

REVISTA CUBANA DE MEDICINA

Acogida a la franquicia postal como correspondencia
de segunda clase en la Administración
de Correos de la Habana.

VOLUMEN 9 - Nos. 3, 4, 5, 6

MAYO-DICIEMBRE 1970

CIRCULACION: 3,000 EJEMPLARES

LA HABANA

Patogenia de las urticarias en relación con las hormonas hísticas Función de las enzimas. Urticarias biogénicas

Por el Dr. JULIO DE LOS SANTOS¹⁾

El estudio de la etiología, patogenia y terapéutica de las urticarias es un reto a la capacidad del médico estudioso quien tropieza con grandes dificultades para la investigación, tanto en la clínica como en el laboratorio, pues mientras hay manifestaciones de urticaria que son rebeldes a todo tratamiento, otras ceden al primer fármaco que se administra, dejándonos en la duda de cuál ha sido la causa y el modo de desarrollarse esa dermatosis. Tampoco ha resuelto de un modo determinante el problema del diagnóstico y tratamiento de la afección el tener a nuestra disposición una amplia variedad de fármacos.

Es propósito de este trabajo hacer una revisión de los últimos señalamientos en lo que respecta a la patogenia de las urticarias aportando datos de nuestra experiencia y considerar el papel de las enzimas en estos fenómenos. En una segunda parte presentaremos un estudio de las urticarias agudas y crónicas provocadas por agentes biogémeos.

I

PRIMERA PARTE

Definición

Después de haber estudiado las definiciones de urticaria por distintos autores: *Arguelles*,¹ *Gay Prieto Pillsbury* y *cois.*,³ *Sutton* y *Siviton*,⁴ para no citar más que unos cuantos de los consultados, nos ha complacido la definición de *Castañedo*, *Mederos* y *Diaz*,⁵ que con algunas modificaciones presentamos a continuación.

Urticaria es un síndrome inflamatorio que se caracteriza por una erupción cutánea monomorfa, generalmente pruriginosa, constituida por la aparición brusca de habones o ronchas, de color desde el blanco anémico hasta el rojo intenso, que son causados por la transudación del plasma de los rasos a los espacios tisulares de la piel, como respuesta a la liberación de sustancias vasodilatadoras en esos lugares, o por déficits de sustancias que las neutralicen o de agentes vasoconstrictores, por mecanismos que pueden ser alérgicos o de otra naturaleza.

Consideramos la urticaria como un síndrome porque es una dermatosis que está presente en distintos cuadros patológicos, que responde a distintas causas, siendo manifestación prodrómica de variadas afecciones, tal como el caso presentado por *Kennedy y Cols.*,¹¹ en que la urticaria crónica fue el primer síntoma de un síndrome nefrótico que llevó al diagnóstico de una amiloidosis, o es la primera manifestación de un linfoma oculto o de una enfermedad del colágeno.

Nos place el empleo de la palabra "habón" en la definición ya citada y no el de pápula, como hacen otros autores para designar la lesión típica, porque habón es lo que produce el edema de la urticaria, depresible y evanescente; mientras que la pápula es una pequeña elevación de la piel caracterizada por el aumento en número y tamaño de células y productos celulares con un centro sólido,⁷ siendo la lesión característica de la urticaria papulosa o prurigo simplex, que es provocada solamente por la picadura de insectos sino también por alimentos, siendo una lesión persistente.

Empleamos la palabra "vasodilatadores" para hacer resaltar el concepto de que además de la histamina intervienen otras sustancias, tales como la serotonina, acetilcolina, quininas, y también factores de permeabilidad vascular y antifactores a estas últimas sustancias. Conocido es de todos que cuando se produce el contacto del alérgeno con las reagentes se provoca la descarga de una o varias de estas sustancias que, actuando directamente o por intermedio del axón neural, provocan la dilatación de las arteriolas y aumento de la permeabilidad vascular que en un tiempo se explicó por la destrucción de un llamado cemento intercelular, lo que permitiría el aumento de dichos espacios y como consecuencia, el pase del plasma sanguíneo y elementos celulares al espacio

intercelular con la formación de un edema local, que es el que constituiría el habón urticariano. Sin embargo, la fisiología de este fenómeno no es tan fácil como se estimaba, habiéndose expuesto diversas teorías para su explicación. Nótese que decimos "fisiología" y no "patogenia" porque, si bien en la urticaria estas reacciones están en el campo de la patología, la histamina y otros vasodilatadores son sustancias naturales que actúan en el equilibrio orgánico y a las que *Morros Bardó*,⁸ ha incluido en un grupo que denomina "hormonas hísticas", entre las que cita la histamina, la acetilcolina, la serotonina y la simpatina y al que hay que agregar las quininas, el SRS-A, el factor de permeabilidad vascular y el antifactor de permeabilidad vascular.

Se ha demostrado que normalmente los procesos que dilatan los capilares, por ejemplo, el calor y ciertas inflamaciones, provocan la producción de histamina por intermedio de la decarboxilasa de la histidina, que es el mecanismo normal de formación de la histamina, considerándose que la histamina es un regulador de suma importancia de la microcirculación.⁹

*Schultze y Heremans*¹⁰ señalan dos teorías que explican por un mecanismo diferente el modo de actuar de estos vasodilatadores. En una de ellas expuesta por *Frimer y Budeche*¹¹ se considera que la mayor parte de los factores de permeabilidad son sustancias básicas que forman complejos con los polisacáridos ácidos, que posteriormente provocarían una disociación entre las células endoteliales. En la otra, debida a *Rowley*¹² se expone que el efecto de la histamina, serotonina, bradquinina y otras es debido a una acción directa, constrictiva de los vasos, lo que provocaría congestión, dilatación y disociación endotelial de los

vasos aún más pequeños, considerando que no sea imposible que esos factores de permeabilidad tengan un efecto directo sobre las células del endotelio, forzándolas a contraerse, a perder contacto entre sí y, por consecuencia, a aumentar el espacio intercelular. Favoreciendo esta teoría se ha observado que la inflamación aguda no afecta a los capilares sino a las pequeñas venas, mientras que, como han demostrado *Cotra y Majno*,¹³ las inflamaciones demoradas, como lo son las provocadas por la aplicación de calor suave, luz ultravioleta, rayos X y toxinas bacterianas no afectan los vasos minúsculos y sí los capilares y vasos venoso de todo calibre.

El microscopio electrónico ha venido a dar nuevas orientaciones en estos estudios, demostrándose que el proceso no radica en los espacios intercelulares del endotelio vascular como se venía creyendo, puesto que estos espacios intercelulares del endotelio ocupan solamente el 0.2 por ciento del área capilar, cuyos diámetros no pasan de 100A. Para *Alksne*¹⁴ la histamina aumenta la permeabilidad actuando sobre la actividad de las membranas endoteliales, formando grandes vesículas que pueden llegar a dividir la célula en dos partes, formando un canal discreto en una exageración de un proceso natural de pinoctosis al que *Moore y Ruska*¹⁵ han denominado citopempsis, o sea, conducción a través de la célula.

Urticarias alérgicas y no alérgicas

Se ha dicho que la urticaria es la afección alérgica tipo, la reacción alérgica por excelencia, lo cual está muy lejos de ser la realidad. Quien se haya dedicado a estudiar minuciosamente este síndrome, registrando sus variaciones clínicas, sus formas de aparición y sus relaciones con los elementos causales,

no puede aceptar el factor alérgico como única explicación patogénica, existiendo un grupo bastante grande de manifestaciones urticarianas en que esta relación no es demostrable y que la alergia no puede explicar el fenómeno que se observa. Así opina *Winckelman*¹⁶ de la Clínica de los Hermanos Mayo quien escribe: "Muchos agentes, incluyendo drogas comúnmente administradas, venenos de abejas y serpientes, ovalbúmina y en algunos casos fresas y crustáceos liberan histamina y sustancias histaminoides en la piel por alguna acción primaria sin la presencia de anticuerpos demostrables. En realidad, los anticuerpos son raramente demostrables en la urticaria crónica". A conclusiones similares llega *Castañedo*¹⁷ en el capítulo dedicado a urticarias en una reciente obra-

*Green y cols.*¹⁸ también hacen referencia a la oscuridad de los factores etiológico en el síndrome de urticaria. Sobre este asunto escribe: "Puede ser de valor tomar en consideración el concepto que, en la gran mayoría de pacientes con esta enfermedad hay algún mediador todavía desconocido, el que debido a su presencia en cantidades excesivas o deficientes consecuente a cualquier variedad de estímulo no específico, pone en actividad una cadena de eventos que culminan en la liberación de histamina y la producción de urticaria".

Nosotros hemos observado una elevada cantidad de pacientes, más de un 60% en los que padeciendo de urticaria no se ha podido determinar antecedentes alérgicos personales ni familiares. Es más, al realizar en ellos pruebas de alérgenos los resultados son absolutamente negativos; son pacientes que pudiéramos llamar "alérgicamente negativos, y a pesar de ello están padeciendo de urticaria, lo que

contrasta con otros que además de reaccionar intensamente, no a uno, sino a varios alérgenos, tienen antecedentes personales y familiares claros y precisos de alergia.

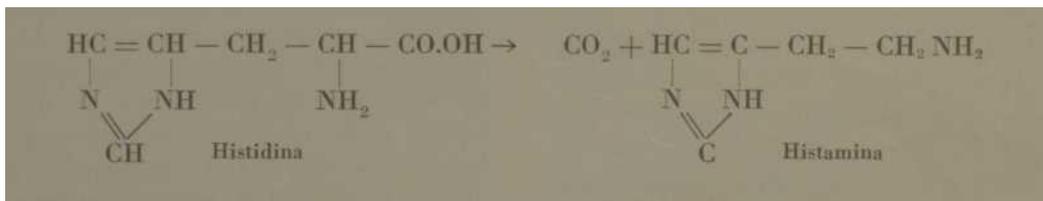
El ejemplo más característico y convincente de que todas las urticarias no son alérgicas nos lo da la urticaria nerviosa, una variedad de las colinérgicas, pacientes que se cubren de pequeños habones que después confluyen en grandes placas al miedo súbito o en relación con otras crisis emotivas y que no representan más que una de las tantas manifestaciones que hace el sistema nervioso a través de cualquiera de los órganos del sistema, en este caso, la piel.

No son nuevos estos conceptos, sino olvidados por muchos y desconocidos por otros, porque ya *Irrbaeh*¹⁹ en su obra publicada en 1943 escribía: "Debe hacerse énfasis, en primer lugar, que muchos médicos y pacientes actúan bajo la mala impresión de que toda urticaria debe ser considerada como alérgica en su origen".

Antes de proseguir en nuestros estudios cabe hacer una clasificación patogénica inicial de las urticarias dividiéndolas en dos grupos: *urticarias alérgicas* y *urticarias no alérgicas*".

