UNIVERSIDAD NACIONAL DE MEXICO
ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS QUIMICAS

LA HISTAMINA EN LOS ESTADOS ANAFILACTICOS

TESIS

que presenta el alumno

Heberto Fonz Sánchez

para su examen profesional de
Químico Farmacéutico Biólogo.

México, 1943.

A mis queridos padres
con mi gratitud y cariño.

A mis hermanos
cariñosamente.

A mis maestros
mi sincero agradecimiento,

Al Dr. Marco A. Mena Brito
por su dirección y ayuda
en el presente trabajo.

Al Prof. Gilberto Chávez A.
en reconocimiento a su ayuda
para la realización de esta tesis.

A mis compañeros y amigos.

SUMARIO.

CAPITULO I

ANAFILAXIA. GENERALIDADES.

El fenómeno anafiláctico desconocido y descrito por Magendio a principios del año 1839 y posteriormente por Behring en 1892; por Richet en 1932 y al cual debe su nombre, y por una serie de investigadores durante los años siguientes, ha sido objeto de numerosos estudios y teorías, tanto en lo que respecta a la etiología del mismo como a los fenómenos químicos y físicos que se pudieron observar durante este proceso.

Aunque, durante mucho tiempo la etiología del fenómeno quedó obscura, y a la hora actual apenas si comienza a visumbrarse su derdadero carácter, ha quedado establecido claramente desde un principio: "que la substancia causante de los fenómenos alérgicos es de naturaleza albuminoide",

El fenómeno a que me he referido tuvo su iniciación con los experimentos de Richet y Portier en 1902, prácticamente, pues es a ellos a quienes se debe la iniciación de estudios que desde esa fecha han preocupado a nuemrosos investigadores y que nacieron de la observación del siguiente proceso: al inyectar a un animal con una substancia albuminoide heterogénea y repetir la inyección nuevamente con el mismo producto, después de un intervalo de varios días (no menos de 8 a 10) producía un choque muy severo y a veces la muerte, mientras que la primera inyección resultaba inofensiva. Este fenómeno fué designado en 1906 por Von Pirquet, con el nombre de alergia y choque alérgico, palabra que se llegó a aplicar a todas las manifestaciones patológicas causadas por reacciones del organismo hipersensibilizado

contra agente no infecciosos. Cuando son afectados los órganos respiratorios, se acostumbra llamar al fenómeno, atopia, cuando son los órganos del tubo digestivo y la piel, anafilaxia.

Es pues, la anafilaxia, el resultado de la hipersensibilización de los órganos del tubo digestivo y la piel, y tiene su origen de las palabras griegas aná-contra- y filassein- proteger—, por lo cual anafilaxia significa contraprotección.

Aunque existen organismos naturalmente, hipersensibilizados Pagniez y después de él, Pasteur, Vallery-Radot, hallaron que era posible provocar artificialmente un choque alérgico en la forma de urticaria violenta, disminución considerable de leucocitos y reducción de la presión arterial, con la inyección de una substancia albuminoide en un sujeto hipersensibilizado. Inspirándose en la terapéutica de los antígenos descubierta por Besredka, hicieron la siguiente experiencia: quedando comprobado que en un animal, en estado de anafilaxia, la inyección de una dosis (n) de la substancia con la cual está sensibilizado, provoca inmediatamente la aparición de accidentes violentos. Ahora bien, los referidos autores en lugar de inyectar al animal con esta dosis, le inyectaron una cantidad mínima (.01 de la dosis, por ejemplo), y observaron que no sólamente no se producían los accidentes, sino que el animal quedó inmunizado contra la inyección de la dosis (n).

Esto dió lugar a una nueva terapéutica de la anafilaxia alimenticia, que consiste en tratar a un enfermo sensibilizado con una pequeñísima cantidad de albúmina animal (huevo, por ejemplo) una hora antes de la comida, y después puede ingerir huevos y aún otras albúminas animales, sin que se observe el choque anafiláctico.

Sin embargo, se ha observado que la desensibilización con albúmina animal, no logra proteger contra la anafilaxia producida por substancias albuminoides vegetales.

