por vía activa o pasiva, la inhalación del antígeno finamente nebulizado desencadena repetidos ataques de disnea espiratoria y de tos, e incluso llegan a morir los animales si se prolonga la inhalación [P. KALLOS y L. KALLS-DEFFNER (1937, 1942), P. KALLOS y PAGEL (1937)], es cierto que se consigue un cuadro experimental que se asemeja al asma bronquial del hombre, y tanto más cuanto que el cobayo, al remitir los ataques, suele expulsar una mucosidad pegajosa, en hebras [KALLOS y KALLS-DEFFNER (1937, pág. 243)]. Pero se trata, sin embargo, solamente de una *enfermedad del cobayo*, especie para la cual, está bien comprobado, en primer lugar, la asfixia por espasmo de los bronquios en el choque agudo, y, en segundo lugar, la capacidad general de la muscu-

embarazo; había recibido una inyección de suero de caballo y su piel reaccionaba de modo positivo frente al suero de caballo, y su sangre contenía precipitinas para este antígeno. Sin embargo, en el experimento de SCHULTZ y DALE las tiras de útero no manifestaron ningún síntoma de reacción al añadir suero de caballo al baño de agua en donde estaban suspendidas, a pesar de que se contraían rápidamente al contacto de histamina o de pituitrina.

latura lisa de responder en estado sensibilizado al contacto del antígeno con violentas contracciones; en el hombre no se da, ni se ha demostrado, ninguno de estos dos hechos básicos de la forma de reacción del cobayo, que faltan también en otras especies, por ejemplo, en muchos roedores (ratón, rata, conejo) que en el sistema natural están más cerca del cobayo que el hombre. Así, pues, los resultados experimentales de KALLOS y KALLOS-DEFFNER, en opinión del autor, deben considerarse como una pseudomorfosis de la fenomenología clínica del asma bronquial humano, conseguida basándose en la reactividad condicionada filogénicamente del cobayo mediante una administración de tipo y una dosificación especiales del antígeno desencadenante. Es sabido que en el cobayo no sólo se provoca un espasmo bronquial por inhalación del antígeno, sino también por inyecciones intravenosas, intracardiacas, intracerebrales y subcutáneas.

Siempre que se compara el choque humano anafiláctico o alérgico (idiosincrásico) con el choque agudo letal del cobayo se tiene, por lo menos, un punto de apoyo seguro: se conoce el mecanismo del choque letal agudo del cobayo con suficiente seguridad para poder plantear consideraciones comparativas con el hombre. Del choque demorado del cobayo no puede decirse lo mismo en igual medida, y aun mucho menos de las observaciones clínicas de las cuales se deduciría que el hombre, en ocasiones, puede reaccionar como lo hace el conejo o el perro. No pasan de hipótesis previas las consideraciones de que el choque del conejo se debe a un bloqueo pulmonar, y el del perro a un bloqueo hepático o a un ensanchamiento activo de los capilares del hígado; en cuanto al conejo pudo señalar el autor que el choque letal agudo cabría atribuirse a una contracción espasmódica de las arterias coronarias del corazón (véase pág. 137). Teniendo en cuenta la heterogeneidad de los objetos que se comparan, deben rechazarse todos los casos aducidos por BR. RATNER (1943) como prueba de la existencia de "choque de conejo" o "choque de perro" en el hombre. En muchos casos, por lo demás, se ha procedido a estas comparaciones de modo muy superficial, pretendiendo deducir, por ejemplo, de una reducción de la presión sanguínea y de la coagulabilidad de la sangre una reacción del tipo del perro, porque en este caso se trata de dos síntomas cardinales de la anafilaxia en el perro; pero estos síntomas acompañan también al choque de otras especies, por ejemplo, al choque del conejo, al choque lento del cobayo, al choque sérico del gato, del manicú, etc.

El punto de ataque de la reacción patógena antígeno-anticuerpo en el hombre, o para utilizar los términos usuales en la investigación anafiláctica experimental, el órgano del choque y el tejido del choque

peculiares de la especie "hombre", no se han precisado hasta ahora. Por el contrario, al estudiar la rica casuística comunicada por BR. RATNER se adquiere la impresión de que los síntomas, y, en el caso de proceso mortal, los descubrimientos de la autopsia están determinados por el estado fisiopatológico preexistente del organismo. Los hombres con predisposición asmática, o que sufren de asma, mueren en el ataque anafiláctico con la muerte de los asmáticos; las personas de edad o los pacientes que sufren de alteraciones cardiovasculares, perecen por fracaso del corazón [D. D. RUTSTEIN, REEDS, LANGMUIR y ROGERS (1941)]; y, probablemente, la forma de reacción descrita por E. CLARK y B. I. KAPLAN (1937) y E. CLARK (1938) como "serocarditis" no es sino una muerte cardíaca de pacientes que sufren de otra grave enfermedad que fallecen de repente por una inyección de suero.

La patología de la "serocarditis" no se ha terminado de explicar. CLARK y KAPLAN han hablado en tales casos de proliferaciones de los histiocitos en el endocardio de las cavidades y válvulas del corazón y en la íntima de la aorta, de las arterias pulmonares y, ante todo, de las arterias coronarias, y en un caso llegan a encontrar procesos necrosantes en las ramificaciones finas de los vasos coronarios. CLARK y KAPLAN sólo han observado estos procesos en personas que habían reaccionado de modo alérgico frente a las inyecciones de suero, y nunca en los individuos que, aunque hubieran recibido antes inyecciones de suero, las soportaron sin reacción; por ello, consideran las alteraciones descritas como manifestaciones alérgicas de las inyecciones de sueros de otra especie. Además, se trata de una opinión compartida. Las alteraciones anatómicas en el corazón y en las arterias coronarias ya existían, sin embargo, de hecho, y algunos de los observadores pudieron comprobar en vida, por electrocardiograma, perturbaciones de la actividad del corazón [G. H. WADSWORTH y C. A. BROWN (1940), T. T. FOX y C. R. MESSELOFF (1942)]. Por ello RATNER (1943, pág. 507) no se equivoca cuando admite que la muerte en los casos descritos por CLARK pudiera estar causada por las diferentes enfermedades que sufrían los individuos correspondientes, y que los fenómenos atribuidos a reacciones del suero pudieran considerarse como observaciones casuales (no esenciales). Incluso es probable que el fallo del corazón desencadenado por la inyección del suero fuera la causa inmediata de la muerte, y que los distintos estados de gravedad de los pacientes crearan la predisposición para que una acción relativamente insignificante, al ejercerse sobre un corazón lesionado anatómicamente y funcionalmente, alcanzara a desencadenar un efecto fatal. Por lo demás, el mismo RATNER añade en otro lugar que no se ha

conseguido hasta la fecha ningún juicio claro acerca de la significación de las modificaciones observadas en las serocarditis, y que el comportamiento del corazón en las reacciones séricas debiera estudiarse más a fondo. He de referirme aquí a mis consideraciones expuestas en el capítulo de las reacciones anafilácticas del conejo, de las que se deduce que la muerte repentina por choque en esta especie se explica, del modo más sencillo, por un espasmo de las arterias coronarias. Esta indicación, sin embargo, no puede justificar la inclusión de los casos de serocarditis humana entre las reacciones de tipo del conejo; difieren en uno y otro caso las condiciones de formación y el mecanismo, y tampoco se consigue la participación del corazón bajo iguales circunstancias supuestas.

CAPÍTULO V

ANTIANAFILAXIA

Como muchas inadecuadas expresiones de especialista, este término, introducido por A. BESREDKA (1907), se ha mantenido hasta la fecha (aunque no sólo por inercia, sino por no haberse encontrado un nombre conveniente para comprender la multiplicidad de fenómenos comprendidos bajo la designación de "antianafilaxia"). Ya desde el punto de vista etimológico la voz "antianafilaxia" encierra un concepto equivoco que engloba, *a priori*, dos posibilidades, a saber:

1. La disminución o la total eliminación de un estado anafiláctico *que existía previamente*; y

2. La inhibición del *desarrollo* del estado anafiláctico en determinadas circunstancias, que de faltar el efecto inhibitor hubieran debido provocar la formación de este estado.

Cada una de estas dos posibilidades comprende agentes que no sólo difieren exteriormente, sino también por el mecanismo del efecto antagónico, y como no todas las acciones antianafilácticas pueden reducirse a una unidad biodinámica, se recurre a un expediente usual para vencer la confusión causada por una denominación unificadora prematura: se intenta clasificar los fenómenos antianafilácticos en varias categorías, demostrar la diversidad de las categorías y en parte designarlas con nombres especiales. Una de estas clasificaciones fué propuesta por R. DOERR (1929 a) como provisional; nos servirá de base de la exposición, modificada y completada considerando los resultados ulteriores de la investigación.

I. LA DESENSIBILIZACIÓN ESPECÍFICA

Todos los anafilactógenos, es decir, todas las sustancias capaces de provocar en el animal de experimentación el estado anafiláctico, son antígenos completos, y, como tales, dotados de la capacidad de

poner en marcha la producción de anticuerpos específicos. El experimento de anafilaxia pasiva demuestra que el estado anafiláctico se debe, probablemente, a la posesión de tales anticuerpos, y que las reacciones anafilácticas deben atribuirse a una reacción antígeno-anticuerpo *in vivo*. Puede afirmarse que hasta la fecha ningún autor ha podido elevar una objeción fundada contra esta hipótesis. De admitirse, resulta como conclusión inmediata que al desaparecer totalmente el anticuerpo del organismo debe encontrar también su fin el estado anafiláctico. Este es el motivo por el que, tanto la anafilaxia activa como la pasiva, sólo poseen una duración limitada; la activa, porque cesa la producción de anticuerpos, y la pasiva, porque la globulina inmune administrada se consume en el metabolismo proteico. Es cierto que la conexión forzosa entre la desaparición de anticuerpos y el fin del estado anafiláctico sólo resulta enteramente evidente en el estado de anafilaxia pasiva, donde puede fundamentarse de otro modo gracias a las investigaciones de R. SCHÖNHEIMER, S. RATNER, RITTENBERG y HEIDELBERGER (1942 a) acerca de la vida media de la molécula de anticuerpo. En el experimento de la anafilaxia activa, el estado de anafilaxia puede sobrepasar considerablemente, especialmente en el cobayo, el período en que pueda descubrirse el anticuerpo correspondiente en la sangre. En otro lugar hemos hablado por extenso de cómo pueden explicarse estas aparentes contradicciones; en todo caso, los órganos aislados (cuerno de útero e intestino) reaccionan como si el anticuerpo circulara aún por la sangre. Por lo demás, basta la duración breve, y, dentro de ciertas variaciones, regular de la anafilaxia pasiva para apartar toda duda acerca de la causa de las desensibilizaciones espontáneas específicas.

Ahora bien, es sabido que el anticuerpo puede combinarse *in vitro* con el correspondiente antígeno, y que éste, así combinado, deja de ser activo. Cuando en el organismo del animal anafiláctico se dan las condiciones de una saturación del anticuerpo análoga a la producida en el tubo de ensayo, puede lograrse la extinción del estado anafiláctico por la inyección de suficiente cantidad de antígeno. Grandes cantidades de antígeno pueden ocasionar la muerte del animal de experimentación, pero si el animal sobrevive al choque, inmediatamente después de producido éste y durante algún tiempo (hasta unas dos semanas) se comporta como refractario frente a una nueva inyección del antígeno, hecho que ya se observó en la primera época de la investigación sobre la anafilaxia [R. OTTO (1906), M. J. ROSENAU y J. F. ANDERSON (1906), F. P. GAY y E. E. SOUTHARD (1907), A. BESREDKA y E. STEINHARDT (1907)]. Para demostrar que se trata de una des-

sensibilización específica, R. DOERR (1929 a, pág. 888) aduce como pruebas:

1. "La posibilidad de la saturación del anticuerpo anafiláctico *in vitro*, que obedece las leyes generales de la especificidad de las reacciones de inmunidad.

2. Experimentos en animales en los que ha podido señalarse:

a) Que animales sensibilizados se desensibilizan por el antígeno utilizado en el tratamiento previo, pero no por un antígeno proteico cualquiera.

b) Que animales preparados contra dos antígenos por vía activa pasiva y desensibilizados con uno de ellos quedan en estado anafiláctico para el otro [E. FRIEDBERGER, SZYMANOWSKI, KUMAGAI y colaboradores (1912), A. LUMIÈRE y H. COUTURIER (1921) y otros].

c) Que los animales (cobayos) desensibilizados por el antígeno específico pueden, en ciertas circunstancias, volver en seguida al estado anafiláctico, y que para ello bastan las mismas cantidades de antisuero preparador que en los testigos normales [R. WELL, COCA, KÖSSLER]. Esta posibilidad de una "resensibilización pasiva inmediata" enseña que la desensibilización se debe a una saturación previa del anticuerpo.

3. Por pruebas en órgano aislado que corroboran los experimentos en animal intacto recogidos bajo el epígrafe 2.

El cuerno del útero, el intestino conservado vivo o los preparados de vasos y el corazón aislado de los animales sensibilizados pueden desensibilizarse *in vitro* por el contacto del antígeno [DALE, R. MASSINI, BRACK, FRIEDBERGER y SEIDENBERG, N. P. SHERWOOD, C. M. DOWNS y otros] y resensibilizarse de nuevo pasivamente mediante sueros inmunes análogos [DALE]. Si se prepara un cobayo por vía activa por dos o tres antígenos distintos en las tiras de útero o de intestino, se pueden desencadenar por la acción sucesiva de los antígenos varias contracciones sucesivas; si se renueva el contacto con uno de los antígenos utilizados ya, no reacciona; sin embargo, el músculo liso [DALE, DALE y HARTLEY, MASSINI, BAN, BRACK y otros].

Sin embargo, hay siempre autores que no admiten la desensibilización específica y pretenden atribuir todas las formas de la antianafilaxia a procesos inespecíficos. A ellos pertenecen los fundadores de la investigación sobre la anafilaxia, CH. RICHTER, A. ARTHUS, W. KOPACZEWSKI (1920), G. BESSAU (1915) y, posteriormente, M. C. MORRIS (1936). MORRIS funda su punto de vista en experimentos especiales que aquí sólo reproduciremos de manera abreviada.

MORRIS observó, en primer lugar, que los cobayos sensibilizados pasivamente y desensibilizados de modo específico no pueden ser re-

sensibilizados pasivamente con la dosis del suero inmune homólogo o de cualquier suero heterólogo que alcanza a sensibilizar cobayos normales; es decir, que no poseen el mismo grado de reactividad anafiláctica. Consideró esta observación como prueba suficiente para afirmar con seguridad que la antianafilaxia debe consistir en procesos inespecíficos (véase, además, pág. 186). Ahora bien, para investigar también el comportamiento del anticuerpo fijo a la célula, que no puede determinarse directamente de modo cuantitativo, se sensibilizaron cobayos por vía pasiva con un suero anti-Friedländer (tipo B) y se desensibilizaron con el polisacárido correspondiente; después de la desensibilización los animales resultaban tan resistentes contra la infección como los testigos no desensibilizados y la titulación de los anticuerpos en el suero de los animales sensibilizados y en el de los no desensibilizados, en la prueba de protección de ratones, dió como resultado que el tipo de anticuerpo que se concibe fijo a la célula, no había sido separado en la suficiente proporción para explicar el grado del estado refractario provocado por la desensibilización. Como MORRIS, además, designa como celulares (fijados a células) los anticuerpos administrados pasivamente que condicionan la inmunidad del cobayo, resulta tanto más difícil comprender que pretenda determinar su cantidad por la prueba de protección en ratones, como si fueran anticuerpos humorales, circulando en la sangre. Luego habría que señalar que no podía esperarse que cobayos sensibilizados pasivamente, luego desensibilizados de modo específico y, por último, resensibilizados, se comportaran como animales normales. Experimentos tan complicados implican tantos factores nuevos, que, *a priori*, deben considerarse inseguras las conclusiones que puedan derivarse de ellos.

A los argumentos aducidos por R. DOERR en otro lugar, en apoyo de la existencia de la sensibilización específica, debe sumarse la notable observación de A. F. COCA y N. KOSAKAI (1) (1920), de la que se deduce que existe un claro paralelismo entre la saturación parcial de un suero inmune precipitante por su antígeno *in vitro* y la pérdida de su efecto para preparar cobayos por vía pasiva; de modo que para provocar una nueva precipitación y para desencadenar el choque en animales preparados pasivamente con una precipitina neutralizada parcialmente, se requiere una cantidad de antígeno que varía según el grado de la neutralización del anticuerpo. Estos datos fueron comprobados por R. DOERR (1) (1933) y confirmados por completo.

(1) Estas dos publicaciones no se consideran en el trabajo de M. C. MORRIS (1936).

Considerado objetivamente, el estado del problema se ofrece de modo tal que todos los autores, incluso los defensores de la teoría de la histamina y de la acetilcolina, han de admitir que en el fondo de los fenómenos de anafilaxia se encuentra una reacción antígeno-anticuerpo y que nosotros sólo conocemos un tipo de esta reacción, a saber, su combinación mutua o, dicho de otro modo, la neutralización recíproca de la capacidad serológica. Ahora bien, como la anafílatia, es decir, el comportamiento refractario después de haberse producido un choque anafiláctico, es un hecho indudable, de negar categóricamente la neutralización del anticuerpo por el antígeno de la inyección desencadenante, hay que plantearse qué otro mecanismo pueda tenerse en cuenta. La respuesta a esta cuestión queda totalmente imprecisa; así, por ejemplo, M. C. MORRIS admite que "debe tratarse de alteraciones secundarias cuya índole no puede establecerse de modo definitivo". Quien se apoye sin reservas en la hipótesis de la histamina, podría pensar en una taquifilaxia contra la histamina o en un agotamiento de la histamina capaz de ser liberada de los tejidos del choque. Pero la taquifilaxia dura poco tiempo, en general pocas horas [K. BUTCHER y R. DOERR (1950)], mientras que el estado designado como antianafilaxia puede durar varios días (en el cobayo hasta dos semanas). Y tampoco puede pensarse en un agotamiento de la histamina susceptible de ser liberada, puesto que en un mismo cuerno de útero de un cobayo sensibilizado pueden provocarse, por concentraciones crecientes de antígeno, hasta tres y cuatro contracciones que no pierden de intensidad, sino que aumentan [R. DOERR (1933); véase también las páginas 86 y siguiente].

En la anafilaxia inversa, los animales (conejos o ratones blancos) por la inyección de antígeno se hacen sensibles frente a la inyección ulterior del suero inmune; una vez transcurrida la reacción, los animales se sensibilizan, es decir, dejan de reaccionar frente a una segunda inyección de suero inmune [E. L. OPIE y J. FURTH (1926), O. SCHIEMANN y H. MEYER (1926)]. OPIE y FURTH pudieron demostrar que la desensibilización en este caso está determinada por la saturación del segundo componente de la reacción, esto es, del antígeno, ya que si, en lugar de suero inmune, se administra la misma cantidad de suero normal, puede comprobarse que la desensibilización no se produce.

2. EL IMPEDIMENTO O FRENAMIENTO DE LA REACCIÓN ANAFILÁCTICA ANTÍGENO-ANTICUERPO

Este efecto puede obtenerse si se inyecta por vía intravenosa, a muy grande dilución y muy lentamente, una dosis de antígeno que, administrada en otra forma, resultaría letal [E. FRIEDBERGER y S. MITA (1912), J. H. LEWIS (1919)]. La reducción requerida de la velocidad de inyección puede alcanzarse por aparatos especiales que funcionan automáticamente como los propuestos por FRIEDBERGER y MITA, por WOODYATT y otros autores. En lugar de hacerlo en inyección lenta y continua, el antígeno puede introducirse en el torrente circulatorio de modo discontinuo y en pequeñas fracciones ("in dosi refracta" o, como se expresa A. BESEDRESKA, "a doses subintrantes"). Ambos procesos se fundan en una saturación paulatina del anticuerpo por cantidades de antígeno que se mantienen por debajo del nivel desencadenante y que por ello pueden definirse como formas especiales de una desinsibilización intravenosa específica. Este intento de conseguir, por la inyección intravenosa de pequeñas cantidades de antígeno que puedan soportarse sin reacción, un comportamiento refractario contra grandes cantidades de antígeno incorporadas por la misma vía, puede frustrarse, sin embargo, en experimentos con animales por dos causas: en primer lugar, porque las inyecciones parciales propuestas provoquen graves trastornos generales y, en segundo lugar, porque no aparezca la esperada capacidad de soportar grandes cantidades de antígeno, unas veces cuando las inyecciones parciales no habían provocado síntomas apreciables, y otras veces cuando había sucedido lo contrario.

El autor ha observado repetidas veces que los cobayos preparados por vía activa o pasiva reaccionan frente a una inyección del antígeno con choque grave y que si vuelven a inyectarse al día siguiente, mueren de choque letal. En animales de experimentación pequeños de los que puede disponerse en número tan grande como se desee, como sucede con los cobayos, pueden dominarse estas dificultades, para lo cual basta determinar en experimentos ordenados—en que se trabaja con animales de igual peso y preparados de igual modo—las cantidades de antígeno que desensibilizan con seguridad y sin peligro, las condiciones cuantitativas y temporales de su fraccionamiento y la dosis antigénica letal para los animales no desensibilizados. E incluso entonces puede tropezarse con anomalías de las que podría dar información todo

investigador con experiencia que quisiera notificar verídicamente sus fracasos. Lo anómalo no sólo consiste en que en una serie, por lo demás regular, de determinaciones de un factor del experimento, se aparten de la serie uno o varios animales, sino, además, que den resultados diferentes dos experimentos efectuados en distinto tiempo, pero llevados a cabo en condiciones al parecer enteramente iguales. Y en el hombre todos los factores que en el cobayo se conocen y que pueden mantenerse constantes o variarse cuantitativamente, resultan desconocidos y no sometidos a la voluntad de un tercero. Ante todo no se conoce el grado del estado anafiláctico, es decir, la sensibilidad cuantitativa para el antígeno, y basta este motivo para considerar peligrosos los intentos de desensibilización específica intravenosa o intraespinal en el hombre, aunque se tomen las precauciones recomendadas. Y, efectivamente, la literatura registra una serie de casos en los que el paciente hubo de pagar el intento de la desensibilización con la vida [V. HUTINEL (1910), V. GRYZEZ y DUPUICH (1912), T. H. BOUGHTON (1919), F. W. SUMNER (1923), BR. RATNER (1943, págs. 523 y siguiente)]. Sin embargo, no hay que dar igual valor a todos los informes sobre tales resultados. La desensibilización con suero de caballo de los asmáticos al suero de caballo, que habitualmente se efectúa con el propósito de poder inyectar grandes cantidades de suero inmune equino por vía intravenosa, representa, sin duda, el tipo de desensibilizaciones de máximo peligro. Por el contrario, como puede comprenderse, apenas se emprende ninguna desensibilización sobre hombres no alérgicos, sino en estado de anafilaxia activa a consecuencia de repetidas inyecciones de antígeno. Los cuatro casos de muerte comunicados por V. HUTINEL (1910) pueden interpretarse en este sentido. Se trataba de pacientes que, con intervalos de pocos días, habían recibido por vía intraespinal grandes cantidades de suero y a los que, finalmente, una de tales inyecciones provocó síntomas violentos y la muerte. HUTINEL opina, con razón, que las repetidas inyecciones de suero habían provocado un estado de anafilaxia activa; lo único que sorprende es que las repetidas inyecciones de grandes dosis de suero no hubieran actuado desensibilizando o inmunizando (véase pág. 11), sino que de repente una de estas inyecciones intraespinales resultara tan nociva. En el caso de GRYZEZ y DUPUICH las circunstancias eran distintas: en primer lugar, porque se comenzó administrando varias inyecciones intraespinales de suero meningocócico que se soportaron sin ninguna perturbación, y después de transcurrido un intervalo de tres semanas sin inyectar, una nueva inyección intraespinal de 2 ml. de suero administrada con el propósito de desensibilizar provocó gravísimos sín-

tomas de carácter anafiláctico. En este caso, como en dos comunicados por BRET RATNER, las circunstancias de tiempo corresponden exactamente al experimento animal de anafilaxia activa; en los casos de RATNER debe añadirse que la prueba cutánea con suero de caballo dió resultados negativos, de lo que debe deducirse que individuos no sensibles se habían "sensibilizado" por inyecciones del antígeno. Pero de todos estos informes se deduce el peligro y en parte también el fracaso de la desensibilización intentada.