La histamina en las urticarias

Cuando se produce el choque antígeno-anticuerpo aparecen de inmediato las células basófilas, cargadas de gránulos que fundamentalmente contienen histamina. Tanto los basófilos o células cebadas de Erlich como los mastocitos contienen una alta cifra de histamina. Pero estos últimos se encuentran fijos en los tejidos y solamente aparecen en cantidades abundantes en las mastocitosis de las cuales la urticaria pigmentosa es un ejemplo. Hoy no es aceptado sino por pocos que los eosinófilos contienen histamina. Es importante conocer que estas células contienen mucha histidina porque de este aminoácido por descarboxilación se forma la histamina según la siguiente ecuación química a la que nos referimos anteriormente:



En el choque antígeno-anticuerpo se provoca una desgranulación de el proceso, es decir, una liberación de los basófilos, que se puede observar

al microscopio y ha servido para establecer una técnica para determinar *in vitro* reacciones alérgicas a fármacos, principalmente antibióticos.^{20,21,22,23}

Por pruebas de anafilaxia pasiva en la piel se ha demostrado que la histamina liberada actúa además provocando la fijación de anticuerpos circulantes;²⁴ pero sea sea primario o secundario el fenómeno, el hecho es que la histamina

está presente acentuando o determinando de histamina en la piel y en la sangre de los urticarios, que es eliminada

Cuando los pacientes de urticaria facticia, una variedad del dermatografismo, son frotados de la cintura¹ cuello durante cinco minutos, se aumenta la concentración de histamina en sangre y disminuye en la piel. También en estos pacientes aparece la histamina en cantidades apreciables en las heces fecales, 260 gamma por gramo de

heces, mientras que está ausente en las heces fecales de las personas normales.⁵³

Como ya dijimos anteriormente, la histamina puede actuar directamente sobre los vasos capilares y, por un reflejo axónico, provocar la dilatación de las arteriolas próximas al lugar de la descarga. Hay otra teoría que explica los fenómenos que ocurren en el proceso antígeno-anticuerpo y que nosotros nos manifestamos partidarios de ella. Nos referimos a la teoría enzimática que nos explica, no solamente la liberación de histamina, sino también otros procesos que tienen lugar en el fenómeno alérgico, entre ellos el aumento de la permeabilidad capilar. Según *Rocha e Silva*:²⁶ "La activación de las enzimas proteolíticas es más importante que la liberación de histamina, y cualesquiera que sean las relaciones entre la histamina y los constituyentes celulares, la desintegración de la estructura celular por la acción de estas enzimas puede, evidentemente, desempeñar un papel en la génesis de estos síntomas. Esta acción enzimática sería la que originaría la desintegración de los basófilos y la lisis de los elementos que unen las células del endotelio vascular, de intervenir este mecanismo en el proceso.

Metabolismo de la histamina

Ya dijimos que la histamina se forma a expensas de la histidina por la acción de una decarboxilasa y también que la cantidad de histamina está aumentada tanto en la piel como en la sangre. Normalmente es excretada por la orina en una forma conjugada e inactiva que se puede liberar por la acción del $C1H$; ²⁷ el exceso también se elimina por los riñones y vuelve a cifras normales cuando pasa la fase aguda según *Adam y cols*⁸ *Pelhrat y Murat* demuestran que la novocaína y la epinefrina provocan una disminución de

la histamina de la piel, lo que era dependiente de su pase a la sangre.²⁹

Factores que pueden determinar el aumento de la cantidad de histamina

La cantidad de histamina puede estar aumentada por un aumento del catabolismo de la histidina o por un déficit del de la histamina; en ambos intervienen procesos enzimáticos o acción de hormonas.

Hay un grupo de sustancias, bastante grande, que provoca en el organismo humano liberación de histamina. Entre ellas *Sheldon*⁵⁵ cita las siguientes: Tween 20, destrán, morfina, curare, veneno de animales, estroscina, diguanidinas, papaverina, codeína y muchas más. *Thieri*" cita el novarsenol, las guanidinas y ciertos antimoniales en este grupo. A estas sustancias agregamos nosotros la histamina que puede ser inoculada por los pelos urticantes de algunos vegetales. Solamente por algunos de los productos que hemos mencionado arriba podemos estar conscientes que tratando de ejercer una función terapéutica en un sentido determinado podemos estar actuando en sentido contrario al introducir en el organismo una sustancia liberadora de histamina, tal como cuando inyectamos curare para controlar un efecto espasmodizante en una broncografía estamos provocando una descarga de histamina⁰ si prescribimos papaverina o codeína. *Morros Sardas* nos recuerda que también una descarga de histamina puede ser producida por una excitación del sistema nervioso.

En ciertos casos esa liberación de histamina pudiera resultar beneficiosa porque lleva a una depleción celular de esta sustancia.

Más adelante, al referirnos a los mecanismos enzimáticos, volveremos a considerar el importante papel de estas

reacciones en el aumento de la cantidad de histamina en nuestros tejidos.

Factores que pueden determinar la disminución de la cantidad de histamina

Véanse los siguientes mecanismos inhibidores: a) se ha demostrado que la alfametilhistidina es un inhibidor específico de la formación de la histamina por acción sobre el centro enzimático,³⁰ es decir, que ciertas sustancias actúan como inhibidores de la carboxilasa que actúa sobre la histidina y b) específicamente la cortisona actúa inactivando los sistemas enzimáticos que provocan la formación de histamina según experiencias de Smith.³¹ También Schayer y Davis³² han demostrado que la piel de ratas tratadas con cortisona pierde, en grado considerable, el poder de fijar la histamina exógena, *in vitro*, y Code y cols.³³ han observado que en los pacientes a quienes se administra cortisona la concentración de histamina en sangre es baja.

Hicks y Jfest¹¹ hacen las mismas observaciones llegando a las conclusiones de que la cortisona y otros corticosteroides bajan la actividad de la descarboxilasa de la histidina y de la serotonina, mientras que el acetato de desoxicorticosterona no tiene esa acción.

Esta función de las enzimas es otro punto a considerar en el metabolismo de la histamina. Así como la histidina por una descarboxilasa se transforma en histamina, ésta, por la acción de una histaminasa se transforma en imidazo- acetilaldehído o en un producto similar.³⁵ Ciertas sustancias pueden inhibir la carboxilasa que actúa sobre la histidina, tales como el NSD-1055 y la 4-bromo-3-hidroxibenzolxamina³⁶ que en pacientes con mastocitos previno los trastornos atribuidos a la histamina.

La formación de histamina puede estar aumentada por la descarboxilación de la

histidina a nivel de los intestinos por la flora bacteriana³⁷ y también por su liberación por la mucosa gástrica. Sin embargo, sobre este último dato hemos observado que son muy escasos los pacientes de urticaria portadores de úlceras gástricas mientras que son muy abundantes los urticarianos cuya afección conomita con una anoclorhidria o una hipoclorhidria. Se ha determinado que la capacidad de producción de la histamina está determinada por el pH intestinal, aumentándose esa capacidad por las colonias de E- coli y de salmonellas. Un medio ácido durante el crecimiento bacteriano estimula a formación de la descarboxilasa que actúa sobre la histidina y al mismo tiempo inhibe la formación de otro enzima histaminolítico, la histaminasa.³⁸

Sobre esta enzima mucho se ha escrito. V muchas experiencias se han realizado. En un momento se pensó que con la histaminasa se iban a poder controlar todos los efectos de la histamina, pero los resultados no se mantuvieron a la par con las esperanzas de los investigadores. En experiencias con animales se demostró que grandes dosis de histaminasa protegían contra dosis letales de histamina, pero a su vez la histaminasa en esas dosis resultaba tóxica.³⁹ Los resultados favorables que de inicio se atribuyeron a esta enzima no fueron confirmados clínicamente y el producto ha sido olvidado como fármaco; pero en el organismo se sigue produciendo y hay que tomarlo en consideración en el estudio del mecanismo del control de la histamina.

En el embarazo hay alteraciones de los niveles normales de histamina. Es frecuente la observación de que en estas condiciones hay remisión de las afecciones alérgicas mientras que en otras mujeres estas se exacerban desde los primeros meses de embarazo; pero lo primero es lo que más se observa. Kapelner-Adler⁴³ halla

niveles de histaminasa elevados en el suero sanguíneo de los embarazos normales lo que considera que actúa como un mecanismo de protección. En los casos de toxemia grave por el contrario se produce un descenso de la histaminasa y elevación de la histamina plasmática. Este exceso de histaminasa es producido en la placenta. En otro trabajo⁴⁴ había realizado determinaciones de histamina en el plasma de 91 embarazadas y en el suero de todas ellas demostraba gran actividad de la histaminasa existiendo una declinación hacia la fecha del parto. *Anrep*⁴³ señala que en las embarazadas se inicia un proceso de histaminolisis a partir del segundo mes, el que va aumentando hasta el parto y señala no solamente que la placenta produce una elevada cantidad de histaminasa sino también que ésta es liberada hacia el torrente circulatorio. También *Swanberg*⁴⁶ reporta una acción histaminolítica en la sangre de las embarazadas que se va aumentando a medida que se desarrolla el embrión y que la sangre del cordón umbilical tiene un poder histaminolítico más alto que la del feto. Numerosos autores han señalado la actividad histaminolítica de la placenta y *Code*, ya citado anteriormente, menciona la actividad histaminolítica de otra enzima, una diamino-oxidasa.

Lo anterior nos explicaría, además, los resultados beneficiosos reportados entre nosotros por *Valverde Medsl*⁴⁷ siguiendo los trabajos de *Filatov*.⁴⁸

La histamina y las hormonas de las glándulas endocrinas

Siendo la histamina una hormona hística es lógico considerar que participen de ese proceso general de interrelación hormonal y quizás con más intimidad con aquellas que directamente intervienen en los procesos

alérgicos, como lo son las hormonas de la suprarrenal y de la hipófisis. Y eso ha sido comprobado, tanto *in vivo* como *in vitro*

*Code*⁴⁰ y *Rorsman y Cols*,⁴¹ estos citados por *Code*, señalan una acción inhibitoria sobre la concentración de histamina en sangre ejercida por la cortisona, la que al mismo tiempo provoca basopenia en pacientes de urticaria. Este mecanismo, que explica una de las acciones de la acción antiflogística de esta hormona, debe ser considerada en la fisiopatología del balance de la histamina en nuestros tejidos. *Rose*⁴² también enfoca el mecanismo de la corteza y de la médula suprarrenal en la regulación de la producción de histamina. Según estos autores la basopenia que se registra en la urticaria puede ser reproducida en personas normales por la inyección de cortisona, correspondiendo ese fenómeno con una concentración baja de histamina.

En lo que respecta a otras glándulas se han señalado relaciones entre la histamina y la administración de tiroxina o de tiroides desecado.⁴⁹

No podían faltar los estudios de la histamina en relación con la epinefrina. *Rose*⁵⁰ señala una oposición entre ambas hormonas, pero sin embargo a una administración de epinefrina se aprecia una descarga de histamina, considerándose que ambas hormonas intervienen en el mecanismo regulador de la tensión arterial.

En resumen, la cantidad de histamina puede estar aumentada o disminuida por mecanismos independientes de un shock antígeno anticuerpo, entre los que consideramos, en primer término, la introducción de sustancias tóxicas, drogas, por acción de quemaduras y por aumento directo, exógeno, de histamina, tal como sucede cuando se ingiere alimentos ricos

en estas sustancias, como carnes enlatadas, ciertos pescados; puede estar aumentada por un exceso del catabolismo de la histidina, por acción de la carboxilasa que la ha de transformar en histamina; por un déficit del catabolismo de la histamina por la histaminasa, procesos que, según *Rose*; " se producen a nivel del riñón, hígado y pulmones. Aun cuando *Pisani*, nuestro *Ernesto (Che) Guevara* y otros¹¹ determinaron ausencia de la histaminasa en esos órganos. finalmente, puede actuar en este balance de la histamina una inhibición hormonal: cortisona, epinefrina o norepinefrina⁵² procesos, que pueden actuar independientemente o unidos a los alérgicos haciendo aún más difícil el estudio del síndrome urticariano.

Los histaminoinhibidores

Hasta el año 1941 mucho se había investigado tratando de hallar una sustancia que contrarrestara la acción de la histamina de un modo efectivo. En 1942 apareció en Europa literatura sobre el Antergan que responde a la fórmula fenil-N-bencil-N-dimetilendiamina y posteriormente apareció el NeoAntergán

con la fórmula N-p-metoxibencil-N-dimetilamino-etil-a-aminopirina. Poco después aparecieron en los Estados Unidos de Norteamérica dos productos de esta naturaleza, el Benadril (beta-dimetilaminoetil bencilil eter dicloride) o didifenhyramina y la Piribenzamina (Piridil-N-bencil-N-dimetil-etileirdiamina, hidrocuaruro) todos ellos de comprobada acción antihistamínica. Posteriormente el número de estos productos creció en una batalla de competencia de los laboratorios farmacéuticos comerciales y aparecieron el Chlor-Trimeton, Clorotripon, el Chlor-Neoantergan, Histadyl, Tagathen, Airtistina, Nelietramina, Hydrillin y

muchísimos más cuyas fórmulas químicas no consideramos que debemos aquí presentar por ser productos bien conocidos de todos y estar en todos los trabajos de aquella época.