Esto ha dado orígen al estudio de numerosos factores de desensibilización general y menos específicos, escogiéndose de preferencia derivados de la descomposición misma de los productos albuminoides; peptona, o bien substancias químicas tales como los hiposulfitos, la epinefrina, etc., hasta llegar en la actualidad a considerar como uno de los elementos más efectivos, la histamina, que según los estudios más recientes, a los cuales de manera sencilla, puedo sumar mi corto trabajo, se encuentra presente durante el "schok" y permite de una

manera efectiva y más general, la desensibilización de los organismos hipersensibilizados.

Reseñaré de una manera general las teorías al respecto del choque anafiláctico y en el capítulo correspondiente, la experimentación llevada a cabo con el producto histamina y las conclusiones que a mi juicio pueden obtenerse, aunque sea de una manera general, dada la brevedad del trabajo que presento a la consideración de ustedes.

Las teorías expuestas por diversos autores para la explicación del choque anafiláctico son numerosas y tomando en cuenta las extrañas manifestaciones que presenta el organismo sensibilizado, no ha sido posible llegar a una explicación clara y sencilla, pues cada una de las teorías reúne ventajas y deventajas, que no sería posible tomar en consideración en esta tesis.

Tenemos así las siguientes teorías: Richet afirma que el fenómeno se debe a la acumulación de un veneno en el organismo, basándose en el hecho que la anafilaxia se produce después de un período de incubación; este veneno llamado por él, "toxogenina", no presenta de por sí efectos tóxicos en la primera inyección, pero una segunda inyección del producto sensibilizante es capaz de formar con la toxogenina previamente formada por la primera inyección la apotoxina que es la causante del choque.

Según Von Pirquet y Schick, la inyección del producto sensibilizante obra en calidad de antígeno y determina la formación de anticuerpos.

Besredka nos presenta una teoría similar a la de C. Richet, y explica el fenómeno tanto de la anafilaxia activa como pasiva, denominando al antígeno (sensibilígeno) y al anticuerpo (sensibilisina), llegando a esta conclusión: 1) No hay anafilaxia sin sensibilisina; 2) no hay sensibilisina sin sensibilígeno; 3) no hay schock anafiláctico sin el encuentro sensibilisina-sensibilígeno.

Nicolle explica el fenómeno por la formación de anticuerpos, coagulantes los unos y descoagulantes o líticos los otros.

Vaughan y Wichler, explican el fenómeno por la formación de un fermento (cimógeno). Biedl y Kraus piensan en la formación de una peptona o variedad de peptona. Y finalmente tenemos las teorías físicas que vienen a explicar un poco más esta clase de fenómenos.

Considerando como Kopaczewski que el poder anafilotóxico de un suero, es debido a modificaciones importantes de las propiedades

físicas del medio, y particularmente a aglomeraciones micelares, a una floculación de los coloides plasmáticos que produce una obliteración de los capilares pulmonares, produciendo asila asfixia.

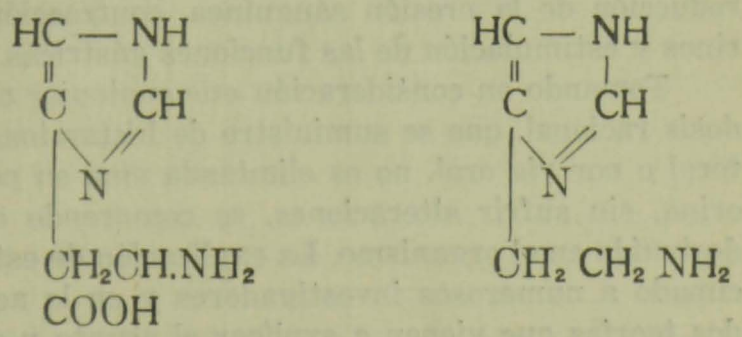
Respecto a la especificidad de la anafilaxia, se han suscitado numerosas discusiones, pues mientras las experiencias de Richet, demuestran que sí es específica, Rosenau y Abderson la consideran relativa, por sus mismos estudios, únicamente que el schock no se provoca en el individuo hipersensibilizado con determinada proteína, por otra, si no es a determinadas dosis.

CAPITULO II

HISTAMINA. GENERALIDADES. HISTAMINASA.