Cuando inyecciones anteriores de suero hagan temer una sensibilización activa, o los resultados de la prueba cutánea hablen de la existencia de una elevada sensibilidad, puede considerarse también la posible conveniencia de sustituir las formas peligrosas de desensibilización (intravenosa, intraespinal) por inyecciones de antígeno intramusculares o subcutáneas menos peligrosas. Pero de los tres casos comunicados por RATNER, en uno (véase obra citada, pág. 523) se administró primeramente por vía subcutánea 5 ml. de suero de caballo, y cinco horas y media después 10 ml. por vía intravenosa; la inyección intravenosa tuvo como consecuencia la muerte. A pesar de que no se han aducido ningunos datos más, este informe, sin embargo, puede dar ocasión a una discusión general acerca de cuáles son los factores responsables de los descalabros de las desensibilizaciones intramuscular o subcutánea. Hay que tomar en consideración las siguientes posibilidades:

1. La dosis de suero inyectado por vía subcutánea era demasiado pequeña;
2. el intervalo entre la inyección subcutánea y la inyección intravenosa era demasiado breve.
3. mediante inyecciones subcutáneas de suero no es posible volver refractario al hombre frente a la inyección intravenosa de suero de caballo.

Como contra la opinión citada en tercer lugar hablan antiguos experimentos animales, la discusión se centra en su mayor parte en los dos primeros puntos. L. TUFT (1929) parte de la suposición de que el antígeno para poder desensibilizar debe alcanzar la sangre, y que la absorción a partir de los tejidos subcutáneo o muscular sólo se produce con lentitud, y por ello han de dejarse transcurrir al menos quince a veinticuatro horas después de tales desensibilizaciones antes de atreverse a administrar una inyección intravenosa. Pero cuando con el fin de conseguir el máximo efecto terapéutico haya de administrarse lo antes posible la inyección intravenosa de un suero inmune equino, no puede aplicarse la prescripción de TUFT, que quiere desen-

sibilizar con grandes cantidades de suero. Por ello se ha intentado conseguir la desensibilización en un período breve mediante inyecciones subcutáneas de pequeñas cantidades de suero repetidas en el transcurso de un período breve. Este procedimiento dió resultado en un caso comunicado por H. L. ALEXANDER (1917), del que damos con detalle el esquema de desensibilización aplicado, porque se trataba de un asmático frente al caballo.

TABLA I

Desensibilización en pocas horas de un asmático de caballo [según H. L. ALEXANDER (1917)].

Tiempo.	Intervalo.	Cantidad de suero de caballo.	Modo de inyectar.	Reacción.
14 ^h 20 ^m	—	0,25 ml.	Subcutánea.	Asma violenta.
15 30	1 1/2 ^h	0,025 »	»	—
16 15	45 ^m	0,066 »	»	—
16 45	30	0,7 »	»	—
17 15	30	0,25 »	»	—
17 30	15	0,5 »	»	—
18 00	30	1,0 »	»	Urticaria generalizada.
20 00	2 ^h	2,0 »	»	Remisión de la urticaria.
20 30	30 ^m	1,0 »	Intravenosa.	Vómitos, asma violento.
22 00	1 1/2 ^h	1,0 »	»	Vómitos, sin asma.
23 10	1 1/2	2,0 »	»	—
24 00	50 ^m	4,0 »	»	—
00 45	45	70,0 » diluido 1 : 2).	» (1)	Vómitos prurito cutáneo.
8 00	19 1/3 ^h	1,0 »	»	—
9 15	1 1/4	65,0 » diluido 1 : 2).	» (1)	Rubelación del rostro, asma.

(1) Inyectada muy lentamente.

RATNER subraya que en esta desensibilización cooperó un azar afortunado, pues el enfermo hubiera podido morir a consecuencia de la primera inyección del suero, como sucedió en un caso análogo comunicado por T. H. BOUGHTON (1919).

Apoyándose en la observación de que enfermedad del suero aparece más rara vez después de administrar grandes cantidades de suero (varios cientos de mililitros) que después de dosis menores de 100 ml., también se ha intentado desensibilizar con grandes dosis de suero. Esta tentativa aventurada se fundaba en la casuística, según la cual, por una parte, casi todos los casos de muerte anafiláctica se

habían producido por pequeñas cantidades de suero, y por otra, la pequeña proporción de muertes entre los pacientes que recibieron inyecciones de grandes cantidades de suero en la seroterapia de la neumonía. De hecho, H. L. ALEXANDER (1917) y G. M. MACKENZIE (1921) lograron buenos resultados aplicando uno de estos métodos. Pero de la tabla de desensibilización, reproducida por RATNER, se desprende que los individuos a los que se aplicó la desensibilización por grandes dosis de suero no estaban especialmente sensibilizados para el suero de caballo, puesto que al principio del tratamiento ya soportaron sin reacción especial la administración de 1 ml. por vía subcutánea e incluso 1 ml. por vía intravenosa.

Resulta muy característico el juicio general de RATNER acerca de la desensibilización específica del hombre; culmina en la afirmación de que es difícil conseguir la desensibilización total y que en general no es duradera. A este respecto, el comportamiento del hombre se asemeja más al del conejo que al del cobayo.

Por distintas acciones ejercidas sobre el antígeno (calefacción, tratamiento con álcalis, irradiación con luz ultravioleta, adición de fotosensibilizadores como eosina o eritrosina) puede disminuirse su capacidad de reaccionar con el anticuerpo, y, por tanto, también su acción desencadenante [A. BESREDKA, R. DOERR y V. K. RUSS (1909 a), R. DOERR y J. MOLDOVAN (1911), W. TEN BROECK y LI (1927), GIRARD y PEYRE (1925, 1926) y otros autores]. En el caso de que los antígenos sean sueros curativos que contienen anticuerpos inmunes, que han de administrarse al hombre o a los animales con propósitos profilácticos o curativos, no puede recurrirse a tales debilitaciones del antígeno, porque la desnaturalización de la seroproteína implica una reducción o incluso una alteración de la especificidad de las globulinas inmunes. Por el contrario, tales tentativas de debilitar el antígeno tienen interés histórico, porque del distinto efecto que la modificación del antígeno ejercía sobre la capacidad sensibilizante y sobre la desencadenante, se pretendió sacar la conclusión de que estas dos funciones del antígeno en el experimento de anafilaxia activa corresponden a dos sustancias distintas. Este error fundamental que hoy ha llegado a sernos extraño fué corregido por primera vez por R. DOERR y V. K. RUSS (1909 a); sirva de disculpa para el extravío que en aquella época se utilizaban casi exclusivamente como antígenos sueros sanguíneos y en especial sueros de caballo y sólo raras proteínas químicamente puras.

3. ANTAGONISTAS FARMACODINÁMICOS DE LA ANAFILAXIA

Si bajo este título se pretendiera comprender todas las sustancias que pueden inhibir o impedir las reacciones anafilácticas o a las que se han atribuido uno u otro modo de acción, se obtendría una mezcla extraordinariamente heterogénea. Dado el volumen de la literatura concerniente a este tema, apenas sería factible aclarar este embrollo y ordenarlo en categorías suficientemente definidas según el mecanismo del efecto antianafiláctico; además, el trabajo empleado tendría escaso fruto, porque casi todo lo que se ordenara podría ser impugnado (y no pagaría el consumo de trabajo) o interpretado de modo distinto. Añádase a ello que el esfuerzo para descubrir tales sustancias nacia, en general, del deseo de conseguir una profilaxis o una terapéutica medicamentosa de las distintas formas de alergia, y, por tanto, que el experimento anafiláctico sólo servía para buscar una base experimental a la supuesta actividad antialérgica. Daremos algunos ejemplos para fundamentar estas consideraciones.

Se han atribuido acciones antianafilácticas, entre otras sustancias, a disoluciones concentradas (hipertónicas) de cloruro sódico [E. FRIEDBERGER y O. HARTOCH (1909), E. FRIEDBERGER (1913), H. T. KARSNER y E. E. ECKER (1924)], lipoides [ACHARD y FLANDIN, CH. DUPREZ (1922), T. SEKI (1924)], sal sódica del ácido hexilresorcincarbónico [L. BLEYER (1928)], sales del ácido gálico [W. KOPACZEWSKI (1920)], bicarbonato sódico [A. A. EGGSTEIN (1921)], sulfato bárico insoluble [A. LUMIÈRE y H. COUTURIER (1920)], peptona y derivados de peptona [A. BIEDL y R. KRAUS (1909), A. G. AULD (1925) y otros], hiposulfito sódico [LUMIÈRE y CHEVROTIER (1920)], formaldehidosulfoxilato sódico [BRODIN y HUCHET (1921)], Germanina Bayer 205 [H. SCHMIDT (1926), J. MAKAROVA y H. ZEISS (1926), K. SWANOFF (1928)], antipirina [M. MATSUDA (1928)], ácido acetilsalicílico [B. CAMPBELL (1948)], y a esta lista abigarrada, pero de ningún modo completa, deben añadirse, como curiosidad, las aguas minerales alcalinas [W. KOPACZEWSKI y A. H. ROFFO (1920)].

A continuación consideraremos algunas sustancias o grupos de sustancias, unas porque pueden ofrecer interés teórico, y otras porque se han aplicado con éxito en la medicina práctica.

a) *Los narcóticos y anestésicos* (éter, cloroformo, uretano, hidrato de cloral, cloralosa, alcohol, cocaína, estovaina).

Fundándose en la observación de que puede desencadenarse un

choque agudo mortal en el cobayo por la reinyección intracerebral de cantidades relativamente pequeñas de antígeno, A. BEDRESKA y E. STEINHARDT (1907) llegaron a la conclusión de que el choque se produce por una desensibilización brusca del cerebro. Como en otro lugar se expuso por extenso (véase pág. 41 y sig.), esta interpretación de la actividad de las inyecciones desencadenantes intracerebrales en el conejo era errónea; pero la suposición de que el choque depende del sistema nervioso central hizo concebir la esperanza de que la disminución de la excitabilidad conseguida por una narcosis general pudiera inhibir el choque; a pesar de las falsas premisas, esta ulterior aplicación pudo comprobarse experimentalmente hasta cierto grado. Pero del análisis del efecto antagónico ejercido por los narcóticos se deduce que no se trata de una acción sobre el cerebro, sino de un proceso que se desarrolla en la periferia, probablemente de una reducción de la capacidad reaccionante de los órganos del choque. En efecto, no se observa paralelismo entre la profundidad de la narcosis general y la inhibición del choque [W. KOPACZEWSKI, A. H. ROFFO y L. H. ROFFO (1920)]; los anestésicos inyectados intravenosamente pueden impedir el choque, como la narcosis general con éter o uretano [KOPACZEWSKI y colaboradores], el estado antianafiláctico perdura varias horas después de cesar la narcosis en la intoxicación lenta por uretano del cobayo [T. SEKI (1924)] y resulta ineficaz la narcosis física por la corriente eléctrica [TOUSSAINT (1923)].

Estos datos se refieren a experimentos en cobayos, que no siempre ofrecen resultados positivos respecto al efecto antagónico de los narcóticos, y lo mismo puede decirse de otros animales de laboratorio. Ante todo hay que decir que la protección no es de ningún modo absoluta, sino relativamente pequeña. Si se administra un múltiplo elevado de la dosis desencadenante letal por vía intravenosa, se provoca incluso en narcosis un choque mortal; y la misma consecuencia tiene la administración del antígeno cuando la sensibilidad es muy elevada. En el animal de experimentación pueden determinarse los dos factores con suficiente exactitud, pero en el hombre son desconocidos. Tal vez sea esta la razón por la que la narcosis etérea no se utiliza en la práctica como medio protector de choque [véase el informe de L. M. QUILL (1937)]. BR. RATNER (1943) señala que la narcosis etérea, que en América solía administrarse antes de la inyección de sueros antitóxicos equinos con el fin de evitar una reacción anafiláctica (cuando el paciente estaba sensibilizado para el suero de la especie extraña), debe suprimirse, porque es inútil.

b) *Atropina*. J. AUER y P. A. LEWIS (1910) y J. AUER (1910) observan que con sulfato de atropina puede protegerse el cobayo contra el choque por espasmo bronquial y sus consecuencias. Sus datos se confirman por J. F. ANDERSON y W. H. SCHULTZ (1910) y por A. BIELD y R. KRAUS (1910), pero pronto fueron restringidos por H. T. KARSNER y J. B. NUTT (1911) en el sentido de que sólo se consigue una protección relativa, que fracasa cuando la sensibilidad frente al antígeno es elevada. Esta es también la causa por la que la atropina no alcanza a inhibir la constricción de los bronquios desencadenada por histamina, en especial por dosis algo altas de esta sustancia, de no emplearse la atropina en cantidades tan grandes que no puedan ser aplicadas en la práctica clínica, porque el hombre es muy sensible para la atropina. En el hombre también hay que aproximarse al límite de tolerancia para conseguir efecto protector del choque. RATNER recomienda para los niños, 0,2 mg., y para los adultos, 0,6 mg. y DANIELOPOLU, dosis análogas (0,25 mg. por vía intravenosa o 0,5 a 0,75 mg. por vía subcutánea para adultos).

La acción de la atropina en un principio se explicó en general admitiendo que este alcaloide reduce energicamente la capacidad de reacción de los músculos lisos y de los vasos periféricos, y, en cierto sentido, también los paraliza, y que de este modo actúa sobre estos puntos de ataque de la reacción patógena antígeno-anticuerpo. D. DANIELOPOLU (1943), que entiende el choque anafiláctico como una autointoxicación por acetilcolina liberada, atribuye, por el contrario, a la atropina las dos propiedades siguientes: por una parte, la capacidad de paralizar la actividad de la colinesterasa, sustancia que desdobra la acetilcolina (función "antiacetilcolinolítica"); y por otra parte, la capacidad de impedir la acción parasimpaticomimética de la acetilcolina (función inhibidora del parasimpático), lo que tiene como consecuencia que la atropina vuelva insensibles frente a la acetilcolina a las células del órgano del choque. Al administrar dosis crecientes de atropina aumenta, en efecto, la función primero nombrada, pero la segunda crece también y en grado proporcionalmente mayor, de modo que predomina en la zona de las dosis grandes. Es cierto que en esta zona actúa también la función antiacetilcolinolítica con la consecuencia de un enriquecimiento temporal de acetilcolina en los tejidos, pero este efecto no se pone de manifiesto debido a la insensibilidad de las células terminales inducida por la atropina, y el resultado total se ofrece como la supresión del choque anafiláctico. Pero con dosis de atropina demasiado pequeñas el choque se refuerza por intensificarse el envenenamiento por la acetilco-

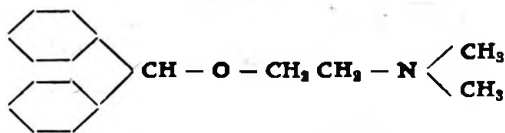
lina. Se aducen una impresionante cantidad de experimentos con animales y de observaciones clínicas para demostrar la corrección de esta complicada hipótesis del mecanismo de la acción de la atropina. Pero, a pesar del tono magistral con que DANIELOPOLU expone sus teorías, no se llega al convencimiento de que las cosas no puedan suceder de modo enteramente distinto a como acaba de esbozarse, aun prescindiendo de que falta por admitir la base misma de la aducción de pruebas, a saber, que el choque anafiláctico consista en un envenenamiento por acetilcolina.

c) *Adrenalina* (Efedrina). En cantidades muy pequeñas (tres a cinco gotas de una disolución al 1 por 1.000, administradas por vía subcutánea) resultan muy convenientes cuando se administran inmediatamente antes de la inyección de suero o mezcladas con el suero cuando éste se administra por vía subcutánea; deben actuar antagónicamente sobre las contracciones de los músculos lisos y sobre la vasodilatación periférica. En dosis mayores (0,5 a 1,0 ml.) provocan, por el contrario, síntomas alarmantes (aceleración del pulso, elevación de la presión sanguínea, síncope, sensación de angustia), por estimular la contracción de los músculos lisos y un espasmo de los vasos periféricos. Hay que proscribir las inhalaciones de adrenalina por la imposibilidad de efectuar una dosificación exacta, y en cuanto a las inyecciones intravenosas, sólo son admisibles a diluciones muy grandes, con solución de cloruro sódico, glucosa o suero [BR. RATNER (1943, págs 154 y sig.)].

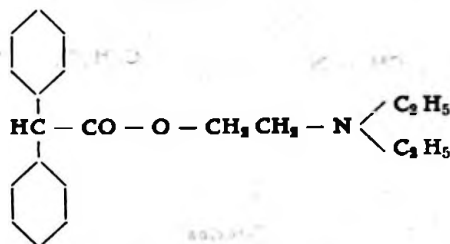
Según DANIELOPOLU, que difiere de otros autores en su concepción del mecanismo de acción de la adrenalina, esta sustancia no actúa por mediación del simpático, sino directamente sobre las células de los órganos desencadenantes. Provoca allí una reacción simpaticomimética que desencadena en las células correspondientes una contrarreacción compensadora parasimpaticomimética, que intenta restablecer el equilibrio y que se basa en la liberación de acetilcolina. Los dos modos de acción de la adrenalina aumentan con la dosis del fármaco, pero no en igual proporción, ya que la función simpaticomimética es más débil en la zona de las pequeñas dosis, y, sin embargo, aumenta con la dosis rápidamente, de modo que, por último, predomina sobre el componente parasimpaticomimético. Así explica que la adrenalina posea en dosis pequeñas un efecto opuesto al que ejerce en las dosis grandes. Se ve a primera vista que la estructura de esta hipótesis es, en principio, idéntica a la opinión de DANIELOPOLU sobre el mecanismo de acción de la atropina; ambos fármacos se suponen "anfomiméticos", es decir, que poseen tanto la función

simpático-mimética como la parasimpático-mimética, y el efecto sobre el organismo depende de que, según la dosis, predomine uno u otro componente.

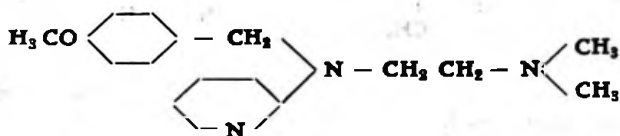
d) Los *antihistamínicos*. Bajo este nombre pueden reunirse hasta la fecha: α) los histamínicos; β) la inmunización con histamina [M. RAMÍREZ y A. V. ST.-GEORGE (1929)] o con antígenos compuestos de histamina y azoproteínas [J. M. SHELDON, N. FELL, J. H. JOHNSTONE y H. A. HOWES (1942)], y γ) el gran número de las sustancias denominadas histamínicos sintéticos, de los cuales, a continuación, citamos, con su fórmula, algunos de los preparados más conocidos:



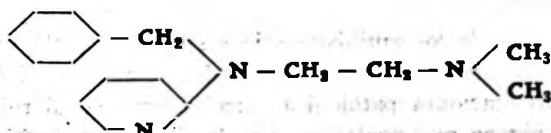
Benadril, LOEW (1945).



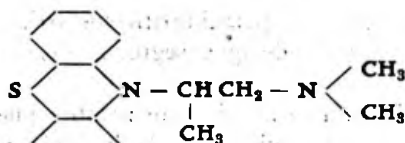
Tressentina.



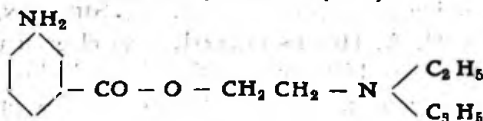
Neoantergán, BOVET (1944).



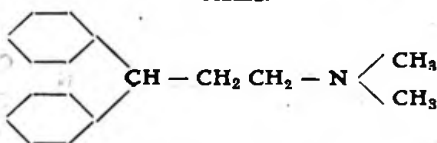
Piribenzamina, MAYER (1945).



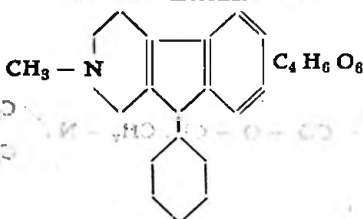
3.277 RP, HALPERN (1947).



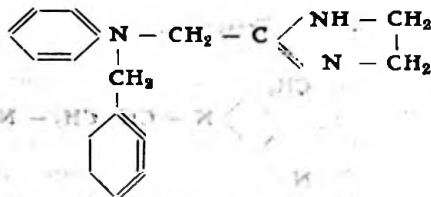
Procaine.



Trimetone.



Tefoxina.



Antistina

La aplicación de los antihistaminicos se funda en la suposición de que la reacción antígeno-anticuerpo, que debe constituir el fondo de todas las manifestaciones patológicas anafilácticas (y alérgicas), ejerce su acción patógena principalmente por la liberación de histamina por los órganos del choque. La discusión detallada de la teoría de la histamina se reserva para la segunda parte de esta monografía sobre la "anafilaxia". Con respecto a los hechos experimentales y su interpretación, expondremos lo siguiente:

Los antihistamínicos sintéticos, como exige la teoría, se han comprobado cuantitativamente en dos aspectos: en primer lugar, en su capacidad de actuar antagónicamente contra el envenenamiento por histamina, y en segundo lugar, en su actividad antianafiláctica en el experimento de anafilaxia activa. Como animales de experimentación en las dos valoraciones se han utilizado, puede decirse que exclusivamente, cobayos. Se ha observado una contradicción notable, ya que la capacidad de paralizar el envenenamiento provocado por varias dosis mortales de histamina varía según los antihistamínicos entre amplios límites, mientras que la actividad antianafiláctica es independiente del tipo de los antihistamínicos, es decir, resulta siempre igual. Pero, en lugar de deducir de esta contradicción que la hipótesis de la histamina tal vez sea parcialmente incorrecta, se ha llegado a la conclusión de que en el choque anafiláctico únicamente se libera una sola dosis letal de histamina, y que por ello no resultan comparables la actividad anafiláctica y la capacidad de neutralización para dosis de histamina múltiplo de la letal [S. FRIEDLAENDER, S. M. FEINBERG y A. R. FEINBERG (1946), J. M. ROSE, A. R. FEINBERG, S. FRIEDLAENDER y S. M. FEINBERG (1947)].