La propiedad antihistamínica de cada uno de estos productos no es la misma, un tampoco la intensidad de sus efectos colaterales, a veces de tipo tóxico. En algunos su actividad antialérgica es más amplia que la de otros en general o en relación con los aparatos donde se manifiestan las reacciones, mientras que a algunos se les señala una acción prepotente en las alteraciones del aparato respiratorio o en las dermatosis alérgicas. Para algunos la antistina tiene una acción de mayor actividad en el aparato respiratorio, mientras que otros reclamaban esa mayor actividad para las dermatosis alérgicas. Según Arbesman⁵¹ el hydrillin es el más efectivo en el tratamiento del asma y encuentra que otros antihistamínicos de menor potencia general muestran gran eficacia en el control de otras afecciones alérgicas en algunos pacientes estimando que "hay un lugar definido en el armamento de los alergólogos para estos antihistamínicos de menor potencia".

Respuestas de las urticarias al tratamiento con antihistamínicos

Al tener a nuestra disposición una sustancia que se opusiera a la acción de la histamina se pudo aliviar una gran proporción de los padecimientos alérgicos y los alergólogos podemos decir con orgullo que con esas sustancias iniciamos una nueva era en el campo de la terapéutica. Específicamente en las urticarias los antihistamínicos han sido sumamente útiles, aliviando a los pacientes, al menos, sintomáticamente, pero no han resultado, como algunos

creyeron (le inicio, una panacea para todos los fenómenos alérgicos. Pronto se pudo apreciar que no todas las manifestaciones urticarianas eran controladas por estos medicamentos, existiendo algunas en que ellos no ejercían acción beneficiosa alguna y, cuando más, lo que hacían era controlar muy ligeramente el prurito. La más característica de estas reacciones resistentes a los antihistamínicos es el edema de Quineke hereditario en que a elevadas dosis no ejercen acción.

En virtud de estas observaciones liemos hecho una clasificación farmacológica de las urticarias, o sea, basándonos en la respuesta a los distintos fármacos prescritos para sus tratamientos y en el caso particular de los antihistamíricos hemos clasificado a las urticarias cuyos síntomas son controlados por la administración de estas sustancias como *urticarias histamínicas*, clasificación que hacemos independientemente de considerar si la patogenia es o no alérgica.

RESUMEN

Urticarias histamínicas	Alérgicas
	No alérgicas

AUMENTO DE LA CANTIDAD DE HISTAMINA HISTICA	
CAUSAS	
1.—Por exceso de decarboxilación de la histidina (Influencia de la flora bacteriana intestinal)	
2.—Por déficit de histaminasa	{ Disminución del pH intestinal Toxemias.
3.—Por liberación de histamina endógena	
	{ a) Por la mucosa gástrica b) Por el sistema nervioso c) Por sustancias histaminoliberadoras.
4.—Por inoculación de histamina	{ Venenos de animales Histamina vegetal Iatrogenia.

DISMINUCION DE LA CANTIDAD DE HISTAMINA HISTICA	
CAUSAS	
1.—Por inhibidores de la descarboxilasa de la histidina	{ 2-metil-histidina 4-bromo-3-hidrobencilamina NSD-1055
2.—Por exceso de histaminasa	{ Embarazo Injertos placentarios
3.—Por inhibición hormonal	{ Cortisona y derivados Epinefrina.
Indicaciones terapéuticas:	
Histaminoinhibidores	Antihistamínicos
Histaminocontroladores	{ Cortisona y derivados Epinefrina.

Urticarias colinérgicas

Otra hormona tisular que influye en la génesis de las reacciones urticarianas es la acetilcolina, sustancia que se consideraba que era liberada únicamente en las extremidades nerviosas del parasimpático; pero que hoy es aceptado que hay fibras del parasimpático que liberan acetilcolina, como lo son las que terminan en las glándulas sudoríparas, clasificándose como colinérgicas o adrenérgicas ya liberen acetilcolina o adrenalina o simpatina.⁵⁷

Dos tipos de acciones caracterizan a la acetilcolina, una, la nicotínica mediante la cual se activa la sinapsis gangliónica y la placa fina de los músculos voluntarios; la otra es provocando contracción de la pupila, secreción de las glándulas salivales y espasmos bronquiales acciones que son similares a las provocadas por las muscarina, de donde reciben el nombre de acción muscarínica.

La acetilcolina tiene la siguiente fórmula química:



Al liberarse la acetilcolina junto a la placa muscular provoca una modificación de su permeabilidad al combinarse con sus receptores específicos, aumentando dicha permeabilidad por un mecanismo de despolarización de las membranas lo que permite se intensifique el gradiente del medio según la teoría de *Nachtnansohn*,⁵⁸ De persistir esta acción continuaría la despolarización, pero esta sustancia es rápidamente inhibida por sustancias enzimáticas, las colessterinasas de las que fundamentalmente hay dos naturales: una verdadera colessterinasa que se encuentra en el suero humano y en el tejido nervioso y otra en la sustancia blanca de este tejido y en los eritrocitos.

De todas las acciones la que nos interesa ahora a nosotros es la que provoca la dilatación de las arteriolas por mecanismos similares a los que explicamos para la histamina; pero no idénticos, pudiéndose provocar los pequeños edemas ya por un aumento de la producción de acetilcolina o por una anticoles-terinasa, o sea, una sustancia que inhibiera la colessterina. Tal es la génesis

de las reacciones habonosas que se incluyen bajo el epígrafe de urticarias colinérgicas y que se desarrollan por acción nerviosa, por el frío el calor o esfuerzos físicos. Consideramos fuera de este grupo las glandes urticarias a frigori o por grandes elevaciones de calor.

*Miller y cois*⁵⁴ establecen los siguientes requisitos para clasificar una urticaria como colinérgica:

- a) pequeños habones urticarianos de 3 mm de diámetro rodeados de un eritema de reflejo axoniario;
- b) aparición de manifestaciones cutáneas después de la exposición al calor, esfuerzos o emociones;
- c) no dermatografismo;
- d) prueba al mecolil mayor de 15 mm por la inyección¹ intradérmica de una solución al 1:5000 de mecolina, hecha varios días después de una reacción general de urticaria, para evitar la acción de un estado refractario.

Estudiando Frumes⁶⁰ el papel de las emociones en las urticarias en general, sin establecer clasificación alguna, considera que el parasimpático tiene una acción definida en estos fenómenos, porque su estímulo provoca enrojecimiento, sudoración y prurito, fenómeno producido por la acetilcolina y que, según él, se observan en casi todas las manifestaciones urticarianas. No estamos de acuerdo con este autor porque dista mucho de ser realidad que en todas las urticarias se pueda apreciar una influencia colinérgica.

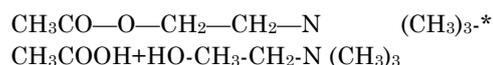
Sin entrar en universalismos como el anterior, recientes investigaciones parecen establecer el hecho de que existe una relación entre la acetilcolina y la histamina, considerándose que la primera provoca liberación de la segunda. Para llegar *Morgan*⁶¹ a estas conclusiones se basa en que la urticaria colinérgica no se desarrolla en regiones de la piel exhaustas de histamina.

Los trabajos de *Moynahan*⁶² aclaran la explicación de este fenómeno. Siete de dieciocho voluntarios a los que se había administrado carbamiletilcolina y una dilución de histamina por electro- fóresis mostraron una reducción paralela de habones y eritema si se les administraba Phenergan y Anthisan, dos antihistamínicos, en otro de los 6 pacientes los antihistamínicos mostraron un notable efecto anticolinérgico, mientras que el resto no mostró efecto inhibitorio alguno.

Consideramos que, aunque las urticarias colinérgicas sean medidas por la histamina, tienen una individualidad tanto en forma como en modo de aparición que les permiten ser incluidas en un grupo aparte y el hecho de que pueda en ellas intervenir la histamina, aun cuando sea en pequeñas proporciones, puede explicar el fenómeno, inexplicable para algunos como *Sheldan*⁵⁵ de que estas dermatosis cedan a los antihistamínicos.

Influencia de enzima y hormonas

La colina se esterifica con el acético mediante una coenzima A en una primera parte de cuyo proceso interviene el ATP. Normalmente, según la teoría de *Nachmanson* la acetilcolina liberada a nivel de las terminaciones nerviosas es inmediatamente destruida por las colesteroesterinasas según la siguiente reacción química:



Normalmente la acetilcolina es inhibida no solamente por la acetilcoesterinasa sino también por una butirinicolesterinasa.⁶³ Podríamos considerar un aumento de la producción de acetilcolina o bajos niveles de coesterinasa, una exagerada producción de anticolesterinasa o el contacto de las células nerviosas con sustancias tóxicas que actuaron como anticolesterinasa, del mismo modo

que actúa el Paratliion, para que resulte un exceso de colessterina que actuará sobre las innumerables terminaciones nerviosas a nivel de los, también numerosos, folículos vellosos y se produzca una vasodilatación alveolar y la formación de microedemas o pequeños babones característicos de la urticaria colinérgica.

En estas dermatosis se ha podido demostrar la existencia de bajos niveles de colcsterinasa, *Magnas y Thompson*⁶⁴ mientras que en pacientes con formación de grandes babones y dermatografismo, características de urticarias no colinérgicas, así como en la urticaria pigmentosa, los niveles de colessterinasa eran normales.

En lo que respecta a la anatomía patológica *Garrot*⁶⁵ considera que el edema colinérgico no es primariamente un edema dermal sino una lesión epidemial espongiótica muy en relación con la mi liaria, lo que citamos a título de información porque nosotros no hemos hecho biopsias de este tipo de urticaria.

No podíamos explicarnos la verdadera patogenia de estas urticarias que están en relación con las emociones pues siempre venía a nuestra mente, que en esos estados lo que predomina es la fase adrenérgica. Para explicarnos este fenómeno vinieron a nuestra ayuda los trabajos de *Benson*⁶⁸ quien demostró una depresión de la acción hidrolítica ejercida por la colessterinasa cuando abunda la epinefrina. Recordemos que las terminaciones nerviosas colinérgicas están muy próximas a las adrenérgicas. Esta inhibición acetilcolínica de la simpatina o epinefrina es un fenómeno normal, pero en ciertos casos puede ser una disfunción, una exageración de un proceso normal y, por consiguiente, no observable en todos los individuos.

Dejemos bien aclarado que la urticaria colinérgica no es un fenómeno dependiente de una reacción antígeno-anticuerpo por lo

que no se consideran como urticarias alérgicas.

Terapéutica

La atropina inhibe la acción de la acetilcolina, pero no siempre es efectiva dado que no actúa sobre todas sus manifestaciones lo que se considera que es debido a que la acetilcolina se acumula⁶⁷ por las distintas causas ya explicadas. Se ha provocado la aparición de urticaria por esfuerzos físicos y por inmersión en el agua y en todos los casos la reacción ha sido inhibida por la administración de atropina.⁶¹

Debe administrarse en estos casos las sustancias parasimpaticolíticas con las debidas precauciones actuando en este sentido un psicofármaco con especial actividad entre otros, la hidroxicina, la que volveremos a citar en el estudio de los antiserotonínicos.⁶⁸ También actúan en este sentido otros derivados del ácido hidroximínico y de las, oxiruas. La hidroxicina actúa destruyendo la unión entre las colessterinasas y las anti-colessterinasas, permitiendo actuar a las primeras que lo hacen inhibiendo la colessterina y llevando otra vez la placa sináptica a su polarización inicial y a la reabsorción de los iones K y Na.

Algunos antihistaminicos tienen una notable actividad anticolinérgica se señala la piribenzamina y el thenilene que ejercen independientemente de la antihistamínica. Considerando los trabajos de *Morgan* y los de *Moynahan*, anteriormente citados, consideramos lógico incorporar antihistaminicos a los tratamientos específicos anticolinérgicos señalados más arriba.