Después de que Marion B. Sulzberger hubiera demostrado que la inyección subcutánea de histamina produce una reacción idéntica a la urticaria, se comenzó a sospechar que dicha substancia jugara un papel importante en el proceso de los accidentes alérgicos, siendo este el principio de una serie de importantes estudios.

La histamina es un aminoácido relacionado química y fisiológicamente con la histidina, se halla en el cornezuelo de centeno y también en algunas materias putrefactas de la carne. Es un producto de descomposición de la histidina y de la albúmina. Según puede observarse por la estructura química de la histamina, se deduce fácilmente que se trata de un caso típico de descarboxilación de la histidina:



Histidina. Histamina.

Constantes físicas y químicas.—La histamina ó b-imidazoletilamina se presenta en forma de cristales blancos, P.F. 83º-84º; P:E.

209º-210º. Tiene un peso de molecular de 111.09 y un contenido en nitrógeno de 37.83%. Es soluble en agua y muy soluble en alcohol.

La histamina está contenida en todos los tejidos animales y vegetales, algunas veces libre pero la mayor parte de las veces, combinada, y es puesta en libertad por la acción de ácidos fermentos ó bacterias.

La presencia de la histamina en los extractos orgánicos, especialmente en el pituitario, en la peptona y su relación con la albúmina indica desde luego que no es ajena al síndrome alérgico. Es más, según los estudios de Abel Kubota, parece comprobado que la histamina es la causa verdadera de los accidentes.

He aquí cómo Harry L. Alexander explica el mecanismo de los fenómenos alérgicos, especialmente de la urticaria, basándose en las teorías de Dale y Grant. Cuando un antígeno se pone en contacto con ciertos tejidos y en particular con el tejido subcutáneo, da lugar a la aparición de anticuerpos específicos. Estos anticuerpos, una vez constituídos, no provocan por sí solos ninguna reacción, quedando simplemente a la expectativa, pero tan luego como se presenta nuevamente el antígeno, el contacto entre uno y otro, origina la liberación en el tejido conjuntivo, de histamina, probablemente por medio de determinada exitación de las terminaciones de los nervios para simpáticos (vago). La histamina ejerce una acción poderosa sobre los capilares cuya permeabilidad aumenta en forma notable, con lo cual se producen los edemas, el espasmo de la musculatura lisa y la hipersecreción de las glándulas mucosas, que forman precisamente el cuadro sintomático de la urticaria y de otros accidentes alérgicos. Agregaremos que la histamina provoca, aparte de estas reacciones, una notable reducción de la presión sanguínea, contracción de los músculos uterinos y estimulación de las funciones gástricas.

Tomando en consideración que cualquier cantidad, dentro de una dosis racional, que se suministre de histamina, ya sea por vía parenteral o por vía oral, no es eliminada sino en pequeña cantidad por la orina, sin sufrir alteraciones, se comprende que esta substancia es destruída en el organismo. La explicación de esta destrucción, ha preocupado a numerosos investigadores y en la actualidad se consideran dos teorías que vienen a explicar el asunto y de las cuales, la que se refiere a la histaminasa, es la más acertada, por haberse logrado obtener de algunos órganos de animales, que la contienen en cantidades variables, especialmente el riñón y el intestino.

La primera teoría, que es un proceso químico, consiste en una posible desaminación de la histamina con una subsecuente oxidación basándose en la rápida pérdida de la toxicidad de la misma al verificarse una inyección del producto. La segunda teoría, tuvo principio al observarse que cantidades tóxicas por vía parenteral, de histamina, no ejercían en el organismo los mismos efectos al ser suministrados por vía oral, aunque las cantidades ingeridas fueran mucho mayores que la dosis tóxica.

Best (1929) y Best y Mc Henry (1930) demostraron la presencia en el cuerpo humano de una enzima neutralizadora de la histamina a la que le dieron el nombre de histaminasa. Se supone que la histaminasa rompe el cerco de la molécula de histamina.

La histaminasa, fácimente aislable, posee todas las características de una enzima; tiene analogía con las proteínas y es inactivada por el calor.