Aquí también debemos señalar la posición de D. DANIELOPOLU, completamente distinta de la habitual. Según DANIELOPOLU, la afirmación de que las sustancias inhibidoras de la histamina puedan impedir el choque anafiláctico es completamente equivocada (*tout à fait erronée*). Los defensores de esta idea han incurrido en su extravío por desconocer o no tener en cuenta la diferencia farmacodinámica entre histamina y acetilcolina. Aunque ciertos efectos de ambas sustancias pueden ser semejantes, los mecanismos de acción de una y otra son totalmente distintos. Según él, otra fuente de error pudiera resultar de que ciertos fenómenos secundarios tal vez estén provocados por la histamina, y que se ha descuidado distinguir tales fenómenos, de los que nunca faltan en la anafilaxia. Estos fenómenos constantes, según él, afirman que el intermediario tóxico de los síntomas es la acetilcolina y no la histamina. En uno de los antihistamínicos sintéticos, el Antergán, DANIELOPOLU pretende haber demostrado que no sólo inhibe la acción de la histamina, sino también la de la acetilcolina. Pero como el autor atribuye a la histamina una importancia secundaria para la patogénesis del choque (véase antes), esta doble actividad del Antergán significaría que influye antagónicamente sobre ambos componentes toxicológicos, y por ello le atribuye un valor completo, tanto terapéutico como profiláctico. De las consideraciones de DANIELOPOLU acerca de los histamínicos, como de las expuestas

en otros lugares de sus trabajos acerca de los histamínicos, se desprende que la tentativa de desarrollar consecuentemente la teoría de la acetilcolina naufraga en contradicciones.

4. DESENSIBILIZACIÓN INESPECÍFICA.

En la literatura, especialmente en publicaciones antiguas, se describen experimentos, según los cuales, en cobayos preparados con dos antígenos no emparentados inmunológicamente, al desencadenar en ellos el choque por un antígeno, quedan también frente al otro en estado antianafiláctico [R. PFEIFFER y S. MITA (1910), G. BESSAU (1911), H. T. KARSNER y E. ECKER (1922) y otros]. Análogamente, el útero o el intestino de cobayos que se habían preparado con dos antígenos de especificidad distinta, pueden perder total o parcialmente su reactividad frente a uno de los antígenos después de haber desencadenado una reacción con el otro [H. H. DALE (1913); R. MASSINI (1918), W. BRACK (1921) y otros].

A la misma categoría pertenece la observación siguiente: cuando en un hombre idiosincrásico (alérgico) se provoca una reacción por la inyección intracutánea de la sustancia desencadenante, la zona de la piel correspondiente no sólo queda insensible frente a una nueva inyección de esta sustancia, sino contra cualquier otro estímulo urticariógeno (histamina, calor, frío, etc.) [TH. LEWIS (1927), TH. LEWIS y GRANT (1926), R. HASE (1926)]. Según la teoría de TH. LEWIS, el estímulo urticariógeno no actúa de modo directo, sino provocando la cesión por los tejidos de sustancias semejantes a la histamina; partiendo de este punto de vista, la resistencia local puede atribuirse a agotamiento, es decir, a incapacidad de volver a liberar más histamina. Sin embargo, si se quiere aplicar esta explicación a los experimentos en cuerno de útero aislado, entra en conflicto con el hecho de que en este objeto experimental pueden desendernarse con el antígeno específico varias contracciones sucesivas, que incluso aumentan en intensidad para las correspondientes concentraciones del antígeno (véase pág. 86). Por la misma razón no puede pensarse en un agotamiento o fatiga de los músculos lisos; W. BRACK ha observado que también se consigue la desensibilización inespecífica del cuerno de útero doblemente sensibilizado cuando se evita toda fuerte contracción por la acción del primer antígeno, es decir, un consumo excesivo de trabajo.

"A los estados antianafilácticos inducidos inespecíficamente perte-

necen también determinadas enfermedades del hombre, ante todo el sarampión y la tosferina" (1) [A. F. COCA]. Con la aparición del exantema del sarampión se extingue en los niños tuberculosos la sensibilidad cutánea para la tuberculina [CL. v. PIRQUET, PRIESICH], y después de curada la enfermedad vuelve a aparecer. También desaparece la sensibilidad para la vacuna [F. HAMBURGUER y SCHEY] y la hipersensibilidad frente al suero de otra especie [HAMBURGUER y POLLAK]. G. BESSAU, SCHWENKE y PRINGSHEIM informaron del modo siguiente de un caso del primer tipo:

Un niño recibió, con ocasión de una pulmonía, 10 ml. de suero antineumocócico, y se examinaron diariamente sus reacciones intracutáneas frente a este suero para observar el desarrollo de una hipersensibilidad para las proteínas de caballo. A los seis días aparecieron los primeros indicios de hipersensibilidad cutánea, que pronto aumentaron. El día 11 se debilitó apreciablemente la reacción intracutánea; simultáneamente aparecieron conjuntivitis, catarro y manchas de KOPLIK. El día 12 se desarrolló por completo el exantema del sarampión, y el 13, la prueba intracutánea resultó completamente negativa, para reaparecer en el día 19 e ir aumentando gradualmente de intensidad:

BESSAU, SCHWENKE y PRINGSHEIM observan que el fenómeno no puede deberse a que durante el período del exantema hubiera aumentado la resistencia de la piel frente a estímulos de *toda clase*, puesto que no se debilitaron las reacciones intracutáneas a las toxinas diftérica o tífica. Opina que el sarampión debe considerarse "un envenenamiento anafiláctico y además un proceso de este tipo particularmente intenso, que disminuye o inhibe la reactividad de las células de la epidermis contra los venenos anafilácticos de cualquier otra procedencia". La demostración experimental de esta opinión no ha podido aducirse hasta la fecha (consúltase R. DOERR (1922, página 203).

5. LA ANTISENSIBILIZACIÓN [R. WEIL (1913, 1914)].

Los cobayos no pueden ponerse en estado de anafilaxia pasiva con suero inmune de conejo si cuatro a diez días antes de la prepa-

(1) Este trozo marcado con comillas está tomado en forma casi inalterada de la obra de R. DOERR *Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914 bis 1921* (1922).

ración se les inyectó por vía subcutánea suero normal de conejo (o de perro, de hombre o de carnero). Si en lugar del suero inmune heterólogo se utiliza suero inmune homólogo (de cobayo), desaparece el efecto inhibitor, aunque se observen las mismas circunstancias de tiempo, y los animales preparados por vía pasiva reaccionan en la forma típica frente a la inyección desencadenante del antígeno. La antisensibilización se atribuye que se administra al organismo dos veces un suero extraño: la primera, un suero normal, y después del período dicho, el suero inmune. La necesidad de que transcurra el intervalo parece indicar que el suero normal actúa como antígeno que origina un anticuerpo que luego saturará el anticuerpo (globulina inmune) de conejo administrado posteriormente [R. WEIL (1914)]. Pero como por otra parte, al parecer, no es necesario que exista ninguna relación de especificidad entre las proteínas del suero normal protector y las del suero inmune que prepara pasivamente, no basta la explicación anterior [R. WEIL (1913, 1914), R. DOERR (1922), A. F. COCA y M. KOSAKAI (1920), J. LEWIS (1915)]. Pudiera sospecharse que en este caso juegan un papel procesos análogos a los causantes de la fase de latencia de la enfermedad pasiva inversa [E. A. VOSS (1938)] y de las "incompatibilidades" de los experimentos de anafilaxia pasiva (véase pág. 67); a saber, un bloqueo por las proteínas del suero normal de las posiciones en que habrían de fijarse las globulinas inmunes de los sueros inmunes de conejo para que se originara el estado de anafilaxia pasiva.

6. EL FENÓMENO DE LA EXTINCIÓN.

Con la designación de "fenómeno de la extinción" se comprende el hecho de que los cobayos preparados por vía activa o pasiva no reaccionen o reaccionen débilmente a la inyección intravenosa del antígeno, cuando poco antes se les ha inyectado por vía intravenosa suero normal de otra o de la misma especie [E. FRIEDBERGER y HJELT (1924), E. FRIEDBERGER y S. SEIDENBERG (1927), H. H. DALE y C. H. KELLAWAY (1921), C. H. KELLAWAY y COWELL (1922), R. DOERR y L. BLEYER (1926)].

La dosis de suero normal protectora varía entre uno y varios mililitros. Los distintos sueros normales e incluso muestras distintas de suero de la misma especie ofrecen, en especial en sentido cuantitativo, diferente comportamiento. La acción protectora sólo se descubre al cabo de quince minutos, alcanza su máximo al cabo de una

hora y comienza a reducirse hacia las tres horas; entre veinticuatro y cuarenta y ocho horas ha desaparecido totalmente. KELLAWAY y COWELL pudieron demostrar que la excitabilidad del músculo liso aislado (del cuerno de útero) refleja fielmente todas las fases de la acción protectora que se aprecian en el cobayo intacto por la inyección desencadenante intravenosa, y que, en cambio, no se observa este paralelismo cuando se elige como objeto de comparación el comportamiento de los anticuerpos circulantes. Esto hablaría en favor de la hipótesis de R. WEIL, según la cual la reactividad anafiláctica está determinada por anticuerpos ligados a los tejidos del choque ("sesiles" o "fijos a la célula") y no por la forma del anticuerpo libre circulante con el plasma sanguíneo, que incluso posee una acción antagónica, ya que fija el antígeno antes de que pueda alcanzar los tejidos del choque. Es cierto que casi todos los autores admiten que la concentración de anticuerpos en la sangre circulante no determina el grado de la reactividad anafiláctica (véase págs. 22 y 26); pero, en cambio, se discute que las elevadas concentraciones actúen de modo antianafiláctico, lo que, en efecto, no puede demostrarse convincentemente. Por ejemplo, para obtener en la sangre de un cobayo una elevada concentración de anticuerpos libres, hay que inyectarle, por vía intravenosa, un suero inmune; pero como los sueros normales homólogos o heterólogos reducen también la reactividad anafiláctica, la misma acción causada por el suero inmune no puede atribuirse a su contenido de anticuerpos; C. M. MORRIS (1936) ha vuelto a señalar estos hechos experimentales.

Con respecto a las relaciones entre el fenómeno de extinción y el período de latencia de la anafilaxia pasiva, véanse las páginas 67 y siguiente.

7. LA DENOMINADA "INMUNIDAD".

Después del tratamiento con grandes dosis, y en especial con dosis frecuentemente repetidas, de un antígeno, no aparece el estado anafiláctico o resulta defectuoso.

Ya se prestó atención en otro lugar a estas observaciones (véanse pág. 11 y pág. 25), de modo que no volveremos a citar la literatura concerniente. La aplicación del término "inmunidad" para designar esta inhibición del desarrollo de la anafilaxia activa es totalmente inadecuado y propio para perpetuar errores (véanse págs. 11 y siguiente). En todo caso, este fenómeno sólo se observa en el cobayo y en el perro, y no en otros animales de experimentación que tam-

bién pueden prepararse por vía activa, como el conejo, que parece el animal más apropiado para obtener anticuerpos con que preparar por vía pasiva heteróloga. Esta "inmunidad" no puede deberse a la falta de anticuerpos circulantes (libres), porque la sangre de los animales "inmunes" posee con frecuencia una considerable capacidad de preparar por vía pasiva, es decir, un elevado contenido de anticuerpos. Los anticuerpos fijos (ligados a la célula) se comportan de modo distinto: los órganos del choque aislados, mantenidos vivos, o los tejidos del choque, o bien, a semejanza del animal intacto cuando recibe la inyección desencadenante intravenosa, no reaccionan al contacto del antígeno [W. BRACK (1921), MANWARING, MEINHARD y DENHART (1916)], o demuestran una sensibilidad manifiesta y en ocasiones muy elevada [H. H. DALE (1913), MANWARING y KUSAMA (1917), W. H. MOORE (1915)]. El primer caso, cuando existen anticuerpos circulantes, debe remitirse al hecho, admitido por numerosos autores, aunque carente de una explicación inobjetable, de que la reactividad anafiláctica parece ser independiente de los anticuerpos circulantes. El segundo caso está, por el contrario, en abierta contradicción con el viejo punto de vista según el cual el comportamiento del músculo liso aislado (del cuerno de útero en el ensayo de SCHULTZ-DALE) reflejaría fielmente la reactividad anafiláctica de todo el animal. Influido por este principio, R. DOERR (1922) propuso que la combinación de una elevada sensibilidad del órgano del choque y de un estado refractario del animal intacto se designara como anafilaxia "enmascarada" o "potencial", porque parece forzoso opinar que la reactividad de los tejidos del choque en el animal intacto está compensada o enmascarada por un factor cualquiera. Sin embargo, recientemente L. B. WINTER (1944, 1945) ha señalado que la reacción del útero posee poco valor para indicar la reactividad del animal intacto, por haberse llegado a convencer de que cobayos cuyos úteros poseen prácticamente la misma sensibilidad, tan pronto reaccionan con choque intenso como no reaccionan (consúltese pág. 56).

Sigue sin poder explicarse de modo satisfactorio el motivo por el que la sobrecarga de la sangre y de los tejidos con un determinado antígeno proteico actúa antagónicamente sobre la reactividad anafiláctica de todo el organismo y en ocasiones también sobre la de sus órganos de choque. Las hipótesis propuestas por distintos autores coinciden, en principio, en admitir la intervención de sustancias inhibitoras (protectoras del choque) que se suponen cedidas por el sistema reticuloendotelial, como la "reticulina M" [J. MOLDOVAN (1940)], o procedentes de la demolición incompleta de grandes can-

tidades de antígeno [FRIEDBERGER, G. H. WELLS, R. WEIL y otros], o, finalmente, que actúan inhibiendo los productos tóxicos resultantes de la reacción antígeno-anticuerpo (anafilotoxina, histamina, acetilcolina). En general, no se ha pensado en el hecho (al que no se ajustan las hipótesis señaladas) de que una "inmunidad" muy acusada no representa sino un caso extremo, y que en el cobayo basta un pequeño exceso sobre la dosis óptima preparadora para que se inhiba el desarrollo de la anafilaxia activa, lo que representa en cierto sentido grados previos o reducidos de la "inmunidad" (véase pág. 33).

8. SUPRESIÓN TOTAL O PARCIAL DE LA PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS EN ANIMALES A LOS QUE, NO OBSTANTE, SE HABÍA INCORPORADO EL ANTÍGENO EN FORMA ACTIVA CON EL FIN DE PREPARARLOS ACTIVAMENTE.

La realidad de este hecho no puede deducirse naturalmente de modo exclusivo de la pérdida de sensibilidad del animal de experimentación frente a una inyección del antígeno. Más bien debe demostrarse que no existe en la sangre ningún anticuerpo capaz de preparar por vía pasiva, y, además, que los órganos del choque, aislados, tampoco reaccionan al contacto del antígeno, y, por último, que los animales refractarios pueden prepararse por vía pasiva, de modo que para el "comportamiento antianafiláctico" no existe ninguna otra razón más que carencia del anticuerpo [R. DOERR (1929 b, página 740)]. Entre los numerosísimos datos, pocos consideran estos postulados estrictos. Como factores capaces de impedir la preparación activa por la inhibición de la formación de anticuerpos, deben nombrarse: la extirpación del bazo en perros [H. MAUTNER (1917)], la del tiroides en el cobayo [KÉPINOW y LANZENBERG (1922), HOUSAY y SORDELLI (1923), FLEISHER, M. S. WILHELMY (1927), PISTOCCHI (1924) y otros], infecciones tuberculosas graves [E. SELIGMANN (1912)], infecciones con los tripanosomas del nagana en el cobayo [HARTOCH y SIRENSKY (1912)], estados kaquéticos [LESNÉ y DREYFUS (1911), KONSTANTOFF (1912), alimentación pobre de vitaminas (ZOLOG (1928)] y otras.

Determinadas sustancias de composición química definida son también capaces de impedir la producción de anticuerpos libres (circulantes en la sangre). S. C. BUKANTZ, DAMMIN, WILSON, JOHNSON y ALEXANDER inyectaron intravenosamente a conejos una dosis elevada de suero de caballo y comprobaron que inyecciones periódicas

intravenosas de bis- β -cloroacetilamina impiden tanto la formación de anticuerpos como las alteraciones de los vasos que, en caso contrario, acompañan la formación de anticuerpos. En los conejos en que no puede apreciarse la producción de anticuerpos, tampoco aparece sensibilidad cutánea frente al suero de caballo. No tengo noticia de que dicha sustancia influya antagónicamente sobre la sensibilización y el choque anafiláctico en el conejo o en otros animales, lo que no se deduce como consecuencia forzosa de los experimentos de BUKANTZ y colaboradores (véase pág. 100).

Los estados antianafilácticos citados no pueden delimitarse entre sí de modo estricto, como se aprecia fácilmente si se intentan definir los criterios de diagnóstico diferencial de la antisensibilización, del fenómeno de extinción y del período de latencia de la anafilaxia pasiva por modo distinto que por los experimentos en que fueron observados; es decir, cuando se intenta definirlos causalmente. En sentido estricto, ni siquiera bastan los experimentos, porque de gran número de perros, conejos, ratones preparados del mismo modo, sólo una parte de ellos reaccionan con intensidad máxima frente a la inyección desencadenante del antígeno, mientras que otros ejemplares lo hacen débilmente, y un tanto por ciento mayor o menor no reaccionan en absoluto, sin que pueda darse ninguna razón para explicar tales "antianafilaxias individuales"; incluso en cobayos, si se trabaja con series de numerosos animales tratados en condiciones al parecer iguales, algunos fracasan, sin que pueda darse ninguna explicación de la posible causa de su comportamiento excepcional.

CAPÍTULO VI

LOS ANAFILACTOGENOS

Con el nombre de anafilactógenos se designan las sustancias con las que puede llevarse a cabo el experimento de anafilaxia activa, y, con ciertas limitaciones, el de anafilaxia pasiva. Dado que en el experimento de anafilaxia activa ejercen dos funciones (por una parte, "sensibilizar", es decir, poner en marcha la producción de anticuerpos, y, por otra parte, desencadenar el choque por su reacción con los anticuerpos originados), los anafilactógenos deben pertenecer a los antígenos completos que poseen tanto la capacidad de formar anticuerpos como la de fijarlos específicamente; si posee únicamente la capacidad de fijar el anticuerpo, como se admite para los semiantígenos, (haptenos), no es suficiente para considerar una sustancia anafilactógeno, ya que no alcanza a sensibilizar, aunque pueda desencadenar el choque en animales previamente sensibilizados con un antígeno completo de la misma especificidad serológica. Los anafilactógenos típicos son generalmente proteínas [R. DOERR (1929 a, página 807)]; casi todas las pruebas anafilácticas se han efectuado con sueros de otra especie, ovalbúmina, fitoalbúminas y otras proteínas de carácter análogo, porque con tales productos se contaba con seguridad de antemano con su capacidad sensibilizante, aunque se operara con cantidades muy pequeñas (véase pág. 23). Sólo constituyen una excepción aparente algunas sustancias no proteicas y químicamente definidas, en oposición a las proteínas de alto peso molecular, que, a consecuencia de su fuerte capacidad de reacción, al ser incorporadas parenteralmente, se combinan con las proteínas del organismo, constituyendo antígenos completos cuya especificidad determinan; sirvan de ejemplo el cloruro de picrilo [K. LANDSTEINER y J. JACOBS (1936). LANDSTEINER y M. W. CHASE (1937, 1940, 1941), M. W. CHASE (1947) y las azidas [P. H. GELL, C. R. HARRINGTON y R. P. RIVERS (1946)].

Parece dudoso, sin embargo, *que todo antígeno completo sólo por serlo haya de ser también anafilactógeno*; el problema fué contestado en sentido negativo por un grupo de autores americanos, considerando concretamente experiencias efectuadas en el hombre con las exotoxinas y los formoltoxoides (anatoxinas) derivados de ellas. En efecto, después de administrar varias inyecciones de toxoide tetánico, sólo rara vez se observan reacciones alérgicas. H. E. WITTINGHAM vacunó 61.042 soldados, cada uno con 1,0 ml. de toxoide tetánico, dos veces, separadas por un periodo de seis semanas; sólo se observaron reacciones anafilácticas de moderada intensidad en el 0,003 por 100, fenómenos generales serios en el 0,02 por 100 y reacciones locales en el 1,06 por 100. Estos resultados, relativamente raros, se atribuyeron, además, no a las funciones antigénicas de la toxina (toxoides), sino a que los medios de cultivo líquidos utilizados para obtener la toxina contenían peptona Witte. Se considera correcta la explicación, en primer lugar, porque las heteroproteosas obtenidas por digestión péptica de proteínas (y concretamente las "peptonas" comerciales, como la "Witte" y la "Berna") sensibilizan efectivamente los animales [LANDSTEINER y VAN DER SCHEER (1931), LANDSTEINER y M. W. CHASE (1933), R. A. COOKE, HAMPTON, SHERMAN y STULL (1946), A. STULL y ST. F. HAMPTON (1941)]; en segundo lugar, porque algunas personas que habían reaccionado con síntomas alérgicos a la segunda inyección del toxoide (obtenido de un caldo de la toxina que contenía peptona) dieron también reacción positiva al efectuar una prueba cutánea con peptona Witte [A. A. CUNNINGHAM (1940), H. E. WITTINGHAM (1940)]. Estas consideraciones indujeron a J. H. MUELLER y P. A. MILLER (1945) a cultivar el Cl. tetani en un medio de cultivo líquido exento de peptona y preparado con autolizado de estómago de cerdo y extracto de corazón de bovino; las toxinas obtenidas de tales cultivos pueden transformarse fácilmente en formoltoxoides de capacidad de inmunización satisfactoria, y al aplicar estos toxoides a vacunaciones no se ha observado en el curso de cuatro años ningún caso con síntomas anafilácticos [E. M. TAYLOR (1945)]. Apoyándose en estos datos, que hablan muy claramente, R. DOERR (1948) opina que puede considerarse como seguro que las acciones sensibilizantes de las toxinas no alcanzan, en general, a las de otros antígenos proteicos, que al mismo tiempo poseen una actividad antigénica débil. Lo que pudiera ser cierto. Pero no se trata de ello, sino más bien de responder a la pregunta de si las exotoxinas, en resumidas cuentas, actúan o no como anafilactógenos; es decir, si, aunque sólo sea cuando se administran en

grandes dosis, pueden preparar por vía activa, y, en el animal preparado, desencadenar un choque anafiláctico típico. De ser la respuesta afirmativa, la antitoxina debe ser el anticuerpo anafiláctico, transmisible por vía pasiva, porque de la toxina, supuesta pura, sólo se conoce este anticuerpo. Desde que G. RAMON (1922) descubrió que en las mezclas de toxina diftérica y de suero antitóxico aparecen floculaciones que corresponden, en todos los respectos, a las precipitaciones que otros antígenos proteicos anafilactógenos dan con sus sueros inmunes, entra en discusión un nuevo argumento que habla en favor del carácter de anafilactógeno de las toxinas. Sin embargo, en su día se consideró la anafilaxia precisamente como "una precipitación *in vivo*". De hecho, ST. BÄCHER (1927) publicó experimentos de los que se deduce que cobayos sensibilizados con formoltoxoides diftéricos se sensibilizan de modo que la reinyección intravenosa de este toxoide o de un caldo de toxina diftérica nativa (no calentada) puede provocar incluso un choque mortal. Además, TZANK, WEISMANN y DALSACE (1926) comunicaron que los cobayos pueden prepararse de modo pasivo heterólogo contra el toxoide, si se les administra el suero de hombres que reaccionan de modo especialmente intenso a la inyección intracutánea o subcutánea de toxoide diftérico. Al estudiar críticamente estos datos R. DOERR (1929 a, b) defendió el punto de vista de que los experimentos en animales publicados resultaban aún insuficientes para considerar demostrada la existencia de una *anafilaxia frente a la toxina*, en contra de las anteriores opiniones. Habría que demostrar de modo indudable que la toxina funciona como anafilactógeno y la antitoxina como anticuerpo anafiláctico, pues las disoluciones designadas como toxina, además de los venenos específicos, contienen otras sustancias procedentes del medio nutritivo o de las bacterias en él cultivadas, y que estas sustancias podrían desempeñar los papeles del antígeno en el experimento anafiláctico, en especial el nombrado en segundo lugar. DOERR (1929 b, pág. 690), por esta razón, plantea la necesidad de "renovar la cuestión, que no deja de tener importancia desde el punto de vista teórico, y enfocarlo desde este punto de vista". Esto se ha efectuado en parte, pero la "hipótesis de la peptona" (véanse págs. 194 y siguiente), elaborada especialmente para el toxoide tetánico, no señala una dirección correcta, como demuestran las investigaciones efectuadas en la toxina diftérica.