Urinarias serotoninicas

En otro trabajo⁶⁹ hemos informado el resultado favorable obtenido por el tratamiento de urticarias, que no respondían sintomáticamente a los antihistaminicos

URTICARIAS COLINERGICAS: No alérgicas.	
Patogenia:	
Por exceso de acetilcolina	Absoluto ^Relativo
	Déficit de colesterasinasa Exceso de anticolesterinasa _ Acción adrenérgica
	Parasympaticolíticos: atropina y otros.
Fármacos	Derivados del ácido liidroxiimínico y de Oximas: hidroxicina Antihistaminicos.

ni a los colinérgicos, con la 10- metoxi-deserpidina cuyo nombre comercial es Decaserpyl, un producto sintético del alcaloide de la reserpina, recomendado por el laboratorio productor para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Al hacer la observación de la resistencia a los fármacos citados recordamos los trabajos de *Geiger y Alpers*⁷⁰ que investigando la reacción *Schutz-Dale* presentan pruebas de que, por lo menos tres agentes actúan en la contracción del íleo de los curíeles sensibilizados cuando se vuelve a poner en contacto la tira intestinal con el antígeno. Estos agentes son: la histamina, la serotonina y la acetilcolina. Por cierto, que ellos consideran que esta última es más un resultado que una causa de la reacción. Entre las sustancias que se oponen a la serotonina, que es la 5-hidroxi-triptamina, (5-H-T) están la serotonina, la dietilamida lisérgica, la yohimbina y la atropina. La segunda sustancia es un poderoso alucinante y la yohimbina es un vasodilatador con especificidad hacia los órganos de la pelvis. Fue por esa razón que nos decidimos a emplear el alcaloide sintético de la reserpina con los resultados altamente favorables ya referidos, siendo

óptimos estos en aquellos pacientes cuyas manifestaciones urticarianas no respondían al tratamiento con antihistaminicos. Los trabajos originales los presentamos al I Congreso Latinoamericano de Alergología, México, 1962.

Posteriormente, debido a no tener a nuestra disposición ese producto sintético, recurrimos a prescribir la reserpina a las pequeñas dosis de un octavo de miligramo cada doce horas, con resultados favorables, aunque con la inconveniencia de las manifestaciones tóxicas de esta sustancia. *Gener*⁷¹ y otros colegas que también han empleado la reserpina en el tratamiento de estas urticarias nos informan resultados favorables, *Arguelles Casal*¹ la incluye en su libro en la lista de los fármacos a ser prescritos, habiéndose reportado su utilidad en el tratamiento de la urticaria pigmentosa ^{72,73} *Kedra*⁷⁴ emplea el Serparsil en el tratamiento de varias dermatosis, informando los resultados más favorables en el de algunas urticarias y *Polak*⁷⁵ nos informa sobre los resultados antialérgicos, como él así los denomina, de los alcaloides de la rauwolfia. Ya antes se

había señalado la acción antipruriginosa de los alcaloides de la reserpina en dermatosis en las que se consideraba un factor psicógeno⁷⁰ y pudiera hacerse la crítica de que el producto que empleamos actúa como psicofármaco; pero debe ser observado que las dosis prescritas por nosotros están muy por debajo de las recomendadas para su acción psicógena.

Resultados muy favorables hemos tenido también con la ciproheptadina (1- metol-4-5- dibenzo - cicloheptatrienilidene) que goza de las propiedades de actuar con antiserotonínica y a la vez como antihistamínico.^{78,79,80} No teniendo a nuestra disposición este producto, en determinados casos en que la respuesta beneficiosa era parcial tanto a la histamina como a la serotonina, asociamos un antibistamínico a la reserpina, a la mitad de la dosis normal de éste pudiendo así resolver sintomáticamente esos casos.

La sustancia de más alto poder anti-serotonínico es la dietilamida del ácido lisérgico^{81,82} pero desgraciadamente, como ya dijimos, su empleo está contraindicado por ser una droga alucinógena.

Hay varios antihistamínicos que poseen acción antiserotonínica entre ellos en primer lugar la Tripeleennamina, la Tenalina, la Feniradamina; pero esa acción es reportada *in vitro*.

Son también medicamentos de poder antiserotonínico la Prometazina, la Clopropromazina, la Harmina o N-142,⁸³ homoclorciclina,⁸⁴ ⁸⁵ el inethysergide (maleato de butanolamida) ^{86,87} y otras de menor importancia y sólo de valor experimental como la morfina.

La hidroxicina, que ya citamos en la sección dedicada a la acetilcolina, también tiene una poderosa acción antiserotonínica. *Feinberg y cols.*⁶⁵ reportan al Atarax, nombre comercial del pro

ducto, como potente antianafiláctico, antihistamínico, antiserotonínico y anti-acetilcolínico. Tal como lo señalamos con la reserpina la actividad de este antimedador químico es independiente de su acción sicofarmacológica pues responde a dosis muy por debajo de las necesarias para actuar de esta forma.

Características de las urticarias serotoninicas

Estas urticarias se diferencian de las colinérgicas por ser negativas a las pruebas de mecoli y por el tamaño de los babones, que son mucho más grandes. V por lo general, responden intensamente a las pruebas de urticaria provocada.

Son generalmente histaminorresistentes, a pesar de responder *in vitro* a la acción de algunos antihistamínicos y específicamente son difenhidraminoresistentes.

Estas urticarias pueden ser alérgicas y no alérgicas, teniendo la impresión de que un tanto por cierto de estas manifestaciones por nosotros observadas son de naturaleza no alérgica.

Factores enzimáticos. Metabolismo de la serotonina

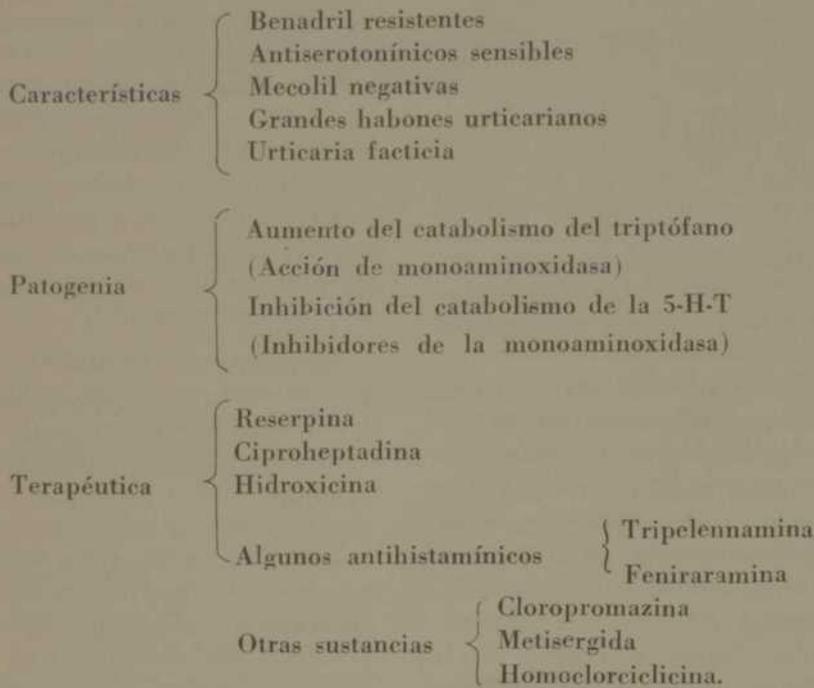
El aminoácido triptófano, o ácido beta-indol-alfa-amino-propiónico es transformado por la acción de una hidroxilasa en la 5-hidroxitriptamina y ésta por la acción de otra enzima es transformada en el ácido 5-hidroxi-indolacético que se elimina por la orina y sirve como índice del catabolismo de la serotonina. La enzima que actúa sobre la 5-H^{*}T es una aminooxidasa.

Como señala *Mathov*,⁷⁹ este catabolismo puede ser inhibido por los inhibidores de la monoaminaoxidasa y provocar una acumulación de serotonina en el organismo. Entre ellos se encuentra la Iproniazida.

A L E R G I C A S

Urticarias serotoninicas

No alérgicas con más frecuencia



Urticaria por polipéptidos vasodilatadores

Ante la posibilidad de controlar muchas manifestaciones urticarianas por fármaco alguno, ya fueren antihistamínicos, anticolinérgicos o antiserotonínicos, en pacientes que habían sido tratados ineficazmente por derivados de la cortisona, por sicofármacos y basta por ACTH habíamos sospechado que tenían que existir otros factores que fueran los que intervinieran en el desarrollo de esas urticarias. Y esa es la realidad. Se ha aislado un grupo de polipéptidos de alto poder vasodilatador cuya administración al hombre produce la formación de eritema y habones urticarios y que si se inyectan en una región controlada por una banda apretada la reacción no

se extiende más allá del sitio que abarca la compresión.⁸³ Estos polipéptidos reciben el nombre de "quininas"⁸⁹ formándose a partir de un precursor nombrado quinínogeno, polipéptido de 10 aminoácidos separado de una molécula de globulina por una proteasa, que es el kalidín 10, un débil vasodilatador que por acción de una aminopeptidasa se transforma en la bradiquinina o kalidina

9 que es un potente vasodilatador. La vida de este nonapeptide es muy corta ya que es inactivada por una carbopeptidasa que lo transforma en un octapéptido sin efecto vasodilatador. Una gran proporción del nonapéptido o vasodilatador activo, la bradiquinina, es liberada en el páncreas habiéndose observado en pancreatitis experimentales en el perro que la producción de quininas es tanta

que lo conducen al shock”¹¹ Está constituido por dos moléculas de arginina, tres de prolina, una de glicina, dos de fenilalanina según la siguiente fórmula desarrollada:

Fue descubierto en 1949 por *Rocha e Silva*,⁹¹ siendo necesario varios litros de sangre para obtener solamente unos miligramos en estado de pureza. Además de vasodilatador actúa como hipotensor arterial,⁹² aumentando la permeabilidad vascular.

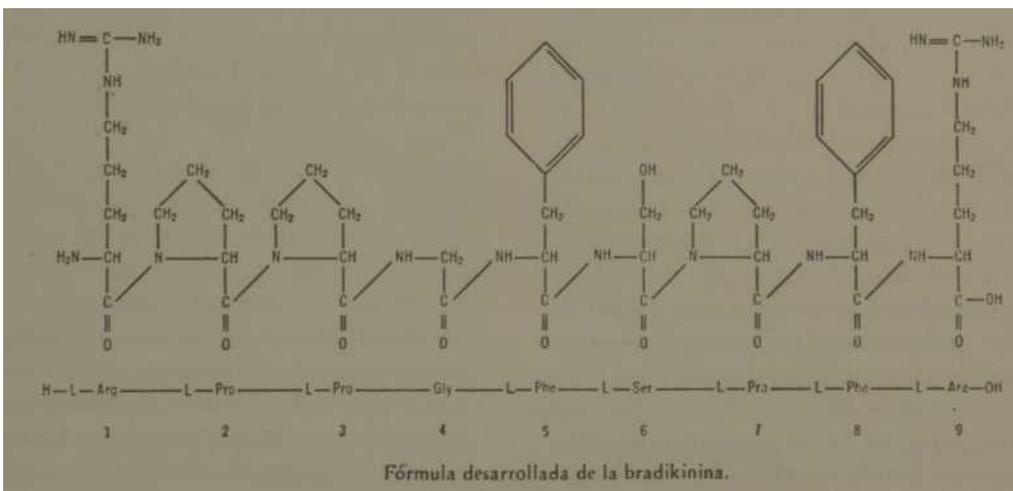
Se considera que la bradiquinina, al igual que la histamina y la serotonina es antagonizada por los eosinófilos⁹³ y que la histamina tiene, entre otras, la función de activar enzimáticamente la formación de bradiquinina. La interacción entre la histamina, la serotonina, la nor-epinefrina y/o la epinefrina y las quininas, principalmente la bradiquinina está admirablemente expresado por *Melmon y Kline*⁹⁴ en la siguiente fórmula esquemática en la que la macla de una flecha indica que una sustancia es liberada en la sangre por la acción de la sustancia que está en el extremo opuesto. Si las maclas se encuentran a cada extremo de una línea, indica que esas sustancias ejercen su acción una sobre otra.