La acción de esta enzima es muy leve y necesita "in vitro", varias horas para desarrollar su actividad, de aquí que la unidad de histaminasa se considera como "la cantidad necesaria de la enzima que inactive un miligramo de histamina en 24 horas".

CAPITULO III

"SCHOCKS" PROVOCADOS EXPERIMENTALMENTE POR LA HISTAMINA.

Hay que tomar en consideración que los efectos de la histamina no son únicamente locales y que tienen influencia tanto en la circulación general como en la periferica, en los músculos estirados y en las articulaciones, etc. Pero en mi trabajo únicamente hice experiencias respecto a la acción fisiológica de la histamina en la reacción cutánea y las irritaciones de la piel.

En efecto, la triada reaccional de Lewis, observada en la aplicación local de la histamina, tiene mucha importancia, ya que nos permite observar la reacción típica de la piel humana a las irritaciones exteriores. Antes de continuar, haré unas breves consideraciones sobre lo que constituye la triada reaccional de Lewis y sus mecanismos.

Las modificaciones de la reacción cutánea local a la histamina es ciertamente uno de los más interesantes fenómenos provocados por esta substancia. Es por esto que ha sido estudiada por un gran número de autores, que los han llevado a cabo con un fín terapéutico.

Para examinar la acción cutánea de la histamina se han seguido nuemrosos métodos. Lewis y Grant depositan sobre la piel una gota de una solución concentrada de histamina y hacen una ligera escarificación con una aguja hipodérmica. Ebbeke utiliza la ionización aplicando una solución al 1 por 2000 y hace pasar una corriente de 0.6 miliapares durante 10 minutos. El profesor Roussy y Mosinger, practican inyección intradérmica de 0.10 c.c. de una solución al 1 por 1000.

Cualquiera que sea el método seguido para la introducción de la histamina en la epidermis, el resultado es siempre el mismo. Se ve aparecer la triada reaccional de Lewis que se compone:

a) de un enrojecimiento local, más o menos extendido, que aparece en el mismo lugar del punto de aplicación, al cabo de 10 a 20 segundos.

b) una reacción eritematosa refleja en el mismo lugar en que aparece la aureola roja, de tres a siete centímetros de diámetro. Con límites periféricos irregulares. Esta aureola roja, puede extenderse pero no en forma constante, sino que puede extenderse, haciéndose excéntrico el punto de aplicación inicial.

c). de una rueda de edema que se forma en el punto de la inyección al cabo de 2 a 3 minutos. Este edema más o menos extendido, habitualmente tiene forma redonda, algunas veces con prolongaciones periféricas.

La reacción cutánea de la histamina varía en función de los factores constitucionales. Así. varía con la edad. la raza. el punto de aplicación y en el mismo individuo. con varias horas de intervalo, la intensidad de la reacción es muy diferente. de acuerdo en la posición del miembro donde se haga la aplicación. Es menos intensa cuando el miembro está elevado.

Es también notorio que en personas que presentan urticaria, la reacción es mucho más marcada, cualquiera que sea la forma de aplicación.

Varía también con la circulación, ya sea que esta se modifique experimental o patológicamente, el estado vasomotor anteriormente modificado, influye sobre la aureola roja y el edema. La ionización aplicada después de una inyección de adrenalina produce enrojecimiento local y el edema habitual, pero la aureola refleja no se produce.

Mecanismo de la tríada reaccional de Lewis.—Modificaciones de los diversos elementos de esta triada reaccional en diferentes condiciones patológicas y experimentales, nos hace suponer que el enrojecimiento local, el erítema reflejo (aureola roja) y el edema, no obedecen a los mismos mecanismos.

a) El enrojecimiento local es debido, sin duda alguna a la reacción vascular directa de los pequeños vasos cutáneos (arteriolas terminales, y capilares y pequeñas venas colectrices y los vasos y plexos venosos subpapilares). El sistema nervioso ejerce una influencia contínua sobre los pequeños vasos cutáneos; en las regiones anesté-

gadas,, el enrojecimiento local aumenta, es particularmente pronunciado en la zona anestesiada. Por otra parte, los pequeños vasos cutaneos son esencialmente los vasos endoteliales, los que juegan el rol más importante.

b) el eritema reflejo (aureola roja) está influenciado directamente por la intervención de un factor nervioso, ya que está profundamente modificada en las lesiones nerviosas contrales y periféricas. Es imposible provocar en un territorio cutáneo que ha perdido su sensibilidad por la inyección de novocaína, la aparición de este fenómeno.