J. R. NEILL y colaboradores prosiguieron en la dirección iniciada por ST. BACHER y utilizaron, como él, exclusivamente cobayos, teniendo en cuenta que estos animales se sensibilizan con cantidades muy pequeñas de antígeno. J. M. NEILL, J. Y. SUGG (1930), J. Y. SUGG y J. M. NEILL (1930), y J. V. SUGG, RICHARDSON y NEILL demostraron inmediatamente que los cobayos podían prepararse por vía activa con toxina diftérica de modo que reaccionen con choque anafiláctico típico a una inyección desencadenante intravenosa. Este resultado había que atribuirlo, en lo esencial, a la función específica de la toxina, dado que, tanto para la preparación como para la inyección desencadenante intravenosa, se utilizaron cantidades muy pequeñas de filtrados de caldo de cultivo en estado nativo (sin calentar), en los que la toxina debe ser el antígeno predominante, y además la inyección desencadenante se administró a los animales en que se observó que habían desarrollado con mayor rapidez inmunidad antitóxica, en los que también se inició pronto la producción de antitoxina. Como pruebas ulteriores de que en estos experimentos era la toxina (o el toxoide) la sustancia que funcionaba como anafilactógeno dominante, J. V. SUGG, RICHARDSON y NEILL (1931) adujeron además las siguientes pruebas:

1. Que la inyección desencadenante intravenosa da resultado negativo si la dosis desencadenante, antes de la inyección intravenosa, se mezcla con globulina antitóxica de caballo y la mezcla se mantiene durante algún tiempo a la temperatura de incubación;
2. que los cobayos preparados por vía activa resultan refractarios si poco antes de la inyección de la toxina (toxoides) se les administra por vía intravenosa seroglobulina antitóxica de caballo;
3. que los cobayos preparados por vía activa no reaccionan si siete a diez días antes de la inyección desencadenante se les inyecta toxoide por vía subcutánea;
4. que la reacción anafiláctica tampoco se produce si, como inyección desencadenante, se utiliza un filtrado de cultivo en caldo adsorbido a suero de caballo antitóxico;
5. que la capacidad de sensibilizar por vía activa que poseen los filtrados que contienen toxoide se reduce mucho, e incluso en ocasiones desaparece por completo, si previamente se les adsorbe a suero antitóxico de conejo.

Finalmente, J. M. NEILL, J. V. SUGG y L. V. RICHARDSON observan que los cobayos se pueden sensibilizar también por vía pasiva y precisamente por suero antitóxico homólogo.

De los experimentos que hemos señalado abreviadamente, J. M. NEILL y colaboradores llegan a la conclusión de que la toxina debe ser el antígeno, y la antitoxina el anticuerpo de las reacciones anafilácticas observadas. Además, tampoco existe ninguna razón para negar a la toxina el carácter de anafilactógeno ni tampoco, al menos a este respecto, para separar entre sí fundamentalmente por una parte antígeno formador de antitoxina y antígeno sensibilizante, y, por la otra, antitoxina y anticuerpo sensibilizante. A lo anterior cabe añadir que distintos autores, entre ellos R. DOERR (1947, 1946 a, b), consideran que, aunque los anticuerpos no se distinguen unos de otros por su especificidad, no está justificada su clasificación en precipitinas, aglutininas, amboceptores fijadores de complemento, antitoxinas, etc. Por el contrario, no cabe dudar de la diversidad de los antígenos, ya que entre ellos no sólo existen diferencias cuantitativas de la actividad antigénica, sino diferencias cualitativas. Si nos referimos en particular a las exotoxinas de las bacterias, éstas se caracterizan, primero, por su extrema toxicidad, y, en segundo lugar, porque esta toxicidad puede suprimirse por su combinación con la antitoxina, supresión que no se explica totalmente sólo por la fijación [véase DOERR (1947)], y, en tercer lugar, por el fenómeno de la hipersensibilidad frente a la toxina, que ciertamente nada tiene que ver con la anafilaxia [K. BUCHER y R. DOERR (1950)], sino que ofrece una reactividad de índole especial. A este respecto, quizás pudieran aducirse los datos de L. BLEYER (1927), según los cuales las toxinas (disentérica, tetánica, diftérica) pierden por efecto de la sal sódica del ácido hexilresorcilcarbónico a concentraciones relativamente bajas (0,05 a 0,25 por 100) no sólo su toxicidad, sino su función antigénica (la capacidad de inmunizar), mientras que los antígenos proteicos, incluso si se mezclan con gran exceso de la sal sódica de dicho ácido, conservan sin debilitarse su función antigénica, medida por la acción sensibilizante en la prueba anafiláctica en el cobayo. Ahora bien, los datos de BLEYER no han sido comprobados nunca ulteriormente y han pasado inadvertidos.

NEILL y colaboradores admiten no sólo que la toxina del *Cl. diphtheriae* posee la capacidad de preparar de modo activo al cobayo y de desencadenar el choque anafiláctico cuando se reinyecta intravenosamente, sino que otras sustancias que la acompañan en la bacteria poseen también la misma capacidad. H. SHERWOOD, LAWRENCE y A. M. PAPPENHEIMER, jr. (1948), consiguieron aislar de los filtrados

de los caldos de cultivo del *Cl. diphtheriae* dos proteínas, que se comportan como antígenos inmunológicamente distintos en las pruebas de precipitinas y en el experimento de la anafilaxia. Uno de estos dos antígenos corresponde a la toxina (o al toxoide) y el otro a la denominada 'fracción P, también anafilactógeno, pero que es inocuo y no rinde en la inmunización antitoxina neutralizante de la toxina. Reproduciremos en forma abreviada un protocolo de los experimentos de estos autores que pone claramente de manifiesto las diferencias entre ambos antígenos. Por la inmunización de conejos se obtuvieron dos sueros inmunes: uno era antitóxico y otro dirigido contra la fracción P. Ambos se utilizaron para preparar cobayos por vía pasiva (de 1 a 3 ml. por vía intraperitoneal) y se desencadenó cuarenta y ocho horas después el choque por inyección en la vena femoral. Los resultados se resumen en la Tabla 2.

TABLA 2

Antiserosos preparados por vía pasiva.	Antígenos desencadenantes del choque.	Núm. de cobayos.	Muertes.	Choque grave.
Suero antitóxico de conejo. . .	Toxoide purificado.	6	4	2
" " " " " "	Toxoide crudo	2	1	0
" " " " " "	Fracción P	4	0	0
Suero anti-P	Toxoide purificado.	6	0	0
" " " " " "	Toxoide crudo	6	0	5
" " " " " "	Fracción P	8	1	5

El toxoide purificado, tal como se administra al hombre, estaba por consiguiente totalmente exento, al parecer, de la otra proteína del *C. diphtheriae*, y la fracción P utilizada en el experimento sólo contiene escasa cantidad del toxoide; en cambio, el toxoide crudo (no purificado) es, al parecer, una mezcla de toxoide y de fracción P. Al ensayar con los dos antiserosos señalados en la tabla la reacción de precipitinas, también aparece la diferencia entre el toxoide purificado y la fracción P, si bien la zona de diluciones del antígeno, incluso en los resultados positivos, se extiende sólo entre la de 1:8 hasta, como máximo, la de 1:128. Por consiguiente, no se trata de precipitinas de título elevado, y hay que tener además en cuenta que los antiserosos se obtuvieron de conejo, especie que se cuenta entre las que forman mejor las precipitinas; las precipitinas de conejo para otros "anafilactógenos", como proteínas del suero, ovalbúmina, etc., los flocculan específicamente a diluciones del 1 por 1000, e incluso mayores. Al

bajo título de las precipitinas corresponde, al parecer, la capacidad de preparación pasiva. Ahora bien, en el experimento de LAWRENCE y PAPPENHEIMER los cobayos se prepararon pasivamente por administración intraperitoneal de 1 a 3 ml. de antisuero, y se desencadenó el choque por la inyección intravenosa de 1 a 2 ml. de disolución del antígeno. Puede objetarse únicamente que estos experimentos se redactaron muy sumariamente, de modo que no puede saberse, por no reflejarlo la tabla, si, en las reacciones que resultaron moderadas o débiles o no se produjeron, el resultado se debió a que la dosis de preparación, la desencadenante del antígeno, o una y otra, fueron insuficientes. En todo caso hay que señalar también que los sueros inmunes de conejo son especialmente adecuados para preparar el cobayo, y precisamente en cantidades de 0,05 a 0,1 ml. (véase pág. 66).

Las observaciones efectuadas en hombres adultos que comunican A. M. PAPPENHEIMER y H. SHERWOOD LAWRENCE (1948) no permiten, en opinión del autor, deducir conclusiones determinadas. Se examinaron por la prueba de Schick 186 estudiantes de Medicina y enfermeras, utilizando como testigo reacciones intracutáneas con toxoide sumamente purificado y con la fracción P. Resultó que de los individuos Schick positivos y de los Schick negativos unos reaccionaban principalmente al toxoide usado como testigo, otros a la fracción P, un tercer grupo a las dos sustancias, un cuarto a ninguna de ellas y, por último, un quinto a los dos antígenos, pero en la forma de reacciones demoradas del tipo de la tuberculina. En una segunda serie de experimentos se inmunizaron 57 adultos Schick positivos con toxoide sumamente purificado. La piel reaccionaba unas veces frente al toxoide y otras frente a la fracción P, según el tipo de reacción de la tuberculina. La mayoría de los individuos Schick positivos resultaron sensibles frente a la fracción P y no frente al toxoide, incluso *primariamente*, de lo que se deduce como consecuencia práctica la conveniencia de excluir en lo posible la fracción P al obtener vacunas para el hombre. Además, se señaló que las reacciones al toxoide purificado, en general, se hacían apreciablemente más débiles en el curso de la inmunización, pero que siempre restaba una minoría de individuos que continuaban sensibles al toxoide; si a tales adultos alérgicos se les inyecta toxoide en gran cantidad, pueden provocarse reacciones graves que son independientes de la pureza del toxoide; tales personas se descubren porque reaccionan fuertemente incluso a la inyección intradérmica de muy pequeñas cantidades de toxoide (0,002 ml., o menores).

CAPÍTULO VII

LOS ANTICUERPOS ANAFILACTICOS

R. DOERR (1929 b, pág. 705) señaló que, aparte de la capacidad de preparar por vía pasiva, no se conoce ninguna otra propiedad que caracterice los anticuerpos anafilácticos y los distinga de otros anticuerpos (precipitinas, amboceptores fijadores del complemento, etcétera); los anticuerpos anafilácticos más bien se asemejan a los otros anticuerpos antes citados en su característica (única que puede considerarse como fundamental) de combinarse por su afinidad específica, con neutralización mutua, con el antígeno correspondiente.

DOERR menciona, sin embargo, las denominadas "combinaciones imposibles", también designadas en esta obra como "incompatibilidades" (véase pág. 67), a saber: las observaciones según las cuales el antisuero obtenido de una especie A, no puede preparar por vía pasiva cualquier otra especie B. Por ejemplo, los cobayos pueden prepararse por vía pasiva por antisuero de conejo, pero no las gallinas o las tortugas; es decir, los anticuerpos contenidos en el suero de conejo se comportan como anticuerpos anafilácticos para el cobayo y no para la gallina o la tortuga.

Los sueros inmunes obtenidos con el mismo antígeno, pero en distintas especies, pueden poseer distintas propiedades, como se deduce de varias observaciones. Por ejemplo, por inmunización de caballos con el neumococo del tipo XIV se obtiene un antisuero que no sólo aglutina los neumococos de este tipo y da la reacción de precipitinas con el correspondiente polisacárido específico de tipo, sino que aglutina, incluso a gran dilución, los hematíes humanos de los cuatro grupos principales, A, B, AB y O, y provoca precipitados, a 0° , con la sustancia A obtenida de la peptona Witte comercial [M. FINLAND y E. CURNEN (1938), P. B. BEESON y W. F. GOEBEL (1939)]. Pero si se inmunizan conejos con los mismos neumococos tipo XIV se obtiene un suero inmune que también aglutina las bac-

terias y floclula intensamente el polisacárido, pero que, en cambio, no aglutina los hematies humanos ni reacciona con la sustancia A. Además, los sueros antineumocócicos de caballo obtenidos con los tipos III y VIII dan reacciones de parentesco con los polisacáridos heterólogos VIII y III, mientras que tales sueros, cuando proceden de conejo, reaccionan casi exclusivamente con el polisacárido homólogo [M. HEIDELBERGER, E. A. KABAT y B. L. SHRIVASTAVA (1937)]. Además, para impedir la floclulación de la toxina diftérica por suero antitoxico de caballo basta un exceso relativamente pequeño del anticuerpo [H. HEALEY y S. PINFIELD (1935), A. M. PAPPENHEIMER y S. ROBINSON (1937)], mientras que esta inhibición no se observa al aplicar suero de conejo antitoxico. Lo mismo puede decirse de los antisueros precipitantes contra ovalbúmina o hemocianina, en los cuales la relación cuantitativa entre anticuerpo y antígeno necesaria para la aparición y separación de los flóculos depende (como en la toxina diftérica y su antitoxina) de la circunstancia de que el suero inmune proceda de caballo o de conejo [A. M. PAPPENHEIMER (1940), S. B. HOOKER, W. S. BOYD (1941), A. M. PAPPENHEIMER, H. P. LUNDGREEN y J. W. WILLIAMS (1940)].

Pero las observaciones citadas no tienen, evidentemente, nada que ver con el problema de las combinaciones imposibles de los experimentos de anafilaxia pasiva heteróloga. Pues los antisueros, incapaces de preparar por vía pasiva al cobayo, reaccionan con sus antígenos *in vitro* y no existe ninguna duda de que también los saturan en el organismo del cobayo cuando la inyección del suero se administra poco después de la inyección del antígeno, al menos mientras siga encontrándose en la sangre o en los líquidos orgánicos. Ahora bien, no se produce la consecuencia, es decir, la reacción anafiláctica. En otro lugar (véase pág. 68) se ha expuesto que esta contradicción sería inexplicable si hubiéramos de aceptar que la causa de la reacción anafiláctica fuese una reacción antígeno-anticuerpo puramente humoral, es decir, producida en la sangre circulante. Por el contrario, las combinaciones imposibles se explican fácilmente admitiendo que los anticuerpos, para que desencadenen la reacción anafiláctica, han de estar anclados a los tejidos del choque y que no todos los anticuerpos (globulinas inmunes) pueden fijarse en los tejidos del choque. El período de latencia de la anafilaxia pasiva sería el tiempo necesario para que se produjera la fijación. Ahora bien, el experimento de anafilaxia pasiva puede invertirse; es decir, la reacción también se produce cuando se inyecta primero el antígeno y después el anticuerpo (anafilaxia inversa). Pero, también en este caso, de no administrar

cantidades excesivas de antígeno y de anticuerpo hay que dejar transcurrir un periodo de latencia, y parece forzoso admitir, en apoyo de la hipótesis del anclaje, que el antígeno debe fijarse previamente a los tejidos del choque para que se produzca una reacción anafiláctica. Entre tantos experimentos como se han efectuado falta uno muy importante: el de provocar la anafilaxia inversa cuando se utiliza uno de los antisueros que no son capaces de preparar al cobayo por vía pasiva.

En todo caso, las "combinaciones imposibles" constituyen un fenómeno que no se observa en otros anticuerpos heterólogos. Por ejemplo, los cobayos pueden protegerse perfectamente de las correspondientes toxinas por los antisueros antitóxicos de caballo o de bovino, y, análogamente, es de todos sabido que el hombre se hace resistente frente a diversas toxinas con sueros antitóxicos de caballo o de bovino. En estos casos también se logran, entre ciertos límites de tiempo, experimentos inversos, ya que es posible proteger animales y hombres contra una previa administración de toxina por la inyección ulterior de antitoxina. En este caso se produce la consecuencia de la reacción antígeno-anticuerpo, a saber: la neutralización de la toxina, reacción en la que el organismo en cuyo interior se produce sólo participa como escenario.

Hasta tanto no puedan explicarse de modo satisfactorio "las combinaciones imposibles", está justificado conservar la designación de "anticuerpos anafilácticos", si bien, como se dijo al principio, no existe ninguna otra razón para ello.

Lo que falta por decir acerca de los anticuerpos anafilácticos ha sido ya expuesto en los capítulos relativos a la anafilaxia pasiva y a las distintas formas de antianafilaxia.

CAPÍTULO VIII

REACCIONES ANAFILACTOIDEAS

Bajo esta designación se reúnen observaciones de choques agudos que se producen en el hombre, cobayo, gato, conejo, perro, cabra, paloma y rata a consecuencia de la inyección intravenosa de las más diversas sustancias, completamente diferentes física y químicamente, como peptona Witte, disolución de agar, extractos acuosos de órganos, suspensiones de sulfato bórico, vacuna tífica, bilis, almidón, disoluciones de goma arábica, arsefenamina, etc. [J. BORDET (1913), P. J. HANZLIK (1924), W. T. KARSNER (1928), HANZLEK y KARSNER (1920-21) y otros].

Lo común en todos estos experimentos es únicamente la inyección intravenosa. Pero, enfocado causalmente, este criterio resulta muy ambiguo. Pues la inyección intravenosa puede concebirse que actúe, en primer lugar, alterando el estado de la sangre circulante de una forma cualquiera que desencadene el choque; en segundo lugar, ejerciendo un estímulo sobre los endotelios de los vasos cuya consecuencia inmediata sigue indeterminada; y, en tercer lugar, liberando en los endotelios o en los tejidos inmediatos sustancias del tipo de la histamina en cantidad suficiente para que se produzca una auto-intoxicación aguda.

Los fenómenos anafilactoideos están en contradicción con las teorías para explicar el mecanismo de la anafilaxia, ya que todas admiten que los fenómenos patológicos son debidos a reacciones antígeno-anticuerpo que no pueden postularse en los fenómenos anafilactoideos. El modo más sencillo de salvar esta contradicción consiste en admitir que en la anafilaxia la reacción antígeno-anticuerpo, como tal, no actúa de modo patógeno, sino indirectamente, por la previa liberación en los tejidos de un veneno, la β -iminazoliletilamina (cuyos efectos se asemejan en muchos respectos a la sintomatología del choque anafiláctico) [H. H. DALE y P. P. LAIDLAW (1910/11)]. Naturalmente, no es

posible contentarse con esta analogía toxicológica, sino que es necesario esforzarse en conseguir que la teoría de la histamina adquiera base experimental en dos direcciones, demostrando, primero, que las reacciones antígeno-anticuerpo liberan efectivamente histamina, y segundo, que las sustancias que desencadenan fenómenos anafilactoides tienen el mismo efecto.

Ya se mencionó en otro lugar que en el choque anafiláctico del perro y del cobayo se eleva el contenido de histamina en la sangre circulante, lo que plantea la cuestión de si este aumento es de suficiente cuantía para atribuirle de modo indudable el choque (véase página 129). Dejando aparte el problema cuantitativo, se han efectuado también experimentos con resultado positivo que pretendían demostrar que las reacciones antígeno-anticuerpo *in vitro* liberan histamina, cuando se efectúan en presencia de glóbulos sanguíneos [C. DRAGSTEDT, M. RAMÍREZ DE ARELLANO y A. H. SEWTON (1940), G. KATZ (1940), G. KATZ y S. COHEN (1941)], de tejidos epiteliales [G. KATZ (1942)] o músculos lisos [M. ROCHA E SILVA (1940)]. Pero aun suponiendo demostrado que la histamina juegue un papel importante en las reacciones anafilácticas del cobayo y del perro, hay que considerar, en primer lugar, que esta afirmación no puede considerarse válida para todas las especies capaces de reaccionar anafilácticamente: no lo es, con seguridad, en especies, como el ratón y la rata, que son tan poco sensibles a la histamina que, en ellas, no lo admiten ni los partidarios de la teoría de la histamina [véase, por ejemplo, la referata de BR. ROSE (1947)]; y, en segundo lugar, que existen muy distintos modos de concebir cómo se libere la histamina de los tejidos.

Por la otra parte, parece que se ha logrado demostrar o señalar como probable que se libere histamina en algunas reacciones anafilactoides, por ejemplo, en el choque que puede provocarse en el cobayo o en el perro por la inyección "de peptona", de tripsina o por veneno de serpiente o toxina estafilocócica [C. F. CODE (1944), C. A. DRAGSTEDT (1939), M. ROCHA E SILVA (1941, 1944), W. FELDBERG (1941) y otros]; pero también esta segunda parte de la demostración general resulta incompleta, como era de prever, dada la heterogeneidad de las sustancias capaces de desencadenar reacciones anafilactoides. Los intentos de equiparar todas las reacciones anafilactoides por aventuradas hipótesis, si se consideran de modo objetivo, no se entienden bien. Es, en efecto, extraordinariamente improbable que cuando se inyectan intravenosamente a animales de determinadas especies tripsina, sangre recién desfibrinada de la propia especie,

gel de agar, suspensiones de sulfato bórico insoluble, etc., el choque producido se deba siempre a las mismas razones. Indudablemente, la sintomatología de los fenómenos anafilactoideos no es unitaria. Por ejemplo, una inyección intravenosa de "peptona" provoca en el cobayo la parálisis pulmonar típica de la anafilaxia en el cobayo, mientras que una serie de otras sustancias que también actúan de modo anafilactoideo en el cobayo, no lo matan por asfixia producida por espasmo bronquial, sino por perturbaciones de la circulación debidas a la obturación de los vasos por leucocitos o fibrina [P. J. HANZLIK y H. P. KARSNER (1920)].