No podemos dudar que una sustancia que tiene todas las características de los mediadores químicos conocidos que actúan desencadenando reacciones alérgicas o patérgicas, a su vez no intervengan en estos procesos y más aún cuando se trata de un poderoso vasodilatador y permeabilizador vascular. En efecto como señalan *Aldrete y cois.*⁸⁶ “la evidencia experimental sugiere que las quininas participan en los ajustes vasculares termorreguladores, en la producción de los edemas por traumatismos, en la génesis de procesos alérgicos y en la respuesta inflamatoria normal”.

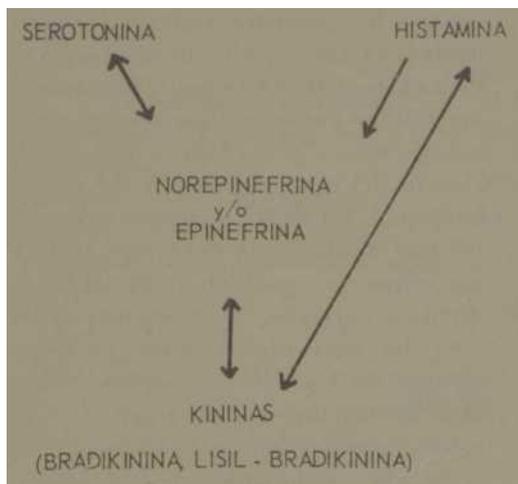
Las reacciones patérgicas provocadas por muchos venenos de animales, a las que nos referiremo en particular en el capítulo de las urticarias biogénicas se comportan del mismo modo que los fenómenos que se producen consecutivos a la administración de las quininas. Fue precisamente en el veneno de serpiente incubado con plasma que *Rocha e Silva* descubrió la bradiquinina.

Las enzimas en la producción de las quininas

*Frey y Krau*³⁶ fueron los pioneros en el estudio de estas sustancias habiendo demostrado ya antes del 1927 que cuando la sangre y el extracto pancreático se



incuban juntos se forma una sustancia a la que denominaron "kallikreina" que produce un efecto contráctil sobre la musculatura lisa y a la que consideraron como una hormona tisular. Estas sustancias se encuentran en las glándulas salivales,⁸⁷ en las lágrimas, en las glándulas sudoríparas y en el páncreas, siendo la palabra "kallikreina" un derivado de la voz griega que significa "páncreas".



Es esta la sustancia que forma el quinínogeno a expensas de una fracción globulínica alfa 2; otra enzima, una aminopeptidasa transforma el decapeptido en un monapéptido, nuestra bradiquinina, y otra carboxipeptidasa termina pronto con la vida de la bradiquinina transformándola en el octapéptido.

Una antienzima puede inhibir estos procesos a nivel de cualquiera de sus fases. *Aldrete* menciona el Trasylol, un polipéptido que se extrae de las parótidas bovinas que puede inhibir varias enzimas y entre ellas kallikreina. Recordemos que el mecanismo de las enzimas es muy complicado, que cada una de ellas tiene un precursor y que ellas trabajan con un complemento, una coenzima. Sus alteraciones, como es fácil de explicar,

pueden influir en la cantidad de bradiquinina, aumentándola o disminuyéndola y facilitando, en el primero de los casos, el desencadenamiento de una crisis urticariana.

Se ha considerado que en ciertos individuos hay una carencia de inhibidores de la kalikreína, las que al actuar sin control lo harían produciendo enormes cantidades de bradiquinina, con la consiguiente aparición de urticaria y edemas angioneuróticos.⁹⁸

El factor de permeabilidad vascular y el anti factor

Se ha descubierto un agente que actúa sobre la permeabilidad vascular aumentándola y que se designa con las siglas PP" que al igual que la bradiquinina está presente en el plasma en la forma de un precursor al que se designa con el nombre de pro-FP, que activado por dilución forma el FP activo e *in vitro*, por la adición de acetona al 20 por ciento se transforma en kalikreína, habiéndose demostrado que esta sustancia tiene una acción clara y definida sobre la permeabilidad vascular. El factor de *Hagemann* es considerado esencial tanto para activación del FP como para la de la kalikreína. Para *Landerman l cols.*^w no es tan importante el aumento de los valores séricos de la bradiquinina y del FP como lo es la existencia de inhibidores de esas sustancias en cantidades suficientes para poder evitar la formación de edemas.

El estudio de las bradiquininas, el FP, anti-FP, el anti-kalikreínas en relación con el factor de *Hagemann* es bastante complicado y no consideramos que en este trabajo debemos extendernos en esta materia, remitiendo al lector estudioso a los trabajos mencionados en las referencias; pero sí debemos tener presente que ellos tienen que ser considerados en el estudio de las urticarias.

El edema de Quinche en relación con el FP y el anti-FP

En el año 1882 *Quinche*⁹⁵ describió “un edema hereditario que se presenta en forma aguda” y que él consideró que era debido a una angioneurosis. Desde entonces se ha clasificado impropriadamente como edema angioneurótico a todo edema de alguna extensión que se presente en tejidos laxos, como los párpados, labios, mejillas, etc.

Podría interpretarse que esa clasificación no tiene importancia alguna, salvo el concepto etiopatogénico, sin embargo, es muy importante establecer la identidad del verdadero edema angioneurótico hereditario de *Quinche* porque de ello puede depender la vida del paciente.

El edema angioneurótico descrito por *Quinche*, tiene, además de las características de ser hereditario, la de que se acompaña de manifestaciones viscerales, principalmente digestivas: vesícula biliar, intestinos, estómago o boca, con náuseas, vómitos, intensos dolores gástricos y de la vesícula biliar, cólicos intestinales con pérdida del conocimiento que muchas veces son consecutivas a traumas, como los casos reportados por *Buy lia y cois*.¹⁰⁰ *Trigg*¹⁰¹ hace un estudio de seis generaciones de una familia de 115 miembros, veinte de los cuales padecían de edema de *Quincke*, reportándose dos casos de muerte en plena crisis. Uno de ellos había estado recluido en el hospital cinco veces por esta afección.

Estos pacientes pueden ser llevados equivocadamente a la mesa de operaciones dada la intensidad de los síntomas digestivos, lo que los expone a la muerte porque todo trauma desencadena en ellos los cuadros descritos. La dentadura de estos pacientes debe ser revisada con frecuencia para curar a tiempo cualquier carie que pueda presentarse y evitar una extracción de una pieza denta

ria y tanto ellos como sus familiares deben estar prevenidos.

El edema angioneurótico hereditario no responde a los tratamientos con antihistamínicos, antiserotonínicos ni anticolinérgicos, ni se ha reportado resultado favorable alguno de la investigación de alérgenos ni de régimen dietético alguno.

Landerman y cols.^M en el estudio de una mujer con edema angioneurótico hereditario, con dos hijos, uno de los cuales efectivamente padecía la enfermedad, ha demostrado que el proceso radica en la deficiencia del factor de permeabilidad vascular a que nos referimos anteriormente y también a una insuficiencia del inhibidor sérico del plasma kallikrein. En ambos pacientes se demostró una insuficiencia del factor anti-FP, con cifras muy por debajo de las de individuos normales.

Se ha ensayado en estos pacientes, además de los antihistamínicos¹⁰² toda clase de tratamiento sin resultado favorable alguno, desde la epinefrina hasta el ACTH, calcio endovenoso, pilocarpina, phresina, morfina, derivados de la cortisona. Parece que la prometazina^{10aA} ejerce un efecto favorable y últimamente se está recomendando el tratamiento con metiltestosterona.¹⁰³¹⁰⁴

Se han reportado manifestaciones de edema angioneurótico muy parecidas al del edema hereditario, pero de naturaleza alérgica, uno por sensibilización al suero de caballo¹⁰⁵ y en otro que no se determinó el alérgeno;¹⁰⁶ pero en ellos se presentaron manifestaciones cerebrales con repercusiones sobre el aparato digestivo.

La literatura dermatológica extranjera, sobre todo la americana, abunda en reportes de falsos edemas de *Quincke* que no son más que, repetimos, manifestaciones urticarianas en tejido laxo. El edema de *Quincke* angioneurótico, familiar, no es frecuente.

RESUMEN	
	Alérgicas
Urticarias por polipéptidos vasodilatadores	
	No alérgicas
Patogenia.	
Exceso de bradiquinina	<ul style="list-style-type: none"> Exceso de kalieireína Inoculación de bradiquinina (venenos de animales) Acción excitante de hormonas tisulares
Factor de permeabilidad	<ul style="list-style-type: none"> Exceso del factor (FP) Déficit del anti-FP Interrelación con el F. Hagemann.
Terapéutica	<ul style="list-style-type: none"> Trasylol Metiltestosterona

Otras patogenias

No hemos considerado en este trabajo todas las patogenias que pueden explicar las crisis de urticarias. Otras hormonas tisulares pueden intervenir, ejemplos la SRS-A y la heparina y otras que pueden existir en el conjunto de sustancias H pero la función de las mismas no es bien conocida. Tampoco nos hemos adentrado en el estudio de otras alteraciones que puedan favorecer las crisis, tales como la influencia de las glándulas endocrinas, porque alargaría este trabajo a otros campos que no son los que nos interesa por el momento y por esa misma razón no hemos relacionado estas manifestaciones de dermatosis con otras también de naturaleza alérgica como el asma, rinitis alérgicas, colitis alérgicas, etc., etc., y porque el estudio de las urticarias es bastante complicado de por sí, acordándonos de una frase con que *Sheldon*¹⁰⁷ titula uno de sus trabajos: "The vexing urticaria problem" que pudiéramos traducir por "El arduo problema de las urticarias".

Diagnóstico diferencial

En repetidas ocasiones hemos observado que un mismo paciente ha reaccionado intensamente a las pruebas realizadas con histamina, con mecolyl, al suero fisiológico y a todas las pruebas de alérgenos, con eritemas extensos que confluyen o con babones urticarianos, sin padecer de urticaria facticia. En algunos de ellos hemos repetido las pruebas después de haberlos sometido a tratamientos con antihistaminicos o con parasimpaticolíticos y los fenómenos han persistido. El clínico se encuentra en estos momentos incapacitado para estudiar la génesis de estos procesos y necesita de la colaboración de biólogos y bioquímicos y en la necesidad de desarrollar nuevas técnicas de investigación.

Se comprende que el diagnóstico diferencial entre una y otra forma de urticaria no es tan fácil como pudiera colegirse de este estudio. En ocasiones no existe un límite preciso entre un tipo y otro de urticaria, pues ya hemos visto que las hay que responden a patogenias

mixtas, histaminoserotonínicas, histaminokininoserotonínicas, histaminoacetilcolínicas, para lo cual solamente tenemos que volver a revisar el esquema ríe esta interrelación en páginas anteriores.

Así como la prueba de histamina no se puede considerar como un índice de la naturaleza alérgica del individuo¹⁰⁸ tampoco con las pruebas de los derivados de la colina podemos tener un índice que nos permita fielmente clasificar una urticaria como colinérgica, porque si es verdad que en un momento dado de la vida de un paciente puede existir una inhibición de la colessterinasa y dar una prueba positiva intensa, posteriormente esta reacción c

olesterina - colessterinasa puede normalizarse y la prueba resultar negativa. Tampoco se señalan diferencias individuales significantes entre pacientes alérgicos y no alérgicos con la prueba de bradiquinina;¹⁰⁹ pero consideramos nosotros que en un momento en que se produjere un aumento de la histamina, de la bradiquinina o de cualquiera de las hormonas hícticas las reacciones se inclinarían en uno u otro sentido.

El estudio de las urticarias es, como dijimos al inicio, un reto a la investigación científica y es al mismo tiempo un estímulo para aquellos que deseen profundizar en el aun ignoto campo de la Alergología.