Sin embargo, este fenómeno ha sido muy discutido y existen varias teorías para su explicación.

Según Lewis la aureola roja es provocada por un reflejo de axona. Las investigaciones histológicas de Woollard, nos indican que los nervios sensitivos se dividen al nivel de la piel; una rama termina en el órgano terminal sensitivo de la piel (colateral sensitivo) otra se reparte entre las arterias y arteriolas (colateral arterial). La histamina introducida en la piel irrita estas terminaciones sensitivas. Esta irritación conducida por el colateral sensitivo, retorna por el colateral arterial, determinando así la vasodilatación.

Krock, considera que este fenómeno no se debe únicamente a la dilatación de las arteriolas sino también a los pequeños vasos (capilares y venas). El mecanismo sería idéntico al que se llama irritación antidrómica. Goltz, Stricker y Foerster, consideran este mecanismo y lo han denominado así porque la irritación sigue la vía centrífuga en un nervio centrípeto.

La teoría de Dale supone que la irritación cutánea sigue la vía refleja del axona de Lewis, pero al llegar a las arteriolas provoca la liberación de acetilcolina que determina la vasodilatación.

Toussy y Mosinger, consideran al sistema nervioso vegetativo, en el mecanismo de este fenómeno, suponen en la piel la existencia de una red nerviosa contínua de fibras vegetativas sobre la cual actúa directamente la histamina.

Sobre todas estas teorías la más aceptada es la de Lewis, aunque sin dejar de tomar en consideración las otras.

c) el edema histamínico se debe al aumento de la permeabilidad capilar, ya que el líquido edematoso contiene 70 a 80% de albúminas totales, en la misma proporción que el suero. El aumento de la permeabilidad capilar es hasta cierto punto, independiente del grado de

vasodilatación. En efecto, la vasoconstricción provocada por adrenalina, no impide la producción del edema histamínico.

Los métodos empleados para provocar experimentalmente los schocks histamínicos, que estaban a mi alcance fueron los siguientes:

Inyecciones subcutáneas de 0.5 a 1 mgr. de histamina en solución acuosa.

Aplicación de solución de histamina después de escarificación. La solución preparada al 1 por 1000.

Aplicación de pomada de histamina al 1 por 1000 por masaje.

Aplicación de pomada de histamina al 1 por 1000, por escarificación preliminar de la piel.

El método usado pueden observarse en la serie de experiencias que publico a continuación y en las cuales, la aplicación de cualquiera de estos métodos nos permitió comprobar la presencia de la triada clásica de Lewis, siendo la reacción mucho más intensa en los pacientes anafilácticizados que en los no sensibilizados.

El tratamiento desensibilizante con la histamina seguido por las aplicaciones sucesivas progresivamente crecientes de solución estéril de histamina, llevaron a la completa desaparición de estos fenómenos, lo cual me permite asegurar, la acción importante que tiene esta substancia en la terapéutica de los procesos anafilácticos, tan estudiado por los médicos y que constituyen un problema de importancia vital en la actualidad.

Las inoculaciones se hicieron primeramente en animales y despues en personas, siendo esto más difícil, por lo cual únicamente pude llevar a cabo 30 experiencias y publicó algunas de ellas, sin entrar en consideraciones por la brevedad de este trabajo.

Es notable observar el schock provocado por histamina, que comprueba de manera definitiva el paralelismo que existe entre el schock anafiláctico y el producido por histamina, presentándose casos en los que estando sensibilizado el individuo, el schock aún con cantidades infinitesimales de histamina se presentaba con toda intensidad.