Es posible que puedan establecerse puentes practicables entre las reacciones anafilácticas y las anafilactoideas que permitan la comprensión de ambas. Hasta la fecha no se ha conseguido este objetivo, a lo que, en opinión del autor, ha contribuido la pretensión de fundir en un solo crisol todos los fenómenos anafilactoideos. Estos, por otra parte, pueden dar lugar a confusiones con reacciones anafilácticas si no se plantean todos los testigos necesarios, especialmente la demostración de la especificidad serológica del desencadenamiento de la reacción.

Por lo demás, dejamos para el segundo volumen de "La Anafilaxia" la exposición de la interpretación teórica de los fenómenos anafilácticos y anafilactoideos. En esta primera parte sólo se ha perseguido el propósito de exponer los hechos experimentales descubiertos por la investigación de la anafilaxia, reflejándolos todo lo exactamente que permite el estado actual de esta ciencia y penetrar en las hipótesis únicamente lo que exija la exposición crítica de los experimentos.

1. The first step in the process of identifying a problem is to define the problem. This involves identifying the symptoms of the problem and determining the scope of the problem. Once the problem has been defined, the next step is to identify the causes of the problem. This involves identifying the factors that are contributing to the problem and determining the underlying causes. Once the causes have been identified, the next step is to develop a plan of action. This involves identifying the steps that need to be taken to solve the problem and determining the resources that will be needed to implement the plan. Finally, the last step in the process is to evaluate the results of the plan. This involves monitoring the progress of the plan and determining whether the problem has been solved.

BIBLIOGRAFIA

- AARON, T. H. and H. A. ABRAMSON (1947), *Proc. Soc. exp. Biol. a Med.* 65, 272.
- ABDERHALDEN, E. (1914), *Abwehrfermente, das Auftreten blutfremder Substrate und Fermente im tierischen Organismus unter experimentellen, physiologischen und pathologischen Bedingungen*, 4. Aufl. Berlin.
- ABEL, J. J. and E. M. K. GEILING (1924), *J. Pharm. a. exp. Ther.* 23, 1.
- ABEL, J. J. and S. KUBOTA (1919), *J. Pharm. a. exp. Ther.* 13, 243.
- ABELL, R. G. and H. P. SCHENK (1938), *J. Immunology* 34, 195.
- ABERNETHY, T. J. and O. T. AVERY (1941), *J. exp. Med.* 73, 173.
- ACKERMANN, D. (1939), *Naturwissenschaft*, 27, 515.
- (1940), *Ber. physik.-med. Gesellsch. Würzburg*, N. F. 63, 32.
- ACKERMANN, D. und F. KUTSCHER (1910), *Z. f. Biol.* 54, 387.
- ACKERMANN, D. und W. WASMUTH (1939), *Z. physiol. Chemie* 260, 155.
- (1939), *Z. physiol. Chemie* 359, 28.
- AIRILA, Y. (1914), *Skand. Arch. f. Phys.* 31, 388.
- ALBERT, M. M. and M. WALZER (1942), *J. Immunol.* 44, 263.
- ALEXANDER, H. L. (1917), *Arch. int. Med.* 20, 636.
- (1943), *J. Pediatr.* 23, 239.
- ALEXANDER, H. L., W. G. BECKE and J. A. HOLMES (1926), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 23, 374.
- — — (1926), *J. Immunol.* 11, 175.
- ALEXANDER, H. L. A. BOSTON (1940), *J. Immunol.* 39, 457.
- ALEXANDER, H. L., J. HOLMES and W. G. BECKE (1926), *J. Immunol.* 12, 401.
- ALEXANDER, H. L., M. C. JOHNSON and J. H. ALEXANDER (1946), *J. Allergy* 17, 340.
- ANDERSON, J. F. (1906), *Hyg. Lab. Bull.* 30, 18; *J. med. Research* 10, 257.
- ANDERSON, J. F. and FROST (1910), *Hyg. Lab. Bull.*, No. 64, Washington.
- APPELBAUM, I. J. and L. E. WEXBERG (1944), *J. Am. med. Assoc.* 124, 831.
- ARELLANO, M. R., A. H. LAWTON and C. A. DRAGSTEDT (1940), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 43, 360.
- ARIMA, R. (1913), *Z. Immunföschg.* 20, 260.
- ARLOING, F. et L. LANGERON (1922), *C. r. Soc. Biol. Paris* 87, 634.
- (1923), *C. r. Soc. Biol., Paris* 88, 508.
- ARLOING, F. et L. THEVENOT (1922), *C. r. Soc. Biol. Paris*, 87, 12.
- ARMIT (1910), *Z. Immunföschg.* 6.
- ARNOLDI und LESCHKE (1920), *Dtsch. med. Wochschr.* Nr. 37.
- ARONSON, J. D. (1927), *J. Immunol.* 13, 289.

- ARONSON, J. D. (1928), *J. Immunol.* 15, 465.
 — (1933), *J. Immunol.* 25, 1.
 ARTHUS, M. (1903), *C. r. Soc. Biol. Paris* 55, 817.
 — (1909), *Arch. internat. Physiol.* 7, 471.
 — (1910), *Arch. internat. Physiol.* 9, 179.
 — (1910), *Arch. internat. Physiol.* 7, 456.
 ARTHUS (1921), *De l'anaphylaxie à l'immunité*, Paris.
 — (1923), *C. r. Soc. Biol. Paris* 89, 128.
 AUER, J. and P. A. LEWIS (1909), *J. Amer. med. Assoc.* 53, 458.
 — — (1910), *C. r. Soc. Biol. Paris* 1, 193.
 — — (1910), *J. exp. Med.* 12, 151.
 AUER, J. and VAN SLYKE (1913), *J. exp. Med.* 18, 210.
 AULD, A. G. (1925), *Brit. med. J.* 448.
 AVERY, O. P. and W. S. TILLET (1929), *J. exp. Med.* 45, 251.
 AYO, C. (1943), *J. Immunol.* 46, 113, 127.

 BAAGØE KAJ (1924), *Ugeskrift f. læger* 86, 577.
 BÄCHER, ST. (1927), *Zentralbl. f. Bakt., I. Orig.* 104, 150.
 BACHRACH (1926), *Arch. intern. Physiol.* 26, 147.
 BAEHR, G. und E. P. PICK (1913), *Arch. exp. Path. u. Pharm.* 74, 41.
 BAILEY, G. H. and R. E. GARDNER (1940), *J. Immunol.* 39, 543.
 BALLY, L. H. (1929), *J. Immunol.* 17, 191.
 BARGER, G. and H. H. DALE (1911), *J. Physiol.* 16.
 BARSOLO, C. (1941), *Anafilaxiac Allergia*, Sao Paolo.
 BARSOUM, G. S. and J. H. GADDUM (1935), *J. Physiol.* 85, 1.
 BARTOSCH, R., W. FELDBERG und E. NAGEL (1932), *Pflügers Arch.* 230, 129.
 BATEMAN, W. G. (1916), *J. biol. chem.* 26, 263.
 BAUER, J. (1910), *Z. Immunforsch.* 5, 186.
 BAUMANN, A. et E. WITEBSKY (1934 a), *C. r. Soc. Biol. Paris* 116, 10.
 — — (1934 b), *Ann. Inst. Past.* 53, 282.
 BAUMGARTNER, L. (1934), *J. Immunol.* 27, 407.
 — (1934), *J. Immunol.* 27, 417.
 BAWDEN, F. C. and A. KLECZKOWSKI (1942), *Brit. J. exp. Path.* 23, 178.
 BAWDEN, F. C. and N. W. PIRIE (1937), *Brit. J. exp. Path.* 18, 275.
 BEESON, P. B. and W. F. GOEBEL (1939), *J. exp. Med.* 70, 239.
 BEHRING, E. und KITASHIMA (1901), *Berl. Klin. Wschr.* 157.
 BELIN (1910), *C. r. Soc. Biol. Paris*, S. 591 und 906.
 BELL, S. D. and Z. ERIKSON (1931), *J. Immunol.* 20, 447.
 BENDER, M. B. (1940), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 43, 539.
 — (1943), *J. Immunol.* 47, 483.
 BENKE, R. und STEINSCHNEIDER (1912), *Z. allg. Path. u. path. Anat.* 23, 529.
 BERGER, H. C. (1924), *Med. Clinics N. Amerika* 7, 1169.
 BERGER, W. und F. J. LANG (1931), *Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path.* 87, 71.
 BERNARD, L., R. DEBRÉ et R. PORAK (1912), *J. physiol. et path. génér.* 14, 971.
 BERNAT, J. D. and J. FANKUCHEN (1941), *J. gen. Physiol.* 25, 147.
 BERTOYE, P. et J. DÉCHAUME (1929), *Lyon. méd.* 144, 762.
 BESCHKE, A. DE (1909), *Berl. Klin. Wschr.* 1607.
 — (1918), *J. inf. diseases* 22, 594.
 — (1923), *Am. J. med. Science* 166, 265.

- BESCHE, A. DE (1924), *Acta path. et microb. Scand.* 1, 23.
BESREDKA, A. (1927), *Ann. Inst. Past. Paris* 21, 950.
— (1908) *Ann. Inst. Past. Paris* 22, 496.
— (1911), *Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsföschg.*, 1. Erg. Bd.
— (1912), *Antianaphylaxie. Jahresber. d. Immunitätsföschg.* 8, 66.
— (1927 a), *Théorie de l'anaphylaxie*, Paris, Masson.
— (1927 b), *Traité Physiol. norm. et path.* 7, 434.
BESREDKA, A. et J. BRONFENBRENNER (1911), *Ann. Inst. Past. Paris* 25, 393.
BESREDKA, A. et E. STEINHARDT (1907), *Ann. Inst. Past. Paris* 21, 117.
BESSAU, G. (1911), *Zentralbl. f. Bakt., I. Orig.* 60, 637.
— (1915), *Jahrb. f. Kinderheilk.* 81, 183.
BEST, C. H., H. H. DALE, H. W. DUDLEY and W. V. THORPE (1927), *J. Physiol.* 62, 397.
BIBERSTEIN, H. und W. JADASSOHN (1923), *Klin. Wschr.* 970.
BIEDL, A. und R. KRAUS (1909), *Wien. Klin. Wschr.* 363.
— (1910), *Wien. Klin. Wschr.* 9.
— (1910), *Zentralbl. f. Phys.* 24, 258.
— (1910), *Z. Immunföschg.* 7, 205.
— (1911), *Die experimentelle Analyse der anaphylaktischen Vergiftung*
Hdb. d. Technik und Methodik der Immunitätsföschg., 1. Erg. Bd.
S. 255—290.
BIGLER, J. A. (1943), *J. of Pediatr.* 23, No. 2.
BIRKHAUG, K. and JOHS. BOË (1946), *J. Immunol. (Am.)* 54, 107.
BLACK, J. H. (1938), *J. Allergy* 10, 156.
BLEYER, L. (1927), *Z. Hyg.* 107, 702.
— (1928), *Z. Hyg.* 108, 302.
BLOCH, B. und P. KARRER (1927), *Vierteljahrsschr. d. Naturf. Ges. Zürich*,
Beiblatt Nr. 13.
BLOCH, B. und A. STEINER-WOURLISCH (1926), *Arch. f. Dermat.* 152, 283.
BOONE, TH. und E. M. CHASE (1927), *J. Immunol.* 14, 337.
BOQUET, A. (1919), *C. r. Soc. Biol. Paris* 82, 1127.
BORDET, J. (1913), *C. r. Soc. Biol. Paris* 74, 877.
BOSTRÖM, G. (1937), *Acta dermatol.-vener. (Supplem. 4)* 18, 1.
BOUGHTON, T. H. (1916), *J. Immunol.* 1, 105.
— (1919), *J. Am. med. Assoc.* 73, 1912.
BOVET, D. et A. M. STAUB (1939), *C. r. Soc. Biol. Paris* 124, 547.
BOYD, W. C. and E. R. WASHAWER (1946), *J. Immunol.* 52, 97.
BRACK, W. (1921), *Z. Immunföschg.* 31, 407.
BRAUN, H. (1910), *Z. Immunföschg.* 4, 590.
BRAY, G. W. (1931), *J. Allergy* 2, 205.
— (1934), *Recent advances in allergy*, Ed. 2, Philadelphia.
BRECHT, B. und H. KUMMER (1943), *Klin. Wschr.* 22, 741.
BRIST, A. et AYNAUD (1913), *C. r. Soc. Biol. Paris* 74, 180.
BRODIE, T. G. (1900), *J. Physiol.* 26, 48.
BRODIN et HUCHET (1921), *C. r. Acad. Scienc. Paris* 173, 865.
BROH-KAHN, R. H. and J. A. MIRSKY (1937), *J. Immunol.* 32, 409.
BRONFENBRENNER, J. (1914), *Pennsylvania med. J.* 18, 2.
— (1914), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 12, 3, 6.
— (1915), *J. exp. Med.* 21, 221.

- BRONFENBRENNER, J. (1915), *J. Lab. a. Clin. Med.* 1, 573.
 — (1937), *Am. Rev. Tuberc.* 36, 293.
 — (1940), *J. Lab. a. Clin. Med.* 26, 102.
 — (1941), *Tr. Am. Acad. Opth.* 45, 30.
 — (1944), *Ann. Allergy* 2, 472, 476.
 — (1948), *J. Allergy* 19, 71.
 BRONFENBRENNER, J. and M. SCHLESINGER (1918), *J. Immunol.* 3, 321.
 BROWN, A., T. H. D. GRIFFITH, S. ERWINAND and L. Y. DYSENFORTH (1938),
South. med. J. 31, 590.
 BROWN, R. (1934), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 31, 700.
 BROWNLEE, A. (1940), *J. comp. Path. a. Ther.* 53, 55.
 BUBERT (1935), *J. Am. med. Assoc.* 104, 1469.
 BUCHNER, H. (1890), *Berl. Klin. Wschr.* Nr. 47.
 BURANTZ, S. C., G. J. DAMMIN, K. S. WILSON, M. C. JOHNSON and H. L.
 ALEXANDER (1949), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 72, 21.
 BULL, C. G. and MCKEE (1929), *Am. J. Hyg.* 9, 666.
 BULLOWA, J. G. M. and M. JACOBI (1930), *Arch. intern. Med.* 46, 306.
 BURDON, K. L. (1937), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 36, 340.
 — (1942), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 49, 24.
 — (1946), *Federation Proceedings* 5, 245.
 BURHARDT, J. L. (1910), *Z. Immunschg.* 8, 87.
 BURNS, P. W. (1933), *J. Am. Vet. Med.* 83, 627.
 BUSSON, B. (1911), *Wien. Klin. Wschr.* 24, 1492.
 BUSSON, B. und N. OGATA (1924), *Wien. Klin. Wschr.* 37, 820.
 — — (1925), *Wien. Klin. Wschr.* 38, 219.

 CALVARY, M. (1911), *Münch. med. Wschr.* 670.
 CAMPBELL, B. (1948), *Science* 108, 478.
 CAMPBELL, D. H. and G. E. MC. CASLAND (1944), *J. Immunol.* 49, 315.
 CAMPBELL, D. H. and P. A. NICOLL (1940), *J. Immunol.* 39, 103.
 CANNON, P. R. and C. E. MARSHALL (1941), *J. Immunol.* 40, 27.
 CANNON, P. R., T. E. WALCH and C. E. MARSHALL (1941), *Americ. J. Path.*
 17, 777.
 CARR, F. R., W. R. LYONS and O. B. WILLIAMS (1928), *J. Immunol.* 15, 355.
 CARR, F. R. and O. B. WILLIAMS (1928), *J. Immunol.* 15, 13.
 CAULFIELD, A. H. W., M. H. BROWN and E. T. WATERS (1936), *J. Allergy* 7,
 451.
 CAULFIELD, A. H. W., M. H. BROWN and E. T. WATERS (1937), *J. Lab. a.*
Clin. Med. 22, 657.
 CHASE, M. W. (1947), *J. exp. Med.* 86, 489.
 — (1948), *The allergic state, in bacterial and mycotic infections of man.*
Philadelphia, S. 110—153.
 CHESTER, K. S. (1936), *Phytopathology* 26, 715.
 — (1937), *Quaterl. Rev. Biology* 12, 19, 165, 294.
 CHRISTENSEN, L. R. and C. M. MACLEOD (1945), *J. gen. Phys.* 28, 559.
 CIONINI, A. (1927), *Pathologica* 19, 478.
 — (1928), *Boll. Istituto sierot. Milanes.* 7, 519.
 CLARK, E. (1938), *J. Amer. med. Assoc.* 110, 1098.
 CLARK, E. and B. I. KAPLAN (1937), *Arch. Pathol.* 24, 458.

- COCA, A. F. (1919), *J. Immunol.* 4, 223.
— (1920), *Hipersensitiveness in Tices practice of medicine*, New York.
— (1920), *J. Immunol.* 5, 363.
— (1922), *J. Immunol.* 7, 193.
— (1943), *Am. Allergy* 1, 120.
— (1945), *Familial non-reaginic food allergy*, Sec. Ed., Springfield.
COCA, A. F., O. DEIBERT and E. F. MENDER (1922), *J. Immunol.* 7, 201.
COCA, A. F. and R. A. COOKE (1923), *J. Immunol.* 8, 163.
COCA, A. F. and M. KOSAKAI (1920), *J. Immunol.* 5, 297.
CODE, C. F. (1937), *J. Physiol.* 90, 349.
— (1937), *J. Physiol.* 89, 257.
— (1938), *Americ. J. Physiol.* 123, 40.
— (1939), *Americ. J. Physiol.* 127, 78.
CODE, C. F. and H. R. HESTER (1939), *Am. J. Physiol.* 127, 71.
COFFIN, G. S. and E. A. KABAT (1946), *J. Immunol.* 52, 201.
COGHILL, R. D., N. FELL, M. CREIGHTON and G. BROWN (1940), *J. Immunol.* 39, 207.
COHEN, H. R. and M. M. MOSKO (1943), *J. Immunol.* 46, 59.
COHEN, M. B. and H. J. FRIEDMAN (1944), *J. Allergy* 15, 245.
COHEN, M. B. and B. H. WOODRUFF (1937), *J. Allergy* 8, 437.
COLDWELL, C. A. and G. P. YOUNG (1941), *J. infect. diseases* 68, 226.
COOKE, R. A. (1922), *J. Immunol.* 7, 119.
— (1947), *Allergy in theory and practice*, Philadelphia.
COOKE, R. A., J. H. BERNARD, S. HERALD and A. STULL (1935), *J. exp. Med.* 62, 733.
COOKE, R. A., S. F. HAMPTON, W. B. SHERMAN and A. STULL (1940), *J. Am. med. Assoc.* 114, 1854.
COOKE, R. A., M. H. LOVELESS and A. STULL (1937), *J. exp. Med.* 66, 689.
COOKE, R. A. and A. VAN DER SCHEER jr. (1916), *J. Immunol.* 1, 201.
COOKE, R. A. and W. C. SPAIN (1929), *J. Immunol.* 17, 295.
COULSON, E. J. and J. H. SPIES (1943), *J. Immunol.* 46, 377.
COURTRIGHT, L. J., S. R. HURWITZ and A. B. COURTRIGHT (1942), *J. Allergy* 13, 271.
CRIEF, L. H. (1931), *Arch. intern. med.* 48, 1098.
CRIEF, L. H. and TH. H. AARON (1948), *J. Allergy* 19, 295.
CULBERTSON, J. F. (1935), *J. Immunol.* 29, 29.
CUNNINGHAM, A. A. (1940), *Brit. med. J.* 522.
DAINOW, J. (1945), *Dermatologica* 91, 107.
DALE, H. H. (1912/1913), *J. Pharm. a. exp. Therap.* 4, 517.
— (1912/1913), *J. Pharm. a. exp. Therap.* 4, 167.
— (1920), *Brit. J. exp. Path.* 1, 103.
— (1929), *Lancet* 1285.
DALE, H. H. and C. H. KELLAWAY (1921), *J. of Physiol.* 54, 143.
DALE, H. H. and P. P. LAIDLAW (1910/1911), *J. of Physiol.* 41, 318.
— (1912), *J. Pharm. a. exp. Therap.* 4, 75.
— (1918), *J. Physiol.* 52, 351.
— (1919), *J. Physiol.* 52, 355.
DALE, H. H. and A. N. RICHARDS (1918/1919), *J. Physiol.* 52, 110.

- DALY, L., S. PENT and H. SCHILD (1935), *Quart. J. exp. Physiol.* 25, 32.
- DANIELOPOLU, D. (1943), *Klin. Wschr.* 22, 740.
- (1943), *Dtsch. med. Wschr.* 599.
- (1943), *C. r. Soc. Biol. Paris* 137, 299.
- (1943), *Paraphylaxie et choc paraphylactique*. Masson, Paris.
- (1946), *Phylaxie-paraphylaxie et maladie spécifique*. Masson, Paris.
- (1948), *Schweiz. med. Wschr.* 567.
- DANNENBERG, H. (1927), *Inaug. Dissert.*, Berlin.
- DEAN, H. R. and R. A. WEBB (1924), *J. Path. a. Bact.* 27, 51.
- DEAN, H. R., R. WILLIAMSON and G. L. TAYLOR (1936), *J. of Hyg. (Brit.)* 36, 570.
- DENECKE, G. (1914), *Z. Immunschg.* 20, 501.
- DIENES, L. (1931), *J. Immunol.* 20, 221.
- (1931), *J. Immunol.* 20, 333.
- DOERR, R. (1908), *Wien. Klin. Wschr.* 21, 415.
- (1909), *Die Anaphylaxie. Handb. d. Technik und Meth. d. Immunschg.* 2, 856.
- (1910), *Zentralbl. f. Bakt., I Referate* 47, Beiheft, 12.
- (1910), *Z. f. Immunschg., Referate* 2, 49.
- (1912), *Wien. Klin. Wschr.* 25, Nr. 9, S. 331.
- (1913), *Dtsch. med. Wschr.* Nr. 24, S. 1149.
- (1913), *Hdb. d. path. Microorg.*, 2. Aufl., 2. Bd., 2. Hälfte, S. 986.
- (1921), *Schweiz. med. Wschr.* 2, 937.
- (1922), *Weichardts Erg.* 5, 138.
- (1924), *Naturwissenschaften* 12, Heft 47.
- (1926), *Arch. f. Dermat.* 150, 509.
- (1926), *Verh. Dtsch. dermat. Ges., Arch. f. Dermatol.* 151, 3.
- (1929 a), *Allergie und Anaphylaxie. Handb. d. path. Microorg.*, 3. Aufl., Bd. 1, 759—1008.
- (1929 b), *Allergische Phänomene. Bethes Handb. d. norm. u. path. Phys.* 13, 650.
- (1933), *Relazioni, Convegno "Volta", XI. Rom.*
- (1936), *Z. Hyg.* 118, 623.
- (1938), *Die Entwicklung der Virusfsg. und ihre Problematik. Hdb. d. Virusfsg.*, 1. Hälfte, S. 1—125.
- (1941), *Schweiz. med. Wschr.* 71, 87.
- (1944), *Die Idiosynkrasien als allergische Krankheiten. Hdb. d. inner. Med. (Bergmann und R. Stähelin)* VI, 2, 341.
- (1946 a), *Helvetica medica acta* 13, 473.
- (1946 b), *Ann. of allergy* 4, 339.
- (1947), *Die Antikörper. Erste Hälfte. Wien, Springer.*
- (1948), *Die Antigene. Wien, Springer.*
- (1949), *Die Antikörper. Zweite Hälfte. Wien, Springer.*
- DOERR, R. und W. BERGER (1922), *Z. Hyg.* 96, 191, 258.
- — (1922), *Biochem. Z.* 131, 13.
- — (1922), *Z. Hyg.* 96, 191.
- — (1922), *Klin. Wschr.* 1, 949.
- — (1921), *Bioch. Z.* 123, 144.
- DOERR, R. und L. BLEYER (1926), *Z. Hyg.* 106, 371.