SEGUNDA PARTE

Urticarias biogénicas

Al revisar la bibliografía cubana sobre urticarias hemos notado que es muy escaso el número de trabajos publicados sobre esta materia. Los libros sobre alergología y dermatología de autores extranjeros no pueden, como es lógico deducir, informarnos sobre muchas causas, principalmente agentes dependientes de factores ecológicos, que entre nosotros puedan provocar esa dermatosis.

Nos proponemos hacer una revisión en el presente trabajo de los agentes biológicos, animales o vegetales, virus y riketsias (incluyéndolos en este grupo con las debidas reservas en lo que respecta a las clasificaciones de los mismos) que son reconocidos entre nosotros como urticariogénicos, manifestaciones que clasificamos como *urticarias biogénicas*, excluyendo de este grupo, ya que merecen un capítulo aparte por la naturaleza de las mismas, las que son provocadas por alteraciones de nuestro organismo, ya del aparato digestivo, sexual, nervioso u otros.

Aun cuando la mayoría de estas manifestaciones son de naturaleza alérgica,

hay otras que no lo son, como sucede con las provocadas por las plantas del género *urtica*, que se producen, según estudiaremos más adelante, por la introducción en la piel de histamina y ácidos irritantes y, por lo tanto, en su patogenia no existe un fenómeno inmunológico.

No nos interesa considerar en este estudio el factor tiempo para clasificarlas como agudas o crónicas ya que, si es verdad que las provocadas por picaduras de insectos son, por lo general, agudas, otras evolucionan como crónicas hasta que se pueda eliminar el agente etiológico, es decir, el concepto de cronicidad es dependiente del diagnóstico temprano o tardío del agente etiológico y, por consiguiente, de su eliminación.

Una etiología biogénica debe ser considerada tanto en casos agudos como crónicos y agotar todas las investigaciones para confirmar si el agente sospechado es o no el etiológico. Entre nosotros el parasitismo intestinal es muy frecuente y sabemos que no siempre coincide con urticaria. En un paciente con urticaria durante cuatro años¹⁰⁹ se bailaron oxiuros que no eran los causantes de la afección,

sino pequeños depósitos de un radio-opaco que le había sido inyectado antes del inicio de la urticaria.

Urticarias fotogénicas

El primer lugar en este estudio de urticarias biogénicas corresponde a las provocadas por vegetales, porque la palabra "urticaria" fue originalmente empleada para designar las sensaciones urgentes producidas por plantas del género *urtica*. Mucho más tarde, casi un siglo después, se demostraría que una de las sustancias irritantes de la planta es la histamina. Los pelos urticantes de las plantas de este género y las del género *Loasa* se despuntan al menor roce y pierden un minúsculo tapón que tienen en su extremo delgado, introduciendo en la piel de los que las manipulan el líquido irritante que contiene la histamina ya mencionada, acetilcolina y formiato de sodio.¹¹⁰

Estas plantas se designan con el nombre vulgar de ortigas, de las que hay más de treinta especies, todas con propiedades urticantes. Según Roig¹¹¹ la *Urtica urens*, que es la variedad europea que le dio nombre a la afección, no existe en Cuba; pero sí hay varias especies de la familia de las Urticáceas tan irritantes como ella, entre las que se encuentra la *ortiguilla* (*Fleurea cuneata*) y la *ortiguilla morada o pringamoza* de la familia de las Euforbiáceas (*Tragia volubilis*).

Pardo Castelló¹¹² cita la *pica-pica* (*Mucuna pruriens*, L.) entre las plantas urticariogénicas que según Roig es una de las temidas por los campesinos por la atroz picazón de sus pelos que vuelan a distancia. El trabajo más antiguo que hemos hallado en nuestra literatura científica sobre urticarias es sobre esta planta. La pica-pica es una leguminosa que tiene los frutos, según refiere la Dra. Mameli¹¹³ cubiertos de pelos urentes que se desprenden al movimiento más ligero y

son transportados por el aire provocando molestas reacciones en los que los reciben. Es muy interesante el saber que ya entonces la autora tratara de determinar las características químicas de la sustancia irritante llegando a la conclusión de que "es una sustancia aceitosa, soluble en alcohol frío y caliente, en bencina, éter, sulfuro de carbono y en acetona".

Muchas otras plantas son urticariogénicas, pero por otros mecanismos, ya por contacto con la sustancia irritante o por sus resinas volátiles. Hemos atendido a dos hermanitos que jugando con una malanga de jardín recientemente cortada (*Alocasis macrorrhiza*) experimentaron atroces sensaciones de pinchazos en todas las partes del cuerpo que habían hecho contacto con la sección de la planta y más tarde se les desarrollaron grandes habones urticarianos.

Otros vegetales superiores provocan estas reacciones, entre los que consideramos a los de la familia Anacardiácea que comprende plantas de acción muy irritante y que frecuentemente han sido informadas como productoras de dermatosis por sus aceites^{114,115} o por sus resina como el guao¹¹⁶ aun cuando esta planta provoca por lo general extensas dermatitis venenatas. A las anacardiáceas pertenece el mango reportado como productor de dermatosis del campesino cubano^{115A} teniendo en nuestra experiencia tres casos de urticaria provocadas por la manipulación de la fruta con su cáscara y uno cuando se exponía a la sombra del árbol; pero ninguno de los cuatro, alérgico a la masa de la fruta.

Se han informado a los pólenes como causantes de urticaria^{117,118} siendo muy escasa la sensibilidad a ellos en nuestro medio o, quizás, los alergólogos le hemos prestado poca atención a este estudio. En uno de los pacientes sensibles al mango a que nos referimos en el párrafo anterior

podimos demostrar una sensibilidad extrema al polen, pero fuera de ese caso no tenemos experiencia de otro de urticaria por pólenes.

Tratamientos.

Las urticarias provocadas por plantas son casi siempre agudas y, una vez suprimido el contacto con el vegetal o vegetales ofensores, se hará un tratamiento local, sedante y antipruriginoso, con calamina, óxido de zinc en lociones y antihistaminicos, pudiéndose administrar al mismo tiempo el antihistamurico por vía bucal o parenteral.

De demostrarse que un polen determinado es el causante de la urticaria habría que hacer un tratamiento hiposensibilizante con extractos del mismo y, siempre que sea posible el traslado del paciente a un lugar donde no llegue ese polen si no se puede producir la eliminación del vegetal culpable.

Hongos

Pocos trabajos hemos hallado en la literatura médica en que se reporten manifestaciones urticarianas debidas a hongos. Entre ellos reacciones alérgicas inmediatas al contacto con *Iricofitos*¹¹⁹ en un paciente con reaginas circulantes a estos hongos.

Está aceptado que los alérgenos inhalantes pueden provocar dermatosis por simple contacto o con el material inhalado y aportado por la sangre al sitio de reacción. De este modo se interpretó un caso de urticaria crónica en el que se comprobó una sensibilidad manifiesta a alternaria y a *aspergillus*.¹²⁰ Es este el parecer de *Dalante*,¹²¹ quien también considera al grupo de los inhalantes en general como determinante de la génesis de estas urticarias y señala entre ellos al polvo, fibras vegetales y hongos. Nosotros explicamos el mecanismo de este proceso por la vía del contacto externo,

sea, por simple contacto o por contacto con las reaginas cuando el organismo

inhala el producto y éste llega a una piel sensibilizada.

Monilias

Lo explicado anteriormente lo podemos referir a las monilias. Manifestaciones cutáneas por estos agentes han sido informadas con frecuencia provocando dermatosis muy variadas que no responden a otro tratamiento que no sea el específico contra ellas.^{122,28,24.,15u*127} Hemos hallado repetidas veces que la *Monilia albicans* es el agente causal de reacciones urticarianas y con *Kingery*¹²⁷ repetimos: "No olvidar la candidiasis". En estos pacientes el tratamiento con corticosteroides exacerba el proceso, lo mismo (jue lo hacen los antibióticos).

Consideramos a la moniliasis como factor causal, no solamente cuando hallamos la *Cándida albicans* en siembras de material recogido de la piel, sino cuando, siendo negativo este examen se determina una moniliasis en vagina, heces fecales o esputos.

Tratamiento de las urticarias por hongos o por monilias

Debe hacerse un tratamiento hiposensibilizante con extractos de los hongos que hayan producido una reacción positiva o de la *Cándida albicans*, según el caso.

En los casos de sensibilidad a hongos hacemos tratamientos locales con soluciones de lugol diluidas, aplicándolas a toda la piel.

En los casos de moniliasis empleamos soluciones altamente diluidas de violeta de genciana (5 gotas de una solución al 2 por ciento en 1000 mi de agua) para aplicar a toda la piel dejándola secar.

Osborn¹²⁸ recomienda el siguiente tratamiento con nistatín:

Nistatín	3 tbts.
Subcarbonato de bismuto	15 g
Subgalato de bismuto	15 g
Glicerina	10 mi
Agua destilada c.s.p.	60 mi

o la siguiente:

Nistatín	3 tbts.
Oxido de zinc	15 g
Almidón	15 g
Glicerina	10 mi
Agua de rosas	60 mi

Estas lociones podrán ser aplicadas hasta tres veces al día, pudiéndose re-
lizar, horas antes, el lavado con la solución
de violeta de genciana.

Bacterias, virus y rickettsias

El papel de las bacterias en la génesis de
urticarias está descrito en todos los
tratados de Dermatología y de Aler-
gología y sólo lo mencionamos a título de
recuerdo. La existencia de abscesos
dentarios o amigdalinos, focos de infección
en la vesícula biliar, en lo próstata o en
cualquier otra parte del organismo, a veces
insospechados, provocan reacciones
alérgicas por los gérmenes o por sus
toxinas, y entre ellas, crisis de urticaria
que persisten hasta desaparecer la
infección o que se hacen recurrentes según
los procesos de activación de la misma.
Como típico de estas reacciones
presentamos el caso de un paciente con
crisis de urticaria, recurrentes y rebeldes a
todo tratamiento que llegaron a ser
consideradas de naturaleza sicógena, en el
que una intervención quirúrgica urgente
demostró la existencia de una infección de
las vías biliares que complicaba un cuadro
de calculosis. Eliminado el foco de infección
cesó la urticaria.

Nos parece oportuno considerar en este
grupo las manifestaciones urticarianas por
virus, las que hacen su aparición
tempranamente, cuando aún no han hecho
presencia los síntomas característicos de

las afecciones que ellos producen. Así lo
hemos observado en infecciones por
inixovirus y con frecuencia en las traqueitis
espasmódicas de tipo viral. Se han
informado crisis de urticaria en relación
con la mono- nucleosis infecciosa, uno de
una crisis que apareció siete días después
de los síntomas prodrómicos¹²⁸ y la otra
como única manifestación cutánea y
tínico síntoma.¹³⁰

Consideramos que las rickettsias sean
capaces de determinar, por un mecanismo
inmunológico estas reacciones
urticarianas, más aún cuando ellas
producen reacciones de precipitación.

Estas crisis de urticaria pasan muchas
veces desapercibidas y se olvidan pronto
porque son efímeras y el desenlace de la
afección viral preocupa más al médico y al
paciente. Podríamos aventurarnos a decir
que su curso transcurre mientras se inicia
el proceso de producción del
interferon.^{131,132}

II

Urticarias zoogénicas

Es conocido de todos que los parásitos
del organismo, principalmente los
intestinales, son causantes de urticaria,
concepto que debe estar siempre presente
cuando estudiemos esta afección y
especialmente en los casos de cronici-
dad. Se puede cometer el error, cuando se
trata de parásitos intestinales, de
descartar esta etiología ante el reporte
negativo de un examen de heces fecales,
olvidando la posibilidad de que el huevo o
el parásito no hayan sido eliminados en
esas muestras o que se haya realizado el
examen con una técnica deficiente.
Recordemos que un examen debe ser
seriado, que se deben leer varias láminas
de la misma muestra y que en ocasiones es
necesario administrar un purgante salino
para su recolección.