Aunque los métodos antes indicados nos llevaron a la misma conclusión, el más práctico, tanto para provocar el schock, como para desensibilizar me parece el de inyecciones subcutáneas, siguiendo las siguientes dósis:

Inyección	Dilución	Cantidad en c.c.	Intervalo
1	1 : 10 000	0.05	
2	1 : 10 000	0.05	Dos veces al día
3	1 : 10 000	0.10	
4	1 : 10 000	0.10	
5	1 : 10 000	0.15	
6	1 : 10 000	0.20	
7	1 : 10 000	0.25	
8	1 : 10 000	0.30	
9	1 : 10 000	0.35	
10	1 : 10 000	0.40	Una vez al día.
11	1 : 10 000	0.45	Una vez al día
12	1 : 10 000	0.50	
13	1 : 1 000	0.05	
14	1 : 1 000	0.10	
15	1 : 1 000	0.15	
16	1 : 1 000	0.20	
17	1 : 1 000	0.25	Cada dos días
18	1 : 1 000	0.30	
19	1 : 1 000	0.30	
20	1 : 1 000	0.30	
21	1 : 1 000	0.30	
22	1 : 1 000	0.30	Cada tres días.
23	1 : 1 000	0.30	
24	1 : 1 000	0.30	

Esta es la tabla de Alexander, quien recomienda este método, el cual presenta numerosas ventajas prácticas.

Trabajos Experimentales llevados a cabo en las siguientes personas:

F.J.M. Edad 25 años. Sexo: Masculino. Fuertemente sensible a inyección de Fosfato de histamina al 1 x 10,000. Insensibilización por serie progresivamente creciente, soportando después sin reacción inyecciones al 1 x 1000.

S.C.R. Edad 23 años. Sexo: Masculino. Sensible a inyecciones de solución de histamina al 1 x 10,000. Insensible después de una serie de 24 inyecciones en serie progresivamente creciente hasta con inyecciones de solución al 1 x 100.

A.R.J. Edad 18 años. Sexo femenino. Sensible a inyecciones de solución de histamina al 1 x 100,000. Insensible después de una serie de 30 inyecciones en serie progresivamente creciente.

V.J.R. Edad 28 años. Sexo femenino. Sensible a inyecciones de solución de histamina al 1 x 1000. Insensible después del tratamiento en serie de 14 inyecciones, a las soluciones de histamina.

R.R.R. Edad 14 años. Sexo masculino. Sensible a inyecciones de histamina al 1 x 10,000. Ligeramente sensible después del tratamiento progresivo, en la forma indicada, a soluciones al 1 x 100.

H.F.S. Edad 45 años. Sexo femenino. Urticaria provocada por la alimentación con mariscos. Desensibilizada al cabo del tratamiento con la histamina , pudiendo alimentarse con cualquier cantidad de estos productos.

A.C.G. Edad 16 años. Sexo Femenino. Sensible, con manifestaciones de urticaria, después de la ingestión de huevos, y leche. Desensibilizado, después de una serie de inyecciones hasta 60, principiando por diluciones de histamina al 1 x 1000.000. Insensible después tanto a la histamina como a los alimentos antes citados.

G.C.A. Edad. 35 años. Sexo femenino. Sensible con urticaria, por la alimentación con mariscos. Desensibilizada al término de un tratamiento con histamina.

A.M.F. Edad. 14 años. Sexo femenino. Sensible a la carne de puerco. Resultado dudoso, pues en ocasiones reincidió la sensibilidad.

E.S.S. Edad 35 años. Sexo masculino. Sensible a la leche. Desensibilizado ligeramente por el tratamiento con histamina.

A.V.R. Edad. 23 años. Sexo femenino. Urticaria por diversos alimentos, especialmente en ciertos estados hepáticos. Desensibilización casi total con la histamina.

A.C.C. Edad 19 años. Sexo femenino. Dolor de cabeza intenso sin aparente origen patológico. Tratada por la histamina, desaparición de de estos estados neurálgicos.

A.S.M. Edad. 35 años. Sexo masculino. Sensible a la histamina. Desensibilizado con el tratamiento.

S.Z.S. Edad. 26 años. Sexo femenino. Insensible a la histamina, Ausencia de síntomas anafilácticos.

R.S.F. Edad. 19 años. Sexo femenino. Insensible a la histamina. Ausencia de síntomas anafilácticos.

F.R.F. Edad. 43 años. Sexo femenino. Urticaria, presentando la tríada clásica de Lewis. Desensibilización con la histamina.