- DOERR, R. und C. HALLAUER (1926), *Z. Immunforsch.* 47, 363.
DOERR, R. und J. MOLDOVAN (1910), *Z. Immunforsch.* 7, 223.
— (1910), *Z. Immunforsch.* 5, 125.
— (1910), *Z. Immunforsch.* 5, 161.
DOERR, R. und R. PICK (1912), *Centralbl. Bakt., I. Orig.* 62, 146.
DOERR und H. RAUBITSCHER (1908), *Berl. Klin. Wschr.* Nr. 33.
DOERR, R. und V. K. RUSS (1909 a), *Z. Immunforsch.* 2, 109.
— (1909 b), *Z. Immunforsch.* 3, 181.
— (1909 c), *Z. Immunforsch.* 3, 706.
— (1911), *Centralbl. f. Bakt., I. Orig.* 59, 73.
— (1912), *Centralbl. f. Bakt., I. Orig.* 63, 243.
DOERR, R. und S. SEIDENBERG (1930), *Z. Immunforsch.* 69, 169.
— (1931), *Z. Immunforsch.* 71, 242.
DOERR, R. und F. WEINFURTER (1912), *Centralbl. f. Bakt., I. Orig.* 63, 401.
— (1912), *Centralbl. f. Bakt., I. Orig.* 67, 92.
DOMAGK (1924), *Virch. Arch.* 253, 594.
DOUSSAIN, CH, C. r. Soc. Biol. Paris, 88, 154.
DOWNS, C. M. (1928), *J. Immunol.* 15, 77.
DRAGSTEDT, C. A. (1939), *Ann. int. Med.* 13, 248.
— (1941), *Anaphylaxis. Physiol. Rev. (Am.)* 21, 563.
— (1943), *J. Immunol.* 47, 505.
— (1945), *J. Allergy* 15, 69.
DRAGSTEDT, C. A. and E. GEDAUER-FUELLNEGG (1932), *Am. J. Physiol.* 102, 512, 520.
DRAGSTEDT, C. A. and F. B. MEAD (1936), *J. Immunol.* 30, 319.
DRAGSTEDT, C. A., M. RAMÍREZ DE ARELLANO and A. H. LAWTON (1940), *Science* 91, 617.
DRAGSTEDT, C. A., M. RAMÍREZ DE ARELLANO, A. H. LAWTON and G. P. YOUNG (1940), *J. Immunol.* 39, 537.
DRAGSTEDT, C. A. and M. ROCHA E SILVA (1941), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 47, 420.
DRAGSTEDT, C. A., J. A. WELLS and M. ROCHA E SILVA (1942), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 51, 191.
DREYER, N. B. (1946), *Arch. intern. de pharmac. et therap.* 72, 440.
DREYER, N. B. and J. W. KING (1948), *J. Immunol.* 60, 277.
DRINKER, C. K. and J. BRONFENBRENNER (1924), *J. Immunol.* 9, 387.
DUNGERN, E. VON (1903), *Die Antikörper.* Jena.
DWOILAZKAYA-BARYSCHEWA, K. M. (1934), *Z. Immunforsch.* 83, 31.
EAGLE, H. (1938), *J. exp. Med.* 67, 495.
ERERTH, M. K. (1927), *Z. Immunforsch.* 51, 79.
EDLBACHER, S., P. JUCKER und H. BAUR (1937), *Z. phys. Chem.* 247, 63.
EDMUNDS Ch. W. (1914), *Z. Immunforsch.* 22, 181.
EDS, DE F. (1926), *J. Pharmakol.* 28, 451.
EGGSTEN, A. A. (1921), *J. Lab. a. Clin. Med.* 6, 481, 555.
EHMER, TH. und J. HAMMERSCHMIDT (1928), *Klin. Wschr.* 7, 931.
ELIAS, H. and T. H. MCGAVACK (1946), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 61, 133.
ELMORE, E. (1928), *J. Immunol.* 15, 33.
ERIKSSON QUENSEL J.-B. and THE SVEDBERG (1936), *Biol. Bull.*, 71, 498.
EVENTOVA, R. (1947), *Pedriatria* 42 (russisch).

- FALLS, F. H. (1918), *J. infect. diseases*, 22, 63.
- FARBER, S., A. POPE and E. LANDSTEINER jr. (1944), *Arch. Path.* 37, 275.
- FARMER, L. (1937), *J. Immunol.* 32, 195.
- (1939), *J. Immunol.* 36, 37.
- FEINBERG, S. M. (1946), *J. Am. med. Assoc.* 132, 702.
- FEINBERG, S. M., BENGT NOREN and R. H. FEINBERG (1948), *J. Allergy* 19, 90.
- FEINSTONE, W. H., R. D. W. WILLIAMS and B. RUBIN (1946), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 63, 158.
- FEJES, K. und Z. TEVELI (1941), *Monatsschr. f. Kinderheilk.* 86, 238.
- FELDBERG, W. (1940), *J. Phys.* 99, 104.
- (1941), *Amer. Rev. Physiol.* 3, 671.
- FELDBERG, W., H. F. HOLDEN and C. H. KELLAWAY (1938), *J. Phys.* 94, 232.
- FELDBERG, W. and C. H. KELLAWAY (1938), *J. Phys.* 94, 187.
- FELL, N., G. RODNEY and D. E. MARSHALL (1943), *J. Immunol.* 47, 237.
- FENYVESSY, VON B. und J. FREUND (1914), *Z. Immunforsch.* 22, 59.
- FIDLAR, E. and E. T. WATERS (1946), *J. Immunol.* 52, 315.
- FINLAND, M. and E. C. CURNEN (1938), *Science* 87, 417.
- FINLEY, K. H. (1934), *J. Immunol.* 27, 169.
- FISCHEL, E. E. and E. A. KARAT (1947), *J. Immunol.* 55, 537.
- FISCHER, G. (1924), *Z. Hyg.* 103, 659.
- FISH, R. T., W. S. SMALL and A. G. FORD (1944), *J. Allergy* 15, 14.
- FLASHMAN, D. H. (1926), *J. infect. diseases* 38, 461.
- FLEISHER, M. S. and C. M. WILHELMY (1927), *Z. Immunforsch.* 51, 115, 126.
- FLEXNER, S. (1908), cit. nach P. A. LEWIS, *J. exp. Med.* 10, 1.
- FOLLENSBY, E. M. and S. B. HOOKER (1944), *J. Immunol.* 49, 353.
- (1947), *J. Immunol.* 55, 205.
- FORSSMAN, J. (1920), *Bioch. Z.* 110, 164.
- (1920), *Bioch. Z.* 110, 133.
- FORSSMAN, J. und J. FEX (1914), *Bioch. Z.* 66, 808.
- FOX, T. T. and C. R. MESSELOFF (1942), *New York State J. Med.* 42, 152.
- FRANCIONI, C. (1909), *Riforma medic.* 25, 1016.
- FRENK, D. E. (1946), *J. Immunol.* 52, 59.
- (1947), *Ann. Allergy* 5, 156.
- FREEMAN, J. (1933), *Lancet* I, 573.
- FREUND, H. (1920), *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 88, 39.
- FREUND, J. (1929), *J. Immunol.* 16, 515.
- (1930), *J. Immunol.* 18, 315.
- FREUND, J. and H. J. HENDERSON (1930), *J. Immunol.* 18, 325.
- FREUND, J., K. J. THOMSON, H. B. HOUGH, H. E. SOMMER and T. M. PISANI (1948), *J. Immunol.* 60, 383.
- FREUND, J. and C. E. WHITNEY (1928), *J. Immunol.* 15, 369.
- (1929), *J. Immunol.* 16, 109.
- FRIEDBERGER, E. (1911), *Z. Immunforsch.* 11, 389.
- (1924), *Z. Immunforsch.* 39, 395.
- FRIEDBERGER, E. und O. HARTOCH (1909), *Z. Immunforsch.* 3, 581.
- FRIEDBERGER, E. und S. HJELT (1924), *Z. Immunforsch.* 39, 395.
- FRIEDBERGER, E. und S. MITA (1911), *Z. Immunforsch.* 10, 362.
- (1911), *Dtsch. med. Wschr.*
- (1912), *Dtsch. med. Wschr.* 38, 204.

- FRIEDBERGER, E. und S. SEIDENBERG (1925), *Klin. Wschr.*, 1823.
— — (1927), *Z. Immunforsch.* 51, 276.
FRIEDBERGER, E. und H. SIMMEL (1913), *Z. Immunforsch.* 19, 460.
FRIEDBERGER, E., Z. SZYMANOWSKI, T. KUMAGAI und A. LURRA (1913),
Z. Immunforsch. 14, 371.
FRIEDE, K. A. und M. K. EBERT (1927), *Z. Immunforsch.* 49, 329.
FRIEDMANN, U. (1907), *Münch. med. Wschr.* 2414.
— (1909), *Z. Immunforsch.* 2, 591.
FRIEDLÄNDER, S., S. M. FEINBERG und A. R. FEINBERG (1946), *Proc. Soc.*
exp. Biol. a. Med. 62, 65.
FRIEDLI, H. (1925), *Z. Hyg.* 104, 233.
FRIEDLI, H. und H. HOMMA (1925), *Z. Hyg.* 104, 67.
FRIEDRICH-FREKSA, H., G. MELCHERS und G. SCHRAMM (1946), *Biolog.*
Zentralbl. 65, 187.
FRÖHLICH, A. (1914), *Z. Immunforsch.* 20, 276.
- GAHRINGER, J. E. (1926), *J. Immunol.* 12, 477.
GARVER, W. P. (1939), *J. Allergy* 11, 32.
GATEWOOD, W. E. and C. W. BALDRIDGE (1927), *J. Am. med. Assoc.* 88, 1068.
GAW, Z. H. (1947), *Arch. f. Virusforsch.* 3, 347.
GAY, F. B. und Mitarb. (1935), *Agents of disease and host resistance*, Springfield.
GAY, F. P. and E. E. SOUTHARD (1907) *J. Med. Res.* 11, 143.
GELFAND, H. H. and D. E. FRANK (1944), *J. Allergy* 15, 332.
GELL, P. G. H., C. R. HARRINGTON and R. P. RIVERS (1946), *Brit. J. exp.*
Path. 27, 267.
GENES, S. und Z. DINERSTEIN (1927), *Z. ges. exp. Med.* 58, 629.
GERBER, J. E. and M. GROSS (1944), *J. Immunol.* 48, 103.
GERLACH, F. (1922), *Z. Immunforsch.* 34, 75.
GERLACH, W. (1928), *Krankheitsforsch.* 6, 279.
— (1925), *Verhdlg. Dtsch. Path. Ges.* 272.
GERLACH, W. und W. FINKELDEY (1927), *Krankheitsforsch.* 4, 29.
— — (1928), *Krankheitsforsch.* 6, 131.
GERLACH, W. und W. HAASE (1928), *Krankheitsforsch.* 6, 143.
GILLETTE, H. F. (1908), *J. Am. med. Assoc.* 50, 40.
— (1909), *New York State J. Med.* 9, 373.
GIRARD, et E. PEYRE (1926), *C. r. Soc. Biol. Paris* 95, 179, 181.
— — (1926), *C. r. Acad. Scienc. Paris* 183, 84.
GOODNER, K. and F. L. HORSFALL jr. (1935), *J. exp. Med.* 62, 359.
GOTZL, F. R. and C. A. DRAGSTEDT (1942), *J. Pharm. a. exp. Ther.* 74, 33.
GOUGEROT, H. and F. BLUM (1938), *Arch. dermat.-syph. St. Louis* 10, 67.
GRANA, A. (1946), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 61, 192.
GREENBAUM, S. S. (1940), *J. Am. med. Assoc.* 115, 847.
GRÉGOIRE, CH. (1946), *Arch. intern. Pharmacol. et Thé.* 72, 76.
GROVE, E. A. (1932), *J. Immunol.* 23, 125.
— (1932), *J. Immunol.* 23, 147.
— (1932), *J. Immunol.* 23, 139.
— (1932), *J. Immunol.* 23, 101.

- GRYSEZ, V. et DUFOICH (1912), Bull. Hôp. de Paris 33, 374.
 GUGGENHEIM, M. und W. LÖFFLER (1916), Bioch. Z. 72, 303.
- HAJOS, K. und L. NEMETH (1925), Z. ges. exp. Med. 45, 513.
 HALPERN, B. N. (1942), Arch. intern. Pharm. et Therap. 63, 389.
 HANZLIK, P. J., E. M. BUTT and A. B. STOCKTON (1927), J. Immunol. 13, 409.
 HANZLIK, P. J. and H. T. KASSNER (1920), J. pharm. a. exp. therap. 14, 379, 425, 499.
 HANZLIK, P. J. and A. B. STOCKTON (1926), Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 22, 724.
 — (1927a), J. Immunol. 13, 395.
 HARTOCH, O. und N. SIRENSKIJ (1912), Z. Immunforsch. 12, 85.
 HAUROWITZ, P. and P. SCHWERIN (1943), J. Immunol. 47, 111.
 HARLEY, D. (1937), J. Path. a. Bact. 49, 589.
 HARTLEY, G. jr. (1942), J. Immunol. 43, 297.
 HEGLER, C. (1923), Klin. Wschr. 2, 698.
 HEIDELBERGER, M., E. A. KARAT and D. L. SHRIVASTAVA (1937), J. exp. Med. 65, 487.
 HEIDELBERGER, M. and F. E. KENDALL (1935), J. exp. Med. 62, 697.
 HEIDELBERGER, M., F. E. KENDALL and C. M. SOO HOO (1933), J. exp. Med. 58, 137.
 HEIDELBERGER, M., R. H. P. SIA and F. E. KENDALL (1930), J. exp. Med. 52, 477.
 HEIDELBERGER, M., H. P. TREFFERS and M. MAYER (1940), J. exp. Med. 71, 271.
 HEIDELBERGER, TREFFERS, SCHÖNHEIMER, RATNER and RITTENBERG (1942), J. biol. Chem. 144, 555.
 HEINBECKER, P. (1928), J. Immunol. 15, 365.
 HEMPL, H. (1917), J. Immunol. 2, 141.
 HENRY, J. P. (1942), J. exp. Med. 76, 451.
 HÉRICOURT, J. et CH. RICHTER (1898), C. r. Soc. Biol. Paris 137.
 HEYMANS, C. et J. DALSACE (1927), C. r. Soc. Biol. Paris 97, 741.
 HILL, H. W. (1942), J. Allergy 13, 366.
 HOCHWALD, A. and F. M. RACKEMANN (1946a), J. Immunol. 53, 191.
 — (1946b), J. Immunol. 53, 355.
 HOEFER, P. und A. KOHLRAUSCH (1922), Klin. Wschr. 1, 1893.
 HOLDER, H. G. and W. E. DIEFENBACH (1932), Californ. and West. Med. 37, 387.
 HOLFORD, F. E. (1930), J. Immunol. 19, 177.
 HOLOBUT, N. (1939), J. Immunol. 37, 113.
 HOOKER, S. B. (1924), J. Immunol. 9, 7.
 HORSFALL, F. L. jr. and K. GOODNER (1935), J. exp. Med. 62, 485.
 HORTON, B. T. and G. E. BROWN (1932), Proc. Staff Meet., Mayo Clinic. 7, 367.
 — (1929), Amer. J. Med. Science. 178, 191.
 HORTON, B. T., G. E. BROWN and G. M. ROTH (1936), J. Am. med. Assoc. 107, 1863.
 HOUSSAY, B.-A. et A. SORDELLI (1923), C. r. Soc. Biol. Paris 88, 354.
 HOWARD, J., S. P. LUCTA, M. H. HUNT and B. C. McIVOR (1947), Am. J. Obst. a. Genet. 53, 569.

- HUBER, L. and K. KOESSLER (1922), *Arch. int. Med.* 30, 689.
HURWITZ, S. H. and A. L. WESSELS (1931), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 29, 122.
HUTINEL, V. (1910), *Presse médic.* 18, 497.
HYDE, R. R. (1926), *J. Immunol.* 12, 309.
HYDE, R. R. and E. J. PARSONO (1926), *J. Immunol.* 12, 321.
INSLEY, S. W. (1930), *J. Am. med. Assoc.* 94, 765.
IRISH, H. E. and E. C. REYNOLDS (1933), *J. Am. med. Assoc.* 100, 490.
ISHIOKA, S. (1924), *Dtsch. Arch. f. Klin. Md.* 40, 63.
IWANOFF (1927), *Z. Hyg.* 107, 781.
JACKSON, C. (1938), *J. Immunol.* 28, 225.
JACQUES, C. B., A. F. CHARLES and C. H. BEST (1938), *Acta med. scand.* Suppl. 90, S. 190.
JACQUES, L. B. and E. T. WATERS (1940), *Am. J. Physiol.* 129, 389.
— (1941), *Am. J. Physiol.* 99, 454.
JADASSOHN, W., H. E. FIERZ und H. VOLLENWEIDER (1943), *Schweiz. med. Wschr.* 73, 122.
JADASSOHN, W., F. SCHAAF and G. WOHLER (1937), 32, 203.
JONES, F. S. (1927), *J. exp. Med.* 46, 291.
JORDAN (1911), *Anatomic. record* 5, 457.
KABAT, E. A. (1939), *J. exp. Med.* 69, 103.
— (1947), *Am. J. Med. Assoc.* 535.
— (1943), *Immunochemistry of proteins*. *J. Immunol.* 47, 513.
KABAT, E. A. and M. H. BOLDT (1944), *J. Immunol.* 48, 181.
KABAT, E. A., G. S. COFFIN and D. J. SMITH (1947), *J. Immunol.* 56, 377.
KABAT, E. A. and H. LANDOW (1942), *J. Immunol.* 44, 69.
KALK, H. (1929), *Klin. Wschr.* 8, 64.
KALLOS, P. und L. KALLOS-DEFFNER (1942), *Schweiz. Z. Path. u. Ther.* 5, 97.
— (1937), *Erg. d. Hyg.* 19, 198.
KALLOS, P. und W. PAGEL (1937), *Acta med. Scand.* 91, 292.
KARADY, S. (1939), *J. Immunol.* 37, 457.
— (1941), *J. Immunol.* 41, 1.
KARADY, S. and J. L. BROWNE (1939), *J. Immunol.* 37, 463.
KARADY, S., H. SELYE and J. L. BROWNE (1938), *J. Immunol.* 35, 335.
KARELITZ, S. and A. GLORIG (1943), *J. Immunol.* 47, 121.
KARELITZ, S. and S. S. STEMPIEN (1942), *J. Immunol.* 44, 271.
KARFKA, J. (1929), *Am. J. Hyg.* 10, 261.
KARSNER, H. T. (1928), 'Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Nesser Knowledge of Bact. a. Immunol. ed. by Jordan and Falk, Chicago Press.
KARSNER, H. T. and E. E. ECKER (1924), *J. infect. diseases* 34, 636.
KASS, E. H., M. SCHERAGO and R. H. WERNER (1942), *J. Immunol.* 45, 87.
KATZ, G. (1940), *Science* 91, 221.
— (1940), *Science*, 91, 2357.
— (1941), *J. Pharm. a. exp. Ther.* 72, 22.
— (1942), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 49, 272.
KATZ, G. and S. COHEN (1941), *J. Am. med. Assoc.* 117, 1782.
KAZAI, L. A., R. J. DE FALCO and L. E. ARNOW (1946), *J. Immunol.* 54, 245.

- KEIL, H. and L. S. VAN DYCK (1944), *Arch. Dermat. a. Syph.* 50, 39.
- KELLAWAY, C. H. (1930), *Brit. J. exp. Path.* 11, 73.
- KELLAWAY, C. H. and J. C. COWELL (1922), *Brit. exp. Path.* 3, 268.
- (1923), *Brit. J. exp. Path.* 4, 255.
- KELLAWAY, C. H. and E. R. TRETHERICK (1940), *Quart. J. Exp. Phys.* 30, 121.
- KELLET, C. E. (1935/1936), *J. Path. a. Bact.* 41, 479; 43, 503.
- KEMPF, A. H. and S. M. FEINBERG (1948), *J. Allergy* 19, 247.
- KENDALL, A. J. and PH. L. VARNEY (1927), *J. inf. diseases* 41, 156.
- (1927 a), *J. inf. diseases* 41, 143.
- KENDALL, A. J. and F. O. SHUMATE (1930), *J. infect. diseases* 47, 267.
- KENTON, H. B. (1941), *J. inf. diseases* 69, 238.
- KÉPINOW et LANZENBERG (1922), *C. r. Soc. Biol. Paris* 86, 906; 87, 409, 494.
- KINCURA, F. (1947), Thesis, Washington University.
- KINSELL, L. W., L. M. KOPELOFF, R. L. ZWENER and N. KOPELOFF (1940), *J. Immunol.* 42, 35.
- KLECZKOWSKI, A. (1941), *Brit. J. exp. Path.* 22, 188.
- (1941), *Brit. J. exp. Path.* 22, 192.
- (1945), *Brit. J. exp. Path.* 26, 33.
- KLINE, B. S., M. B. COHEN and J. A. RUDOLPH (1932), *J. Allergy* 3, 531.
- KLINGE, F. (1933), *Der Rheumatismus*. Berlin, Springer.
- KLOPSTOCK, A. und G. E. SELTER (1927), *Zentralbl. f. Bakt., I. Orig.* 104, 140.
- KOEHLER, O. und G. HEILMANN (1924), *Zentralbl. f. Bakt., I. Orig.* 91, 112.
- KOHN, J. L., E. J. MCCARBE and J. BREHM (1938), *Am. J. Dis. Child.* 55, 1018.
- KOJIS, F. L. (1942), *Am. J. Dis. Child.* 64, 93, 313.
- KÖNIGSFELD, H. (1925), *Z. ges. exp. Med.* 44, 723.
- KÖNIGSFELD, H. und E. OPPENHEIMER (1922), *Klin. Wöchr.* 1, 849.
- KONSTANTOFF (1912), *C. r. Soc. Biol. Paris* 72, 263.
- KOPACZEWSKI (1920), *Ann. de med.* 8, 291.
- (1921), *C. r. Acad. Scienc., Paris* 172, 1386.
- KOPACZEWSKI, W. et A. H. ROFFO (1920), *C. r. Soc. Biol. Paris* 83, 837.
- KOPACZEWSKI, W., A. H. ROFFO et L. H. ROFFO (1920), *C. r. Acad. Scienc. Paris* 170, 1409.
- KOPELOFF, N., L. M. DAVIDOFF and L. M. KOPELOFF (1936), *J. Immunol.* 30, 477.
- KOPELOFF, L. M. and N. KOPELOFF (1939 a), *J. Immunol.* 36, 101.
- (1939 b), *J. Immunol.* 36, 83.
- KRAUS, R. und R. DOERR (1908), *Wien. Klin. Wöchr.* 21, Nr. 28.
- KRAUS, R., R. DOERR und SOHMA (1908), *Wien. Klin. Wöchr.* 21, Nr. 30.
- KRAUS, R. und R. VOLK (1909), *Z. Immunföschg.* 3, 299.
- KREHL, L. (1913), *Verhdlg. des 30. Dtsch. Kongresses f. inn. Med. Wiesbaden*.
- KREHL, L. und M. MATTHES (1895), *Arch. exp. Path. u. Pharm.* 36, 437.
- KRITCHEWSKY, J. L. and O. G. BIRGER (1924), *J. Immunol.* 9, 339.
- KRITCHEWSKY, J. L. und E. HERONIMUS (1928), *Z. Immunföschg.* 58, 497.
- KULKA, A. M. (1942), *J. Immunol.* 43, 273.
- (1943), *J. Immunol.* 46, 235.
- KULKA, A. M. and D. HIRSCH (1945), *J. Immunol.* 50, 127.
- KUNITZ, M. and J. H. NORTHROP (1936), *J. gen. Phys.* 19, 991.
- KUSCHMARJEW, M. A. (1930), *Z. Immunföschg.* 9, 67.