-Protozoarios

Estudiaremos en primer lugar las urticarias provocadas por amebas, y muy especialmente por la histolítica, que en nuestro medio es causa frecuente de urticarias crónicas y rebeldes a todo tratamiento que no sea el específico.

Hemos encontrado pocas referencias en la literatura médica a este papel de las amebas en el mecanismo de producción de urticarias. *De la Vega y Hoyo*¹³³ lo han reportado en México; *Matliov*¹³⁴ en la Argentina también se refiere al papel de las amebas en relación con los procesos alérgicos y cita a *Giordano*,¹³⁵ quien afirma la alergenicidad, no tan sólo de la ameba histolítica, sino también de especies consideradas como no patogénicas. *Cohén y Criebe*¹³⁶ encontraron 19 casos con amebiasis sin los síntomas clásicos de la afección en 28 pacientes de urticaria crónica.

En nuestro medio *Arguelles*¹³⁷ nos ha referido casos de urticaria en relación con una amebiasis crónica. En un trabajo presentado a discusión científica, *García Miranda e Ibarra*¹³⁸ presentaron un caso de elevada eosinofilia, de 15 años de evolución, con manifestaciones urticarianas, al que se le había hecho el diagnóstico de lepra. Posteriormente se hallaron amebas histolíticas en heces fecales y se planteó el diagnóstico de amebiasis como causal de la eosinofilia y de la urticaria.

No es de extrañar que la ameba provoque reacciones urticarianas porque sabemos que ella determina dermatosis exudativas, no ya las localizadas en las proximidades de la mucosa anal, sino en regiones del cuerpo muy distantes de ese sitio. Se han señalado reacciones fagedénicas, semejantes a las que se observan en las zonas perianales, en el abdomen, nalgas y otros sitios de la piel.¹³⁹ Los *Sutton*¹⁴⁰ dedican un extenso capítulo a

estas dermatosis provocadas por amebas sin manifestaciones clínicas de amebiasis.

Al igual que otros parásitos intestinales las amebas producen lesiones que permeabilizan la mucosa intestinal y reacciones ulcerosas que han llevado al diagnóstico erróneo de una colitis ulcerosa inespecífica, lo que permitiendo que pasen al torrente circulatorio un conjunto de sustancias que de ese modo escapan a la barrera intestinal y se hacen alergénicas provocan las crisis urticarianas, a cuyas sustancias se suman las específicas del soma de estos parásitos o de sus toxinas.

En la génesis de las urticarias en relación con las amebas no podemos engañarnos por lo que se considera la no patogenicidad de una especie, tal como sucede con la *E. coli*, la *E. nana* y otras. Una reacción antígeno-anticuerpo puede producirse con gérmenes no patógenos, es decir, una ameba puede ser un huésped habitual del organismo y no provocar colitis, pero sí puede determinar, por su naturaleza proteica, una reacción alérgica. Es por esta razón que no dudamos en instituir un tratamiento antiamebiano en pacientes en los que se nos reporta un exceso de amebas no patógenas cuando con él concurre un cuadro alérgico.

Debemos, además, tener en cuenta que un paciente sensible a un grupo de amebas puede reaccionar positivamente a otro. Es lo que ha sido considerado como *jiarentesco zoológico*¹⁴¹ o como *alergia cruzada* y que no son más que casos de *alergia a un radical común*, o *núcleos comunes*, como sucede con sustancias que contienen derivados del núcleo bencénico en posición "para", como la *novocaína*, el *PAB*, el *PAS*, la *sulfanilamida* y otros.

El diagnóstico de amebiasis no es fácil. El examen de heces fecales puede ser negativo y, sin embargo, positivo el raspado

de la mucosa rectal. Tal nos ha sucedido con un paciente a quien se le había hecho el diagnóstico de colitis ulcerativa inespecífica. *Frejomil y Silveira*¹⁴² y *Frejomil y Lima*¹⁴³ recomiendan la investigación de la E. histolítica por el raspado de la mucosa, estimándolo un proceso sencillo que debe completar el estudio rectosigmoidoscópico. En casos reportados por *Basniievo y Figares*¹⁴⁴ solamente el 8.2 por ciento de los pacientes portadores de ameba bistolítica era positivo a las muestras de raspado, mientras que las de heces fecales, en exámenes repetidos daban resultados negativos. Lo anterior nos hace comprender que con frecuencia el parásito no se puede diagnosticar por el simple examen de heces fecales, a lo que hay que agregar, como ya dijimos, que los requisitos para un buen examen son siempre cumplidos. Entre ellos está el de llevar las heces en un termo o en solución F2M, la realización de exámenes seriados de una misma muestra o de muestras repetidas.

El personal técnico debe estar especializado y con tiempo suficiente para cada examen, lo que con frecuencia no sucede en muchos centros agobiados con la labor asistencial.

Frente a reportes negativos y en la duda de la efectividad del examen o de que el parásito pueda estar presente a pesar de la negatividad del examen, dado que no siempre es posible realizar una rectoscopia, hemos instituido tratamientos antiamebianos en pacientes de urticaria crónica con diarreas, rebeldes a otros tratamientos, con resultados favorables en ocasiones. Si existía o no una amebiasis o si el medicamento actuó por otra vía no lo podemos precisar.

Las lamblías, clase *Mastigophora* o *Flagellata*, orden *Polimastigina* que poseen cuatro pares de flagelos son también causantes de manifestaciones urti-

cianas, siendo frecuente en nuestro medio el hallazgo de ellas en pacientes con urticaria, teniendo que extremar las precauciones para su eliminación, cometiéndose por algunos el error de considerarlas parásitos inofensivos contra lo cual ya ha llamado la atención *Rissman*.¹⁴⁵ *Wilhem*^{Ue} ha reportado dos casos de giardiasis coexistentes con urticaria con desaparición de la afección después del tratamiento. Anteriormente *Harris y Mitchell*,¹⁴⁷ habían informado otro caso similar.

Nosotros no consideramos la relación lamblia-urticaria tan poco frecuente como lo hacen los autores americanos, ya que este parásito es muy abundante en nuestro ambiente y no son pocos los casos en que la afección ha cedido al tratamiento específico.

Brevemente, a título de información, señalamos que también los esporozoarios han sido acusados como urticariogénicos. Aun cuando el paludismo ha sido erradicado de nuestro país, es conveniente saber que varios autores^{148, 149, 149A} consideran a los liematozoarios como provocadores de urticarias.

Tratamientos

*Bueno Andújar*¹⁵⁰ recomienda la clo-roquina para el tratamiento de la Ameba histolítica a la dosis de 0.01 g por libra de peso al día durante 20 días, no debiendo administrar más de 0.5 g. diariamente.

Di-yodo-hidroxiquinoleina, 0.02 g por libra de peso al día durante 20 días.

Para la giardiasis recomienda la quinacrina a las dosis de 0.01 g por libra de peso en tres días como dosis total; la cloraquina a la dosis de 0.01 g por libra de peso al día durante cinco días, no administrando más de 0.5 g por día.

Helminths.

Es bien conocido que los vermes o hel-

mintos parásitos son animales de mucha potencialidad para provocar reacciones alérgicas y, entre ellas, la urticaria, atribuyéndose su acción, al igual que la de los parásitos anteriormente estudiados, a las toxinas liberadas por ellos mismos¹¹² a las albúminas constitutivas del soma parasitario o al pase al torrente circulatorio de albúminas que el organismo no reconocerá como propias; pero cualquiera que sea el origen de ese fenómeno no queda duda de que ellos son causa de reacciones alérgicas, existiendo parásitos más alergénicos que otros y con especificidad de acción en determinados órganos.

Ascárides

En un grupo que se considera como muy alergénico colocamos a los ascárides en primer lugar, acción que ha sido muy bien estudiada por numerosos autores.

Las albúminas alergénicas procedentes de estos vermes tienen predilección por el pulmón, habiéndose estudiado su acción en el asma,¹³¹ en el síndrome de Loe//£er,¹³⁹ basta el extremo que se considera que la ascaridiasis debe tenerse siempre presente en el diagnóstico diferencial entre el asma y la bronconeumonía en áreas donde exista ese parasitismo.¹ Mas también hace manifestaciones en la piel, habiéndose señalado lesiones semejantes a los granulomas a las que nos referiremos más adelante. Es ésta otra razón por la que debemos considerar a la ascaridiosis como causal de crisis de urticaria, citándola *Urbach*^{1,3} entre los parásitos provocadores de esta dermatosis.

Se ha demostrado que los líquidos de los ascárides y los extractos de los cuerpos de los mismos contienen un antígeno que puede provocar reacciones anafiláticas en los enrieles.¹⁵⁴ Parece ser que ese antígeno es común

a varios nemátodos, lo que se considera como una sensibilidad cruzada a otros animales de este orden. Ya expusimos más arriba nuestro concepto sobre la llamada sensibilidad cruzada. Según *Rocha e Silva*,TM los extractos de *Ascaris lumbricoides* contienen un glucogenoide, o sustancia similar a las proteosomas, culpable de las reacciones alérgicas. Se ha podido demostrar la existencia de anticuerpos circulantes por pruebas de sensibilidad pasiva realizada en curieles.¹⁵⁶ Se sensibilizó a curieles con extractos de ascáridos, el suero de éstos se inyectó a curieles no sensibilizados, a los que a las 6 horas se les inyectó el extracto de áscaris que provocó reacciones positivas.

Se ha estudiado la acción de los polisacáridos y de las albúminas de estos animales¹⁵⁷ y se ha demostrado que los primeros tienen una acción activa sobre la eosinofilia sanguínea, son menos efectivos en producir cambios tisulares mientras que, por el contrario, las albúminas provocan reacciones granulomatosas a tipo de cuerpo extraño rico en eosinófilos.

*Kailin y colaboradores*¹⁵¹ han demostrado que los ascárides inyectados intracutáneamente producen reaginas, apreciándose que al final de la semana se presentaban anticuerpos sensibilizantes cutáneos. En trabajos posteriores¹⁵⁸ determinaron que aquellos pacientes que se habían sensibilizado reaccionaron de modo diferente en lo que respecta a permanencia de la sensibilidad; mientras que solamente un 31 por ciento la bahía perdido, ésta persistía en un 69 por ciento por un período de más de dos años.

Otros investigadores¹⁵⁹ han experimentado sobre la sensibilidad cutánea en perros, demostrando la presencia de reaginas por pruebas de sensibilidad pasiva, comprobando la existencia de anticuerpos cuya acción antigénica de

saparecía a los 56 grados centígrados.

En nuestro medio, *Kourí, Basnuevo y Sotolongo*,^{rn} han señalado la acción de estos parásitos determinando tanto manifestaciones a nivel de los pulmones como crisis de urticaria.

Además de los factores alergénicos ya citados se considera la producción de una toxina descubierta por *Chimamura y Fujii*, citados por *Kourí* y colaboradores, la que denominaron "askarón" que inyectada al caballo puede provocar la muerte y de la que habría que determinar su acción antigénica.

III

Urticarias biogénicas

De las observaciones anteriores se colige que una prueba positiva a extractos de estos vermes puede indicar que el paciente está parasitado o que lo ha estado hasta hace unos pocos años. Solamente unas pruebas negativas pudieran hacernos llegar a la conclusión de que el fenómeno que se investiga no es debido a la sensibilización del antígeno ascárido; pero también todos sabemos que una prueba negativa no es concluyente. También le resta valor a estas pruebas el hecho de que en muchos pacientes el traumatismo provocado por la inyección de este poderoso alérgeno provoca la liberación de grandes cantidades de histamina, con la consiguiente formación de habones urticarianos por aumento de la permeabilidad capilar *in situ*.

Es por estas razones que recomendamos al médico no especializado en alergología que no abandone una investigación por carecer de extractos de parásitos, ya que de tenerlos los resultados de esas pruebas no son concluyentes.