J.Q. M. Edad. 43 años. Sexo femenino. Sensible a la alimentación con huevos. Insensibilizado por la histamina.

P.C.G. Edad 36 años. Sexo masculino. Urticaria frecuente, desensibilizándose mediante la histamina.

M.R.C. Edad 6 años. Sexo masculino. Urticaria frecuente, en ciertos casos con edema angioneurótico. Desensibilizado completamente con histamina.

J.C.A. Edad 45 años. Sexo femenino. Urticaria, después de la ingestión de huevos. Desensibilizado después de un tratamiento con inyecciones de histamina.

A.V.A. Edad 36 años. Sexo masculino. Sensible a la histamina. Desensibilizado con el tratamiento.

E.A.C. Edad 38 años. Sexo masculino. Sensible a la alimentación con huevos. Desensibilizado parcialmente.

E.C.S. Edad. 26 años. Sexo masculino. Urticaria intensa. Parcialmente desensibilizado con la histamina. Hbo recidivas.

O.V.A. Edad. 21 años. Sexo femenino. Urticaria. Desensibilizado totalmente con la histamina.

A. F. S. Edad. 44 años. Sexo femenino. Urticaria. No pudo desensibilizarse a pesar de un tratamiento largo.

CAPITULO IV

EFECTOS DE LA HISTAMINA EN LA ANAFILAXIA

El papel que desempeña la histamina en los fenómenos de anafilaxia y estados alérgicos es muy importante y a esto se deben los estudios verificados por numerosos autores y que tienen su origen en la teoría química de la anafilaxia formulada por Biedl y Kraus, Aronson, explicando los fenómenos del schock anafiláctico, por la liberación de histamina o de substancias vecinas a la misma, probablemente acumuladas en ciertos puntos del organismo.

Esta teoría se apoya sobre numerosas observaciones experimentales.

1o. La histamina inyectada a dósis elevadas en diversas especies animales, realiza un cuadro desde todo punto de vista análogo al de la anafilaxia

El schock anafiláctico presenta diferentes aspectos en los diversos animales de tal suerte, que no se puede describir un tipo de schock para cada especie. La identidad del aspecto del schock histamínico, con el de la anafilaxia constituye un precioso argumento en favor de la teoría de Biedl y Kraus. En efecto, en estos dos casos se puede observar: a) en el cuyl un espasmo bronquial con dilatación de la caja torácica.

b) en el conejo, espasmo de los vasos pulmonares.

c) en el perro y el gato, un aumento de la tensión arterial con vasodilatación periférica y síntomas cardíacos.

d) en el mono y el hombre se han estudiado especialmente las reacciones cutáneas.

2o. Doerr ha establecido un paralelo entre la sensibilidad de un animal a la histamina y la regularidad de sus reacciones anafilácticas. En efecto: la rata que reacciona mal a la histamina, se presta igualmente mal a las experiencias anafilácticas. Después de practicarle la extirpación de las suprarrenales, se puede fácilmente provocar en este animal, lasreacciones histamínicas y el choque anafiláctico. Tomando en cuenta la acción antagónica que poseen la adrenalina y la histamina, se comprende el rol idéntico que sigue este proceso al verificarse la suprarrenalectomía y por consiguiente constituye un argumento claro entre el paralelismo de las dos clases de fenómenos.

3) El efecto de los narcóticos y de ciertos medicamentos)formaldehído, por ejemplo) es exactamente el mismo sobre el schock anafiláctico y el schock histamínico.

4) En el caso del perro, el estado de schock anafiláctico, Manwaring y sus colaboradores, han observado que después de 40 a 60 segundos de la inyección desensibilizante, se presentan contracciones del útero, de la vejiga y de la musculatura gastro-intestinal, reacciones que son características de la histamina. En las experiencias de transplantación del hígado de un perro, probablemente sensibilizado, a un perro normal, después de la inyección desensibilizante ha observado la aparición de contracciones de los músculos lisos de la vejiga y de los intestinos.

Las experiencias de Simons y Brandes, confirman las observaciones de Manwaring.