- KUTTNER, A. and B. RATNER (1923), *Am. J. Dis. Child.* 25, 413.
KYES, PR. and E. R. STRAUSSER (1926), *J. Immunol.* 12, 419.
- LAMSON, R. W. (1924), *J. Am. med. Assoc.* 82, 1091.
— (1929), *J. Am. med. Assoc.* 93, 1775.
- LANDSTEINER, K. (1924), *J. exp. Med.* 39, 631.
— (1936), *New England. J. of Med.* 215, 1199.
- LANDSTEINER, K. and M. W. CHASE (1933), *Proc. exp. Biol. a. Med.* 30, 1413.
— — (1936), *J. exp. Med.* 63, 813.
— — (1937), *J. exp. Med.* 66, 337.
— — (1939), *J. exp. Med.* 69, 767.
— — (1940), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 44, 559.
— — (1940), *J. exp. Med.* 71, 237.
— — (1941), *J. exp. Med.* 73, 431.
— — (1942), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 49, 688.
- LANDSTEINER, K. and P. LEVINE (1930), *J. exp. Med.* 52, 347.
- LANDSTEINER, K. and J. VAN DER SCHEER (1931), *J. exp. Med.* 54, 295.
— — (1931), *Prac. Soc. exp. Biol. a. Med.* 28, 983.
— — (1933), *J. exp. Med.* 57, 633.
— — (1938), *J. exp. Med.* 67, 79.
- LARSON, W. P. and E. T. BELL (1919), *J. inf. diseases.* 24, 185.
- LARSON, P., A. V. R. HAIGH, H. L. ALEXANDER and R. PADDOCK (1923),
J. Immunol. 8, 409.
- LAWRENCE, H. SHERWOOD and A. M. PAPPENHEIMER jr. (1948), *Am. J. Hygiene* 47, 226.
- LECEUWEN, VAN, W. S. und W. KREMER (1927), *Z. Immunschg.* 50, 462.
- LESNÉ et DREYFUS (1911), *C. r. Soc. Biol. Paris* 71, 153.
- LEVADITI, C. (1908), *Weichardts Jahresber.* 3, 8.
- LEVINE, PH. (1926), *J. Immunol.* 11, 283.
- LEVINE, P. and A. F. COCA (1926), *J. Immunol.* 11, 449.
— — (1926), *J. Immunol.* 11, 411.
— — (1926), *J. Immunol.* 11, 435.
- LEWIS, J. H. (1919), *J. Am. med. Assoc.* 72, 329.
— (1921), *J. Am. med. Assoc.* 76, 1342.
— (1928), *Z. Hyg.* 108, 336.
— (1932), *J. infect. diseases.* 51, 519.
- LEWIS, P. A. (1908), *J. exp. Med.* 10, 1.
- LEWIS, P. A. and D. LOOMIS (1923), *J. exp. Med.* 41, 327.
- LEWIS, T. (1927), *The blood vessels of the human skin and their responses.*
London.
- LOEB, L. (1917), *J. Immunol.* 2, 557.
- LÖFSTRÖM, G. (1942), *Acta med. scand. Suppl.* 141, 1.
— (1944), *Brit. med. J. exp. Path.* 25, 21.
- LÖW, E. R. and M. E. KAISER (1945), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 58, 235.
- LÖW, E. R., M. E. KAISER and V. MOORE (1945), *J. Pharm. a. exp. Ther.* 83, 120.
- LOEWI, O. und H. MEYER (1908), *Arch. exp. Path. u. Pharm. Suppl.* 355.
- LONGCOPE, W. T. (1913), *J. exp. Med.* 18, 678.
— (1922), *J. exp. Med.* 36, 627.

- LOUSTAU, J. et A. RODRIGUEZ (1940), *Rev. de med. vét.* 26, 462.
 LOVELESS, M. H. (1940), *J. Immunol.* 38, 25.
 — (1940), *South. Med. J.* 33, 869.
 — (1941), *J. Immunol.* 41, 15.
 — (1942), *J. Immunol.* 44, 1.
 — (1943), *J. Immunol.* 47, 165.
 — (1944), *J. Allergy* 15, 311.
 LUCAS, W. P. and F. P. GAY (1909), *J. med. Res.* 20, 251.
 LUISADA (1934), *Ergebn. inn. Med.* 47, 92.
 LUMIÈRE, A. et CHEVROTIER (1920), *C. r. Acad. Scienc. Paris* 171, 741.
 LUMIÈRE, A. et H. COUTURIER (1920), *C. r. Acad. Scienc. Paris* 171, 741.
 — — (1921), *C. r. Acad. Scienc. Paris* 173, 800.
 MACFARLANE, R. G. and J. PILLING (1946), *Lancet* II, 562.
 MACKENZIE, G. M. (1921), *J. Amer. med. Assoc.* 76, 1563.
 MAKAROWA, J. und H. ZEISS (1926), *Z. Immunschg.* 47, 110.
 MADDEN, J. F. (1944), *Arch. Derm. a. Syph.* 49, 197.
 MAGENDI, cit. nach. J. MORGENROTH, Ehrlichs gesammelte Abhandlgn. zur Immunitätsforsch. (1904).
 MAJOUR, C. L. H. (1947), *J. biol. Chem.* 169, 583.
 MAKAI, E. (1922), *Dtsch. med. Wschr.* 257.
 MALKIEL, S. (1947), *J. Immunol.* 57, 55.
 MANTEUFEL, P. und R. PREUNER (1933), *Z. f. Immunschg.* 80, 65.
 MANWARING, W. H. (1910), *Z. Immunschg.* 8, 1.
 — (1926), *J. Immunol.* 12, 177.
 — (1928), The technique of experimentation in anaphylaxis. In *Newer Knowledge of bacteriol. and immunology*, Univ. Press. Chicago, S. 992.
 MANWARING, W. H. BEATTIE and MCBRIDE (1923), *J. Am. med. Ass.* 80, 1437.
 MANWARING, W. H. and W. H. BOYD (1923), *J. Immunol.* 8, 131.
 MANWARING, W. H., R. C. CHILCOTE and S. BRILL (1922), *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 20, 184.
 MANWARING, W. H., M. S. CLARK and R. C. CHILCOTE (1923), *J. Immunol.* 8, 191.
 MANWARING, W. H., R. C. CHILCOTE and V. M. HOSEPIAN (1923), *J. Immunol.* 8, 233.
 MANWARING, W. H. and H. E. CROWE (1917), *J. Immunol.* 2, 517.
 MANWARING, W. H., W. O. FRENCH and S. BRILL (1923), *J. Immunol.* 8, 211.
 MANWARING, W. H., V. M. HOSEPIAN, J. R. ENRIGHT and D. F. PORTER (1925), *J. Immunol.* 10, 567.
 MANWARING, W. H., V. M. HOSEPIAN, F. I. O. NEILL and H. M. BJNG (1925), *J. Immunol.* 10, 575.
 MANWARING, W. H. and Y. KUSAMA (1917), *J. Immunol.* 2, 137.
 MANWARING, W. H. and H. D. MARINO (1927), *J. Immunol.* 13, 69.
 MANWARING, H. D. MARINO and BEATTIE (1924), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 21, 202.
 MANWARING, H. D. MARINO, T. C. MCCLEAVE and T. H. BOONE (1927), *J. Immunol.* 13, 319.
 — — — — (1927), *J. Immunol.* 13, 357.
 MANWARING, R. E. MONACO and H. D. MARINO (1923), *J. Immunol.* 8, 217.

- MANWARING, D. L. ROEVES, M. B. MOY, P. W. SHUMAKER and R. W. WRIGHT (1927 a), *J. Immunol.* 13, 59.
— — — — — (1927 b), *J. Immunol.* 13, 63.
MANWARING, R. W. WRIGHT and P. H. SHUMAKER (1926), *J. Am. med. Assoc.* 86, 1271.
MARONEY, J. A. (1934), *New England. J. Med.* 211, 106.
MARTIN, J. et P. CROIZAT (1927 a), *C. r. Soc. Biol. Paris* 96, 1317.
— — — (1927 b), *C. r. Soc. Biol. Paris* 97, 95.
MASSINI, R. (1916), *Z. Immunforsch.* 25, 179.
— (1918), *Z. Immunforsch.* 27, 15, 213.
MATSUDA, M. (1928), *Z. Immunforsch.* 59, 319.
MATSUMOTO, K. (1927), *Scientif. Rep. Gov. Inst. Infect. dis. Tokyo* 6, 145.
MAUNSELL, K. (1943), *Lancet* I, 3.
MAUTHNER, H. (1918), *Arch. f. exp. Path., Bd. 82*, 116.
— (1923), *Wien. Arch. f. inn. Med.* 7, 251.
MAUTHNER, H. und E. P. PICK (1915), *Münch. med. Wschr.* 1141.
— — — (1922), *Biochem. Z.* 127, 72.
— — — (1929), *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 142, 271.
MAYER, R. L. (1946), *J. Allergy* 17, 153.
MAYER, R. L. and D. BROUSSEAU (1946), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 63, 187.
MAYER, R. L., D. BROUSSEAU and P. C. EISMAN (1947), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 64, 92.
McIVOR, B. C. and S. P. LUCIA (1944), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 55, 99.
MCMASTER, PH. D. and HEINZ KRUSE (1949), *J. exp. Med.* 89, 583.
MEHLMAN, J. and B. C. SEEGAL (1934), *J. Immunol.* 27, 81.
MELENEY, F. L. (1930), *Ann. Surg.* 91, 287.
MENDEL, L. B. and R. C. LEWIS (1913), *J. biol. Chem.* 16, 19, 37.
MEYER, H. (1926), *Z. Hyg.* 106, 124.
MILLOR, L. L., W. F. BAILEY, C. L. VUILE, R. E. MASTERS, G. H. TISCHKOFF and G. H. WIPPLE (1949), *J. exp. Med.* 90, 297.
MILLS, C. A. and L. SCHIFF (1926), *Amer. J. Med. Scienc.* 171, 854.
MILLBERGER, H. (1947), *Z. ges. inn. Med.* 2, 251.
MILLBERGER, H., V. v. BRAND, K. GEHRMANN und L. TAUSCHER (1949), *Zentralbl. f. Bakt., I. Orig.* 154, 167.
MILLS, M. A. and C. A. DRAGSTEDT (1936), *J. Immunol.* 31, 1.
MIRSKY, I. A. and E. D. FREIS (1944), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 57, 278.
MOEN, J. K. and H. F. SWIFT (1936), *J. exp. Med.* 64, 339, 943.
MOLDOVAN, J. (1940), *Reticulina-M.* Cluj.
MOLOMUT, N. (1939), *J. Immunol.* 37, 113.
MOM, A. M., F. NOUSSITON and R. C. LEON (1945), *Rev. argent. dermatosif.* 27, 521.
MOODY, P. A. (1940), *J. Immunol.* 39, 113.
MOORE, W. H. (1915), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 12, 175.
MOREY, J. B. and T. C. MICHIE (1930), *Proc. Staff Meetings Mayo Clinic* 5, 74.
MORGAN, ISABEL, M. (1945), *J. Immunol.* 50, 359.
MORGAN, W. T. J. and H. SCHÜTZE (1946), *Brit. J. exp. Path.* 27, 286.
MORI, A. (1910), *Biochim. e Ter. sper.* 2, 26.
MORO, E. (1910), *Ergebn. d. path. Anat. Lubarsch-Ortertag*, Jahrgang 14.

- MORRIS, M. C. (1936), *J. exp. Med.* 64, 641, 657.
 MUELLER, J. H. and P. A. MILLER (1945), *J. Immunol.* 50, 377.
- NATTAN-LARRIER et L. RICHARD (1928), *C. r. Soc. Biol. Paris* 99, 1395.
 NATTAN-LARRIER, L. LÉPINE et L. RICHARD (1928), *C. r. Soc. Biol. Paris* 99, 1224.
 NATTAN-LARRIER, L. et L. RICHARD (1929 a), *C. r. Soc. Biol. Paris* 100, 332.
 — (1929 b), *C. r. Soc. Biol. Paris* 101, 531.
 — (1929 c), *Presse méd.*, 819.
 NEILL, J. M., J. Y. SUGG and L. V. RICHARDSON (1930), *J. Immunol.* 19, 109.
 — — (1932), *J. Immunol.* 22, 131.
 NETER, E. (1947), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 65, 90.
 NEWELL, J. M., A. STERLING, M. F. OXMAN, S. S. BURDEN and L. E. KREJCI (1939), *J. Allergy* 10, 513.
 NICOLL, P. A. and D. H. CAMPBELL (1940), *J. Immunol.* 39, 89.
 NICOLLE, M. (1907), *Ann. Inst. Past. Paris* 21, 128.
 NINNI (1912), *Riforma med.*, 2. März.
 NOLF, P. et M. ADANT (1946), *Ann. intern. Pharmacodyn. et Ther.* 72, 93.
 — (1945), *Presse méd.* 617.
- OELLER (1925), *Krankheitsföschg.* 1, 28.
 OJERS, G., C. A. HOLMES and C. A. DRAGSTEDT (1941), *J. Pharm. a. exp. Ther.* 73, 33.
 OPIE, E. L. (1924), *J. Immunol.* 9, 231.
 — (1924), *J. Immunol.* 9, 247.
 — (1924), *J. Immunol.* 9, 255.
 — (1924) *J. Immunol.* 9, 259.
 — (1936), *Medicine* 15, 489.
 OPIE, E. L. and J. FURTH (1926), *J. exp. Med.* 43, 469.
 OTTO, R. (1905), *Leutholdsche Gedenkschrift* 1.
 — (1907), *Mündh. med. Wschr.* 54, 1665.
 — (1908), *Über Anaphylaxie und Serumkrankheit. Handb. d. path. Mikroorg. u. Ergbd.*, H. 2. Jena.
- Panel discussion on allergy and immunother. (1943), *J. Pediatr.* 23, 231.
 PAPPENHEIMER, A. M. jr. (1940), *J. exp. Med.* 71, 263.
 PARK, W. H. (1913), *Transact. Assoc. Am. Physicians, Philadelphia* 28, 95.
 PARKER, J. F. and F. J. PARKER jr. (1924), *J. med. Res.* 44, 263.
 PEANE, R. M. and A. B. EISENBREY (1910), *J. inf. dis.* 7, 565.
 PEDERSEN, K. O. (1945), *Ultracentrifugal studies on Serum and Serum Fractions*, Uppsala.
 PEHU, M. et P. DURAND (1919), *Lyon med.* 128, 303.
 PERRY, S. M. and M. L. DARSIE jr. (1946), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 63, 543.
 PETERSEN, W. F., R. H. JAFFÉ, S. A. LEVINSON and T. P. HUGHES (1923), *J. Immunol.* 8, 361, 377.
 PETERSEN, W. F. and S. A. LEVINSON (1923), *J. Immunol.* 8, 349.
 PFIEFFER, H. (1909), *Wien. Klin. Wschr.*, Nr. 1 und Nr. 9.
 — (1910), *Vierteljahrsschr. f. ger. Med.*, 3. Folge 39, 115.
 — (1910), *Das Problem der Eiweissanaphylaxie*. Jena.

- PFEIFFER, H. (1933), Die Arbeitsmethoden über Anaphylaxie, Handb. d. biol. Arbeitsmethoden, Abt. XIII, Teil 2/1, 2 bis 95.
- PFEIFFER, H. and S. MITA (1910), Z. Immunforsch. 6, 735.
- PHILLIPS, J. MC. I. (1922), J. Am. med. Assoc. 78, 497.
- PICK, E. P. and T. YAMANOUCI (1909), Z. Immunforsch. 3, 644.
- PILCHER, L. S. (1933), J. Immunol. 25, 11.
- PIRQUET, CL. V. (1910), Allergie. Springer, Berlin.
- PISTOCCHI (1924), Sperimentale 78, 105.
- POMEROY, B. S. (1934), Cornell. Vet. 24, 335.
- PORTIER, P. et Ch. RICHET (1912), Bull. Soc. biol. Paris, 170.
- POTTER, E. L. (1947), Rh, its relation to congenital hemolytic disease and to intragroup transfusion reactions. Chicago.
- PRATT, H. N. (1935), J. Immunol. 29, 302.
- PRÄUSNITZ, C. (1936), Med. Res. Council. Spec. Rep. Ser. No. 212.
- PRÄUSNITZ, C. und H. KÜSTNER (1921), Zentralbl. f. Bakt., I. Orig. 86, 160.
- PRESSMAN, D., D. H. CAMPBELL and L. PAULING (1942), J. Immunol. 44, 101.
- QUILL, L. M. (1937), J. Am. med. Assoc. 109, 854.
- RACE, R. R. (1944), Nature 153, 771.
- RACKEMAN, F. M. (1944), J. Allergy 15, 249.
- RAFFEL, S. (1946), Am. Rev. Tuberc. 54, 564.
- (1948), J. infect. diseases. 82, 267.
- RAFFEL, S. and J. E. FORNEY (1948), J. exp. Med. 88, 485.
- RAMÍREZ, M. A. (1919), J. Am. med. Assoc. 73, 984.
- RAMÍREZ, M. and A. V. ST.-GEORGE (1929), Med. Rec. 119, 71.
- RAMSDELL, S. GR. (1927), J. Immunol. 13, 385.
- (1927), J. Immunol. 14, 197.
- (1927), J. Immunol. 14, 201.
- RAMSDELL, S. GR. and C. C. KAST (1928), J. Immunol. 15, 343.
- RAMSDELL, S. GR. and I. DAVIDSON (1929), J. exp. Med. 49, 497.
- RATNER, B. (1930), J. Am. med. Assoc. 94, 2046.
- (1938), J. Am. med. Assoc. 111, 2345.
- (1939), Am. J. dis. children 58, 699.
- (1943), Allergy, Anaphylaxis and Immunotherapy. Baltimore.
- RATNER, B. and H. GRUEHL (1929), Am. J. Hyg. 10, 236.
- (1929), Arch. Path. 8, 635.
- (1929), Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 26, 679.
- (1929), J. exp. Med. 49, 835.
- (1931), J. exp. Med. 53, 677.
- (1934), J. clin. Invest. 13, 517.
- RATNER, B., H. C. JACKSON and H. L. GRUHL (1925), Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 23, 17.
- — — (1926), Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 23, 327.
- — — (1927), Am. J. dis. childr. 34, 23.
- — — (1927), J. Immunol. 14, 249.
- — — (1927), J. Immunol. 14, 249.
- RATNER, B., D. E. SILBERMAN and J. E. GREENBURGH (1941), J. Allergy 12, 272.
- RATNOFF, O. D. (1939), Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 40, 248.

- REDIN, L. (1945), *Am. J. Veterin. Research* 6, 60.
- REDFERN, W. W. (1926), *Am. J. of Hyg.* 6, 276.
- REED, C. J. (1930), *J. Immunol.* 18, 181.
- REED, C. I. and R. W. LAMSON (1927), *J. Immunol.* 13, 433.
- RETZENTHALER, M. (1924), *Arch. intern. Physiol.* 24, 54.
- REYMAN, G. C. (1920), *J. Immunol.* 5, 227.
- (1920), *J. Immunol.* 5, 391.
- (1920), *J. Immunol.* 5, 455.
- RICE, Ch. E. (1946), *J. Immunol.* 54, 261.
- RICH, A. R. (1921), *J. exp. Med.* 36, 287.
- RICH, A. R. and R. H. FOLLIS (1940), *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 66, 106.
- RICHT, C. R. (1911), *L'anaphylaxie*. Paris.
- RIENMÜLLER, J. (1943 a), *Z. Immunföschg.* 102, 74.
- (1943 b), *Z. Immunföschg.* 102, 63.
- RIGDON, R. H. (1940), *Surgery* 8, 839.
- (1941), *Surgery* 9, 436.
- RITZ, H. (1911), *Z. Immunföschg.* 9, 321.
- ROBINSON, G. C. and J. AUER (1913), *J. exp. Med.* 18, 556.
- ROCHA e SILVA, M. (1939), *C. r. Soc. Biol. Paris* 130, 181, 184, 186.
- (1940), *Arch. f. exp. Path. a. Pharm.* 194, 335, 351.
- (1940), *J. Immunol.* 38, 333.
- (1941), *Arg. Inst. Biol. São Paulo* 12, 155.
- (1941), *J. Immunol.* 40, 399.
- (1942), *Arch. Path.* 33, 387.
- (1944), *J. Allergy* 15, 399.
- ROCHA e SILVA (1942), *Am. J. Phys.* 135, 372.
- ROCHA e SILVA, M., A. PORTO and S. O. ANDRODE (1946), *Arch. Surg.* 53, 199.
- RODNEY, G. and N. FELL (1943), *J. Immunol.* 47, 251.
- ROESLI, H. (1929), *Zentralbl. f. Bakt., I. Orig.* 112, 151.
- RÖMER, P. H. und H. VIERECK, *Z. Immunföschg.* 21, 32.
- ROSE, B. (1941), *J. clin. Invest.* 20, 419.
- (1941), *J. Allergy* 12, 357.
- ROSE, B. and J. L. L. BROWNE (1940), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 44, 182.
- (1941), *J. Immunol.* 41, 403.
- ROSE B. and P. WEIL (1939), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 42, 494.
- ROSE, J. M., A. R. FEINBERG, S. FRIEDLÄNDER and S. M. FEINBERG (1947), *J. Allergy* 18, 149.
- ROSENAU, M. J. and J. F. ANDERSON (1906), *Hyg. Lab. Bull.* 29, 73.
- ROSENTHAL, S. R. and M. L. BROWN (1940), *J. Immunol.* 38, 259.
- ROSS, F. E. (1934), *J. Am. med. Assoc.* 103, 563.
- ROSS, V. (1938), *J. Immunol.* 35, 351.
- RÖSSLER, R. (1933), *Klin. Wöchr.* 12, 574.
- (1932), *Wien. Klin. Wöchr.* 45, 609.
- RUIZ MORENO, G. and L. BENTOLILA (1945), *Ann. Allergy* 3, 61.
- RUTSTEIN, D. D., E. A. REED, A. D. LANGMUIR and E. S. ROGERS (1941), *Arch. Int. Med.* 68, 25.
- SAMMIS, F. E. (1944), *J. Allergy* 15, 414.
- SARNOWSKI, v. (1913), *Z. Immunföschg.* 17, 577.