Watanabe encuentra que el pulmón de un cuy sensibilizado contiene más cantidad de histamina que al estado normal y que después de la acción desensibilizante, el porcentaje de histamina en este órgano es normal. En efecto este autor ha encontrado en los tejidos del pulmón de un cuy normal, 0.022 mgr. de histamina por kilo y 0.08 mgr. en un cuy sensibilizado y 0.03 mgr. después del schock anafiláctico. El contenido de histamina del pulmón del cuy órgano del schock en esta especie animal, varía según la fase experimental anafiláctica.

Watanabe, reporta las mismas experiencias en el perro, donde el órgano del schock es el hígado en vez del pulmón, no se han observado ninguna variación del contenido de histamina en el tejido pulmonar, por el contrario, es marcada la variación en el tejido hepático.

5) Un argumento muy precioso desde el punto de vista clínico es el formado por las observaciones que han permitido establecer el papel de la histamina en los fenómenos alérgicos. En efecto Stormvan

Leewen y Zeydner han podido extraer de la sangre de los enfermos atacados de asma, urticaria, etc, substancias que han dado las reacciones biológicas de la histamina. Lewis y Grant, en el caso de un sujeto particularmente sensible a los pescados, han obtenido con ayuda de un extracto de comida de pescado, una cutirreacción idéntica a la que puede obtenerse con la histamina.

Como mis experiencias han demostrado y por los trabajos verificados por autores de reconocido prestigio internacional, existe toda una fase de argumentos probando que la histamina y otras aminas biológicas, de familia cercana a esta, juegan un papel importante en los fenómenos anafilácticos. Según la concepción teórica, esta substancia se acumula durante el período de sensibilización en los tejidos y en el momento del schock es destruída; ciertos autores consideran esta destrucción de la histamina como la causa de la anafilaxia.

Aunque, todos estos casos y las pocas experiencias que lleve a cabo, nos indican el papel importante que juega la histamina en el schock anafiláctico, no deja esto de tener algunos vacíos que serán motivo de más estudio y que por falta de tiempo no he llevado a cabo. Sin embargo, muchos resultados terapéuticos permiten llegar a la conclusión que una gran parte de los fenómenos anafilácticos tienen su origen con la histamina y podremos asegurar que en todos los casos esta substancia juega un papel muy importante.

CONCLUSIONES

1.—Existe en realidad durante el schock anafiláctico y en los individuos sensibilizados, histamina en los diversos tejidos.

2.—Según la especie animal, la histamina se acumula en el hígado, riñón, pulmones, etc.

3.—La acción desensibilizante de la histamina, es efectiva en casos en los cuales el paciente está hipersensibilizado a otras proteínas.

4.—Aunque la histamina existe en individuos normales, esta aumenta en los sensibilizados y recupera su normalidad después de la inyección de histamina.

5.—Es posible llegar a la desensibilización de personas anafilácticas con inyecciones sucesivas de histamina.

BIBLIOGRAFIA

1.—Pasteur Vallery-Radot C— Concurs Médical, París, I Julio 1928.

2.—Harry L. Alexander.—Synopsis of Allergy, St. Louis, Mo. 1941.

3.—R.T. Grant.—Observations on urticaria provoked by emotion, by exercise and by warming the body. Clin. Ec. 2,253, 1935.

4.—Fiessinger et A. Gjados.—Presse Médicale 95, 1915, 1935.

5.—Bayard T. Horton.—The use of Histamine in the treatment of specific types of headaches. Journ. Amer. Med. Assoc. 116. 1941, pág. 377.

6.—C.H. Sheldon y B. T. Horton.—Procceding Staff Meet. Mayo Clinic 15, 17, 1940.

7.—C. H. Best & E.W. McHenry.—Phys. Rev. 11, 371. 1931.

8.—Dopter y Sacquepee.—Bacteriologia, Tomo I, 1941.

9.—G. Dubois-André.—Histamine et douleur, 1938.

10.—Ullmann.—Enciclopedia Química.

11.—Coodman & Gilman.—The pharmacological basis of therapeutics. 566, 1941.

12.—Sollmann.—Manucl of Pharmacology. 440, 1939.

13.—Merck Index.—Fifth Edition.—270, 1940