- SCAFFIDI (1913), *Riforma med.* 29, 1296.
SCHIEHMANN, O. und H. MEYER (1926), *Z. Hyg.* 106, 607.
SCHILD, H. O. (1936), *Quart. J. exp. Phys.* 26, 165.
— (1937), *J. Phys.* 90, 34 P.
— (1939), *J. Phys.* 95, 393.
SCHITTENHELM, A. und W. WEICHARDT (1911), *Münch. med. Wschr.* 841.
SCHLESINGER, M. J. (1930), Thesis, Harvard.
SCHMIDT, H. (1926), *Z. Immunforsch.* 45, 496.
SCHMIDT, P. (1924), *Arch. f. Hyg.* 94, 209.
SCHMIDT, W. G. und A. STÄHELIN (1929), *Z. Immunforsch.* 60, 222.
SCHNEIDER, L. und J. SZATMÁRY (1938 bis 1940), *Z. Immunforsch.* 94, 458, 465;
95, 169, 177, 189, 465; 98, 24.
SCHNELLE, G. B. (1933), *North Americ. Vet.* 14, 37.
SCHÖBER, H. (1933), *Z. Immunforsch.* 79, 99.
SCHÖNHEIMER, R., S. RATNER, D. RITTENBERG and M. HEIDELBERGER (1942 a),
J. biol. Chem. 144, 541.
— — — (1942 b), *J. biol. Chem.* 144, 545.
SCHRAMM, G. (1941), *Ber. dtsch. chem. Ges.* 74, 532.
— (1943), *Naturwissensch.* 31, 94.
SCHROEDER, C. R. (1933), *J. Americ. Vet. Med.* 83, 310.
SCHULTZ, W. H. (1910 a), *J. Pharm. med. Ther.* 1, 549.
— (1910 b), *J. Pharm. a. exp. Ther.* 2, 221.
— (1912 a), *J. Pharm. a. exp. Ther.* 3, 299.
— (1912 b), *Bull. Hyg. Labor.* Nr. 80.
SCHWARZ, O. (1909), *Wien. Klin. Wschr.* 22, 1151.
SCHWARZMANN, B. (1926), *Z. Hyg.* 106, 118.
SCHWARZMANN, A. (1931), *Z. Immunforsch.* 69, 379.
SCOTT, W. M. (1910), *J. Path. a. Bact.* 15, 91.
— (1911), *J. Path. a. Bact.* 15, 31.
— (1931), *Med. Res. Council Brit. Spec. Rep. Series No. 6*, 457.
SCULLY, M. A. and F. M. RACKEMANN (1941), *J. Allergy* 12, 549.
SEASTONE, C. V. and A. ROSENBLUETH (1934), *J. Immunol.* 27, 57.
SEASTONE, C. V., H. S. LORING and K. S. CHESTER (1937), *J. Immunol.* 33, 407.
SEEGAL, B. C. (1935), *Anaphylaxis*. In Gay F. P., *Agents of disease and Host Resistance*, Springfield, 36 bis, 78.
SEEGAL, B. C. and D. KHORAZO (1929), *Arch. Path.* 7, 827.
SEEGAL, D., B. C. SEEGAL and JOST (1932), *J. exp. Med.* 55, 155.
SEELIGMANN, E. (1912), *Z. Immunforsch.* 14, 417.
SEIDENBERG, S. und L. WHITMAN (1931), *Z. Hyg.* 113, 125.
SELYE, M. (1937), *Science* 85, 247.
— (1938), *Klin. Wschr.* 17, 666.
SERAFINI, U. (1948), *J. Allergy* 19, 256.
SEWALL, H. (1914), *Arch. intern. Med.* 13, 856.
SEWALL, H. and C. POWELL (1916), *J. exp. Med.* 24, 69.
SHAPIRO, H. F. and A. C. IVY (1926), *Arch. intern. Med.* 38, 237.
SHELDON, J. M., N. FELL, J. H. JOHNSTONE and H. A. HOLMES (1941), *J. Allergy* 13, 18.
SHEPPE, W. M. (1931), *J. Lab. a. Clin. Med.* 16, 372.
SHERMAN, W. B. and A. STULL (1939), *J. Allergy*, 10, 465.

- SHERMAN, W. B., A. STULL and S. F. HAMTON (1939), *J. Immunol.* 36, 447.
 SHERWOOD, N. P. (1928), *J. Immunol.* 15, 65.
 SHERWOOD, N. P. and C. M. DOWNS (1928), *J. Immunol.* 15, 73.
 SHERWOOD, N. P. and O. O. STOLAND (1931), *J. Immunol.* 20, 101.
 SHERWOOD, N. P., O. O. STOLAND, J. S. KIRK and D. J. PENSENBERG (1948),
J. Immunol. 59, 279.
 SCHWARTZMAN, G., M. B. BENDER and E. WACHTEL (1941) *Proc. Soc. exp.*
Biol. a. Med. 48, 267.
 SIMONDS, J. P. and W. W. BRANDES (1927), *J. Immunol.* 13, 1.
 SIMONDS, J. P. and RAMSON (1923), *J. exp. Med.* 38, 275.
 SMADEL, J. E. and H. F. SWIFT (1937), *J. Immunol.* 32, 75.
 SMETANA, H. and D. SHEMA (1941), *J. exp. Med.* 73, 223.
 SMITH, G. H. and L. K. MUSSELMAN (1926), *J. Immunol.* 12, 31.
 — (1926), *J. Immunol.* 12, 7.
 SMITH, M. J. (1920), *J. Immunol.* 5, 239.
 SMITH, THEOBALD (1905), *J. Med. Res., New Series* 8, 341.
 — (1906), *J. Am. med. Ass.* 1010.
 SOLARI, L. A. (1927), *C. r. Soc. Biol. Paris* 97, 1039.
 SOLOMIDES, J. (1944), *C. r. Soc. Biol. Paris* 138, 832.
 SPAIN, W. C. and R. A. COOKE (1927), *J. Immunol.* 13, 93.
 SPAIN, W. C. and E. F. GROVE (1925), *J. Immunol.* 10, 433.
 STANLEY, W. M. (1935), *Science* 81, 644.
 — (1936), *Phytopathol.* 26, 305.
 STAUB, A. M. (1939), *Ann. Inst. Past. Paris* 63, 400, 485.
 STAUB, H. (1946), *Experientia* 2, 29.
 STEIN, W. and M. MORGENSTERN (1944), *Ann. intern. Med.* 20, 826.
 STERN, K. G. and M. REINER (1946), *Yale J. Biol. a. Med.* 19, H. 1.
 STERN, K. G., M. REINER and R. H. SILBER (1945), *J. biol. Chem.* 161, 731.
 STOLAND, O. O. and P. SHERWOOD (1923), *J. Immunol.* 8, 91.
 STOLAND, O. O., N. P. SHERWOOD and R. A. WOODBURY (1931), *J. Immunol.*
 21, 393.
 STRAUS, H. W. and A. F. COCA (1937), *J. Immunol.* 33, 215.
 STRAUS, R. (1946), *J. Immunol.* 54, 151.
 STRAUS, R., M. HORWITZ, D. H. LEVINthal, A. L. COHEN and M. RUNJAVAC
 (1946), *J. Immunol.* 56, 163.
 STRAUS, R., M. RUNJAVAC, R. ZEITLIN, G. DUHOFF and H. SWERLOW (1946),
J. Immunol. 54, 155.
 STULL, A. and S. F. HAMPTON (1941), *J. Immunol.* 41, 143.
 SUDEN, T. C. (1934), *Am. J. Phys.* 108, 416.
 SUGG, J. Y. and J. M. NEILL (1930), *J. Immunol.* 19, 145.
 SUGG, J. V., L. V. RICHARDSON and J. M. NEILL (1932), *J. Immunol.* 22, 401.
 SULZBERGER, M. B. (1930), *Arch. Derm. a. Syph.* 22, 839.
 SUMMER, F. W. (1923), *Brit. med. J.* 1, 465.
 SUREAU et E. POLACCO (1933), *Sang.* 7, 437.
 SWINEFORD, O. and P. T. GROVE (1937), *J. Allergy* 8, 475.
 SZEPSENWOL et E. WITERSKY (1934), *Cir. Sec. Biol.* 115, 10, 19.
 SZIRMAL, M. (1939), *Arch. f. Kinderheilk.* 117, 56.

- TASAWA, H. (1913), *Z. Immunschg.* 19, 458.
TAYLOR, E. M. (1947), *J. Immunol.* 50, 385.
TEN BROECK, C. (1914), *J. biol. Chem.* 17, No. 3.
THOMAS, J. W. (1943), *Ann. Allergy* 1, 163.
THOMAS, L. and J. H. DINGLE (1943), *J. clin. Investig.* 22, 375.
THOMSEN, O. (1917), *Z. Immunschg.* 26, 213.
TILLET, W. S., O. T. AVERY and W. F. GOEBEL (1929), *J. exp. Med.* 50, 551.
TOUSSAIN (1923), *C. r. Soc. Biol.* 88, 154.
TREFFERS, H. P. and HEIDELBERGER (1941), *J. exp. Med.* 73, 125.
TREFFERT, H. P., M. HEIDELBERGER and J. FREUND (1947), *J. exp. Med.* 86, 95.
TREFFERS, H. P., H. MOORE and M. HEIDELBERGER (1942), *J. exp. Med.* 75, 135.
TRETHERWIE, E. R. (1939), *Austral. J. Exp. Biol. a. Med. Sciences* (1939), 17, 145.
TUFT, L. (1929), *J. Am. med. Assoc.* 92, 1667.
— (1938), *J. Allergy* 9, 390.
TUMPEER, J. H. (1933), *Am. J. Dis. Child.* 45, 343.
TUMPEER, J. H., A. MATHESON and D. C. STRAUS (1931), *J. Am. med. Assoc.* 96, 1373.
TYLER, A. (1945 a), *J. Immunol.* 51, 157.
— (1945 b), *J. Immunol.* 51, 329.
TYLER, A. and ST. M. SWINGLE (1945), *J. Immunol.* 51, 329.
TZANK, WEISMAN-NETTER et DALSACE (1926), *C. r. Soc. Biol. Paris* 94, 17.
UHLENHUTH, P. und HÄNDEL (1909), *Z. Immunschg.* 3, 284.
UNDRITZ, E. (1939), *Die Therapie der allergischen Krankheiten*, A. Pharmakotherapie. In *Fortschritte der Allergielehre*, 352.
UNGAR, G. et J. L. PARROT (1936), *C. r. Soc. Biol. Paris* 123, 676.
UNGAR, G., J. L. PARROT et D. BOVET (1937), *C. r. Soc. Biol. Paris* 124, 445.
UNGAR, G., J. L. PARROT et A. LEVILLAIN (1937), *C. r. Soc. Biol. Paris* 125, 1015.
URBACH, E. (1934), *Med. Klinik* 30, 80.
— (1940), *J. Investig. Dermat.* 3, 493.
URBACH, E. and PH. M. GOTTLIEB (1946), *Allergy. Sec. Ed.* New York.
URBACH, E., G. JAGGARD and D. W. CRISMAN (1947), *Ann. of Allergy* 5, 147, 225.
VAUGHAN, V. C. (1909), *Z. Immunschg.* 1, 251.
— (1913), *Protein split products in relation to immunity and disease*. Philadelphia.
— (1939), *Practice of Allergy*. St. Louis.
VÖGLIN and BERNHEIM (1911), *J. Pharm. a. exp. Ther.* 2, 507.
VOSS, E. A. (1937/38), *Z. f. Kinderheilkunde* 59, 612.
VOSS, E. A. und O. HUNDT (1938), *Z. Immunschg.* 94, 281.
WACHSTEIN, M. (1932), *Pflügers Arch.* 231, 24.
WADSWORTH, G. H. and C. H. BROWN (1940), *J. Pediatr.* 17, 801.
WAELE, H. DE (1907), *Bull. Acad. roy. méd. Belgique* 30, 30v.
— (1909), *Z. Immunschg.* 3, 478.
WALZER, M. (1927), *J. Immunol.* 14, 143.
— (1936), *Lancet* 56, 117.

- WALZER, M. and E. GROVE (1925), *J. Immunol.* 10, 483.
- WALZER, M., I. GRAY, H. W. STRAUS and L. LIVINGSTON (1938), *J. Immunol.* 34, 91.
- WATANABE, K. (1931), *Z. Immunforsch.* 72, 50.
- WATERS, E. T., J. MARKOWITZ and L. B. JACQUES (1938), *Science* 87, 582.
- WEAVER, G. H. (1909), *Arch. int. Med.* 3, 485.
- WEIL, A. J., I. A. PAWENTJEV and K. L. BOWMAN (1938), *J. Immunol.* 35, 399.
- WEIL, A. J. and L. REDDIN jr. (1943), *J. Immunol.* 47, 345.
- WEIL, R. (1913), *J. med. Res.* 27, 497.
- (1913), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 10, Nr. 5.
- (1913), *Z. Immunforsch.* 20, 199.
- (1914), *Z. Immunforsch.* 23, 1.
- (1914), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 11, 86.
- (1916), *J. Immunol.* 1, 19.
- (1916), *J. Immunol.* 1, 35.
- (1916), *J. Immunol.* 1, 47.
- (1916), *J. Immunol.* 1, 1.
- (1917), *J. Immunol.* 2, 429.
- (1917b), *J. Immunol.* 2, 525.
- WEIL, R. and C. EGGLESTON (1917), *J. Immunol.* 2, 571.
- WEIL, R. and A. COCA (1913), *Z. Immunforsch.* 17, 141.
- WEISER, R. S., O. J. GOLLUB and D. M. HAMRE (1941), *J. inf. diseases.* 68, 97.
- WEDGEWOOD, P. E. and A. H. GRANT (1924), *M. Bull. Univ. Cincinnati* 2, 172.
- WELD, J. T. and L. C. MITCHELL (1941), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 47, 168.
- WELLS, G. (1908), *J. inf. diseases.* 5, 449.
- (1909), *J. inf. diseases.* 6, 506.
- (1911), *J. inf. diseases.* 9, 147.
- WELLS, G. H. and OSBORNE (1911), *J. inf. diseases.* 8, 66.
- WELLS, J. A., H. C. MORRIS and C. A. DRAGSTEDT (1946), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 61, 104.
- WIENER, A. S. (1944), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 56, 173.
- (1945), *Americ. J. Clin. Path.* 15, 106.
- WIENER, A. S. and H. E. KAROWE (1944), *J. Immunol.* 49, 51.
- WIENER, A. S., E. B. SONN and J. G. HURST (1946), *Illustrative case histories of A-B sensitization*, Wiener Laboratories, Brooklyn.
- WILCOX, H. B. jr. and E. C. ANDRUS (1938), *J. exp. Med.* 67, 169.
- WILCOX, H. B. and B. C. SEEGAL (1942), *J. Immunol.* 44, 219.
- WILEY, S. N. (1908), *J. Am. med. Assoc.* 50, 137.
- WILLIAMSON, R. (1936a), *J. of Hyg.* 36, 11.
- (1936b), *J. of Hyg.* 36, 588.
- WINANS, H. M. (1930), *J. Am. med. Assoc.* 95, 199.
- WINTER, L. B. (1944), *Phys.* 102, 373.
- (1945), *J. Phys.* 104, 71.
- WITEBSKY, E. et J. SZEPSENWOL (1934), *C. r. Soc. Biol.* 115, 921.
- WITTICH, F. W. (1941), *J. Allergy* 12, 247.
- (1941), *J. Allergy* 12, 523.
- (1944), *Ann. Meeting of Americ. College of Allergists, Vet. Section.*
- WITTINGHAM, H. E. (1940), *Brit. med. J.* 292.
- WITTMANN, F. (1925), *Berl. tierärztl. Wschr.* 41, 781.

- WOODYATT (1939), *J. biol. Chem.* 39, 355.
WORZIKOWSKY-KUNDRATITZ (1913), *Arch. exp. Path. u. Pharm.* 73, 33.
WRIGHT, ALMROTH, Sir (1919), *Presse médicale* 445.
WRIGHT, G. G. (1942), *J. inf. diseases*, 70, 103.
WRIGHT, G. and S. J. HOPKINS (1941), *J. of Path. a. Bact.* 53, 243.
WU, C. TEN BROECK and LI (1927), *Chinese J. of Phys.* 1, 277.
WYMAN, L. C. (1929), *Americ. J. Physiol.* 89, 356.

YOUNG, R. H. and R. P. GILBERT (1941), *J. Allergy* 12, 235.

ZINSSER, H. (1920), *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 18, 57.
— (1930), *J. Immunol.* 18, 483.
ZINSSER, H. and J. F. ENDERS (1936), *J. Immunol.* 30, 327.
ZINSSER, H. and T. B. MALLORY (1924), *J. Immunol.* 9, 75.
ZINSSER, H., J. F. ENDERS and L. D. FOTHERGILL (1939), *Immunity*, Ed. 5, 347.
ZINSSER, H. and R. F. PARKER (1917), *J. exp. Med.* 26, 411.
ZOLOG, M. (1924), *C. r. Soc. Biol. Paris* 90, 146.
— (1928), *C. r. Soc. Biol. Paris* 91, 217.

Apéndice al Índice bibliográfico.

- DOERR, R. (1914), *Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung*, Weichardts Ergebn., S. 257—371.
— (1922), *Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914-1921*, Weichardts Ergebn., 5, 73—274.
HAWN, C. V. Z. and C. A. JANEWAY (1947), *J. exp. Med.* 85, 571.
HUTTRER (1948), *Chemistry of antihistaminic drugs*, *Enzymologia* 12, 277.
PAPPENHEIMER, A. M. and H. SHERWOOD LAWRENCE (1948), *Americ. J. of Hygiene* 47, 233, 241.
SCHWAB, LOUIS, MÖLL, HALL, BREAN, KIRK C. V. Z. HAWN and C. A. JANEWAY (1950), *J. exp. Med.* 92, 505.
SHERWOOD LAWRENCE and A. M. PAPPENHEIMER, s. unter LAWRENCE.
WENT, St. (1939), *Third International Congr. of Microbiol.*, Sect. 9, 765.

INDICE ALFABETICO DE MATERIAS

- Acetilcolina**, 129, 185.
- Actinocongestina**, 4.
- Adrenalina**, 182.
- Alergia**, 14.
— definición de Pirquet, 14.
— significación actual, 15.
- Anafilactoideas (reacciones)**, 203.
- Anafilaxia**, 4.
— activa, 20.
— congénita (véase ésta).
— inversa, 76.
— pasiva, 65.
- Antianafilaxia**, 169.
- Anticuerpos anafilácticos**, 200.
— fraccionamiento, 35.
— persistencia, 85.
— posición especial, 202.
- Antihistamínicos**, 183.
— acción antianafiláctica, 184.
— acción neutralizante de la histamina, 184.
- Antisensibilización**, 187.
- Antistina**, 184.
- Arthus (fenómeno de)**, 89.
— dependencia del lugar de reacción, 89, 92.
- Arthus**, dependencia de la especie animal, 92.
— dependencia de la vascularización, 95.
— interpretación errónea teleológica, 96.
- Atropina**, 181.
- Benadril**, 183.
- Clausura hepática activa**, 124.
- Clausura pulmonar**, 138.
- Congénita (anafilaxia)**, 101.
— carácter excepcionalmente activo, 106.
— duración, 101.
— de la capacidad de alumbrar crías anafilácticas, 103.
— embarazo y susceptibilidad, 112.
— reacciones del intestino fetal, 111.
- Desencadenantes (inyecciones)**, intracerebrales 95.
- Desensibilización**, específica, 169.
— inespecífica, 186.
- Embriones de pollo**, reacciones anafilácticas, 28, 64.
- Exotoxinas bacterianas**, 194.
— como anafilactógenos, 195.
- Extinción (fenómeno de la)**, 188.
- Fijeza (frente a la perfusión) de los anticuerpos anafilácticos**, 71.

- Hematies** (como antígeno), 62, 63.
— actividad escasa, 63.
— efecto desencadenante del choque, 63.

Histamina (hipótesis de la), 128.

Incubación (período de la), en la anafilaxia activa, 32.

Inmunidad (la denominada), 11, 189.

- Latencia** (período de), en la anafilaxia inversa, 76.
— en la anafilaxia pasiva, 69.
— — supresión, 75.

Necantergán, 183, 185.

P (sustancia), 198.

Paraflaxia, 131.

Pasiva heteróloga (anafilaxia), 65.
— combinaciones imposibles, 67.

Pasiva (preparación), 65.
— cantidad mínima de suero inmune, 66.
— latencia (período de). (Véase éste.)
— órganos aislados, 74.

Piribenzamina, 183.

- Prueba desencadenante** 39.
— intracerebral, 41.
— intraperitoneal, 44.
— intraportal, 56, 115, 118.
— intratraqueal (inhalación), 42.
— intravasal, 39.
— *per os*, 30.
— subcutánea, 44.

Prueba en órganos aislados, 46, 49.
— bueche, 49.
— hígado, 46.
— pulmón, 47.
— útero (véase Schultz-Dale, ensayo de).
— vejiga de la orina, 49.

- Schultz-Dale** (ensayo de), 50.
— aparatos, 51, 52.
— resultados negativos, con células, 57.
— — en monos y hombres, 63, 64.

Sensibilización activa, 20.
— *per os*, 30.
— por un estímulo, 23, 29.
— — dosis mínima del antígeno, 23.
— — dosis óptima del antígeno, 24.
— por varios estímulos, 25, 29.

Serocarditis, 167.

Sintomatología de las reacciones anafilácticas, 113.
— aves, 158.
— caballo, 157.
— cobayo, 113.
— conejo, 134.
— gato, 155.
— hombre, 162.
— lombriz de tierra, 161.
— manicú, 155.
— monos, 151.
— peces, 160.
— perro, 122.
— rana, 160.
— rata, 147.
— ratón, 142.
— vaca, 157.
— tortuga, 159.

Suero (enfermedad del), pasiva inversa, 77.

Talasina, 5.

Teforina, 184.

Temperatura (caída anafiláctica de la), 119.

Trasentina, 183.

Trimetona, 184.

Vasos (preparados de), 64.

Precio: 50 pesetas.