Nos hemos referido con cierta extensión a los ascáridos, no considerando que es necesario entrar en detalles con respecto a la influencia urticariogénica de otros

parásitos, porque llegaríamos a las mismas conclusiones. Entre ellos citamos como más importantes a los oxiuros, el trichiuri, nekator, las taenias y la fasciola hepática. Lo importante es que se piense en la causalidad por parásitos en los casos de urticarias, especialmente en las crónicas, repetir los exámenes de excretas con todas las precauciones necesarias; no olvidar que el parásito pueda estar alojado en las vías biliares, como sucede con la fasciola.

Para terminar este estudio recordaremos que también las larvas de helmintos pueden actuar en el proceso. *Stauber*¹⁶¹ ha informado dermatitis altamente pruriginosa y prurigo provocado por las cercarías o larvas de tremátodos.

Celentéreos

Con el nombre de urticaria de los bañistas se ha designado un grupo de accidentes urticarianos en individuos que se sumergen en las aguas de mares, ríos o lagos, fenómenos que es mucho más frecuente en el verano por ser la época en que mayor número de bañistas acuden a esos sitios.

Algunas de esas crisis pueden ser explicadas por un mecanismo de sensibilización a los cambios de temperatura, especialmente al frío, pero la mayor parte son provocadas por animales cuyo contacto produce esas irritaciones o por hipersensibilidad a animales acuáticos.

Sabido es que las aguas malas poseen sustancias irritantes que provocan reacciones urticarianas en todas las personas, sin que para ello medie un proceso de sensibilización; pero hay pacientes que se han sensibilizado a las albúminas de esos animales a los que reaccionan alérgicamente. En una ocasión tuvimos que auxiliar a una niña que salió del mar dando gritos de dolor, con manifestaciones urticarianas que se le fueron extendiendo en el tiempo que transcurrió mientras se le llevaba al

puesto de auxilio más cercano donde se le trató con antihistaminicos. Esa reacción había sido provocada por unas aguas malas conocidas vulgarmente con el nombre de "dedalillos" (*Linuche unguiculata*) a la que la niña era hi- persensible.

Los filamentos que penden de la vejiga natatoria del "barco de guerra portugués" (*Physalia physalis*) son intensamente urticariantes, de tal modo que si un nadador fuere atacado lejos de la costa por solo tres de estos animales perdería su vida por el choque anafilático que se le provocaría. La toxina de estos animales ha sido comparada con la de las abejas y contiene serotonina, histamina, tetrametilamonio y una albúmina tóxica cuya naturaleza está por precisar. *Girsch* y colaboradores,¹⁶² a los que debemos los datos anteriores, reportan un estudio de 400 contactados por esta *Physalia*, 5 de los cuales tuvieron que ser hospitalizados. Estos celentéreos aparecen en abundancia en nuestras playas en los meses invernales, impulsados por los nortes que actúan sobre sus vejigas natatorias, de hasta 10 pulgadas de largo por cuatro de ancho que los muchachos se entretienen en pisar y hacer estallar como globos. La *Physalia physalis* es famosa en la historia de la inmunología por haber sido empleada por *Richet* y *Poitier* en sus célebres experiencias con el perro Neptuno y de donde fue creado el término "anafilaxia".¹⁶³

*De Oreo*¹⁶⁴ reporta 52 casos de dermatosis, la mayor parte de ellas urticarianas, producidas por el contacto con minúsculas especies del género *halecium*, unos hidroides.

Crustáceos

Hemos tenido la oportunidad de presenciar el desarrollo de reacciones urticarianas en una joven que, acostada en la arena, se dejaba mojar por el reflujo de

las olas que depositaba en su piel unas larvillas que parecían langostas en miniatura y cuya entidad no se me ocurrió entonces determinar. La joven nos aclaró que era muy alérgica a los crustáceos. ZMMI¹⁶⁵ presenta un trabajo de un grupo de niños que experimentaba sensaciones de alfilerazos y edemas generalizados en los muslos, cuadro que se determinó que había sido causado por las larvas de pequeños cangrejos porcelana que infectaban las aguas de una pequeña bahía en el cabo Cod. Como es posible apreciar, no es un fenómeno de naturaleza alérgica.

Se han reportado crisis de habones urticarianos en bañistas en las aguas de la bahía de Guantánamo¹⁸⁶ y que pueden ser debidas al arribo de colonias de celentéreos o hidroides o de larvas de crustáceos.

Es obvio que para llegar a un diagnóstico etiológico de estas urticarias en bañistas se debe tener una muestra de las aguas donde ocurre el proceso, lo que casi nunca es posible.

No podemos terminar este estudio de urticarias por animales acuáticos sin recordar que tanto a crustáceos mayores, como lo son el cangrejo, la langosta y camarones y a los pescados se les acredita un buen número de casos de urticaria en las que sólo ha mediado el simple contacto con ellos.

También hemos estudiado dos pacientes con urticaria por la manipulación de pequeñas conchas de caracoles, el uno, y el otro por "el abanico de mar", un pólipo de la familia de los Gorgónidos, determinándose que, en este último, era alguna albúmina del animal y no sus espículas las causantes de estas reacciones. Ambos pacientes manipulaban esos animales en la industria de artesanía y fueron remitidos al servicio de alergología en expediente de relocalización.

Insectos

Por razones fácilmente comprensibles, al tratar de las urticarias por insectos no nos ceñiremos solamente a esta manifestación, sino que nos veremos obligados a tratar de otras reacciones orgánicas provocadas por estos animales que, si se inician por urticaria, conducen a otros cuadros alérgicos, a veces muy graves como lo es el choque anafiláctico.

En ocasiones las picaduras por insectos han ocupado un puesto en la historia, cambiando el destino de las naciones. El primer reporte que se conoce de esta naturaleza es el de un rey egipcio picado por una avispa gigante, probablemente de la familia Vespidae, en el momento que desembarcaba en una visita a Bretaña, alrededor del 2800 de nuestra era.¹⁶⁷

Dípteros

Ocupa el mosquito el primer lugar como causante de urticarias, aclarando que no se trata meramente del habón urticariano producido por la inyección de una sustancia tóxica, sino que nos referimos a las reacciones alérgicas, en las que el paciente desarrolla habones urticarianos en sitios lejanos a la picadura o cuando el habón sobrepasa en extensión la reacción normal de una picadura.

Los mosquitos abundan en Cuba, reportándose más de 50 especies correspondientes a 15 géneros;¹⁶⁸ pero no todos son hematófagos del hombre.¹⁶⁹

Algunos pacientes sufren reacciones tan generalizadas y de tanta intensidad que resultan peligrosas cuando se trata de individuos que tienen que trabajar donde ellos pululen. Recordamos el caso de un niño tan alérgico a los mosquitos a lanzarse al mar huyendo de sus picaduras.

Aun cuando no es propósito nuestro entrar en el estudio de la urticaria papulosa, prurigo simple agudo de Brocq, es conveniente recordar que alguna de su etiología la constituyen los insectos, principalmente los mosquitos y no es siempre las picaduras de insectos, puesto que hay casos en que el agente causal son los alimentos.

Los temidos jejenes son otros dípteros hematófagos de la familia Ceratopogonidae, de los cuales *Gutsevich* y *García Avila*¹⁷⁰ han presentado siete especies que atacan al hombre, multiplicándose, por lo general, en terrenos marítimos, siendo la especie más corriente el belicoso *Culicoides furens*. Estos dípteros son tan pequeños que pasan a través de las finas mallas de los mosquiteros. Hemos visto un paciente tan sensible a la picada de estos *Culicoides* que estando con nosotros en la playa, en horas que dejó de soplar la brisa, la espalda se le cubría de gigantes habones urticarianos. Perdimos la oportunidad de tomar una fotografía muy interesante de esas lesiones porque nuestro amigo se negó a sacrificarse en aras de la ciencia y regresar con nosotros y la cámara fotográfica a exponerse de nuevo a sus minúsculos enemigos.

Entre los dípteros chupadores de sangre hay una variedad de mosca que recibe el nombre de rodadores porque se llenan tanto de sangre que caen rodando. Muerden el borde de las orejas y llegan hasta formar llagas. Pertenecen a la familia de los Simuliidae;¹⁷¹ miden de 3 a 6 milímetros de largo y, al igual que los mosquitos, solamente las hembras son hematófagas.

Hemos visto un caso de la región de Viñales, en Pinar del Río, alérgico a estos dípteros y a los jejenes, que cuando trabajaba en los bosques de pino cerca del mar, la desesperación que le provocaban

los rodadores cesaban a las seis de la tarde para dar inicio a la de los jejenes, cuyas picadas le hinchaban la cara y lo cegaban por el edema en los párpados.

Son también dípteros las chinches y pulgas, causas frecuentes de urticaria papulosa, a las que ya nos referimos; pero que también pueden provocar urticaria en pacientes sensibles.

Himenópteros

Las pequeñas y por lo general laboriosas hormigas son con mucha frecuencia poderosos agentes urticariantes y las lesiones que han provocado han terminado trágicamente en más de una ocasión.

Por su alto valor descriptivo traducimos una carta recibida por el doctor *Bowen*,¹⁷² de una madre atribulada, para cuya traducción respetamos la sintaxis y estilo original.

Sí, doctor, Sonny había sido picado ya varias veces por hormigas. A las cinco menos cuarto Sonny había venido y he había pedido el apirato de insecticida para nebulizar las hormigas y yo lo vigilé mientras él lo hacía y después hice que me entregara el aparato. El niño puso el aparato en la ventana, caminó y se acostó frente a la puerta diciendo "hormigas, mamá, hormigas". ¡Yo lloraba, solamente se quejaba. Lo levanté para ver si las tenía encima y solamente pude apreciar tres picaduras en el pie izquierdo. Cuando lo levanté me di cuenta de que no se sentía bien y mandé a mi niña a buscar a una vecina; pero, doctor, cuando llegué a la puerta de la casa el niño estaba en coma. Trabajamos durante treinta minutos y a veces creíamos que todo había terminado, pero el doctor llegó a las seis menos un cuarto y se le puso una inyección en el corazón. Después que el doctor vio que no iba a recuperar el conocimiento lo llevamos al hospital y allí vivió 29 horas después de haber sido picado. Eso ocurrió a las 5:15 del domingo por la tarde y vivió hasta las 10:10 del lunes por la noche. Sí, doctor cerca de las 10 de la noche del domingo la cara y la garganta de Sonny comenzaron a hincharse y creo que si no lo hubiéramos puesto en una tienda de oxígeno no hubiera vivido tanto. Nunca recuperó el conocimiento.

Pudimos controlar una reacción que se presentó violentamente en un sobri-

nito nuestro que jvigaba sobre un montículo de tierra abonada para un jardín donde había una colonia de "hormigas bravas" (*Solenopsis germinata*). La picadura de estos insectos es muy dolorosa. El niño bajó del montículo y se llegó a nosotros dando gritos de dolor, rascándose las piernas donde se apreciaban pequeños habones que al poco rato se fueron extendiendo edematizando toda la pierna. Enseguida le aplicamos un antihistamínico por vía parental y, como las manifestaciones no solamente persistían sino que se extendían hasta la cara, cuello y tronco, recurrimos a la epinefrina que tuvimos que repetir varias veces porque la crisis duró más de ocho horas.

La sensibilidad de algunas personas a estos himenópteros- es tal que en un niño de nuestra consulta hospitalaria el ligero roce producido por una hormiga caminando por su piel dejaba un fino trazo urticariano, fenómeno que ocurría aun cuando estuviera dormido. Aclaremos que no se trata de un exquisito caso de urticaria facticia ni de una hormiga irritante general.

Otro paciente nos refería que en el corte de caña de azúcar su preocupación no es el sol ni el cansancio, sino una pequeña hormiga denominada "santánica" (*Tetramoriuin guineense*) que cuando lo pica le produce mucho prurito y numerosas y grandes placas de habones urticarianos.

Otra mordedura de hormigas muy urticariante es la de las llamadas "muerde Vhuye" (*Pseudomyrma pallida* que anida en los árboles dejándose caer sobre las personas y animales que están a la sombra de ellos.

Véspidos

Son pocas las personas que no temen las picaduras de abejas o avispas. El dolor que provocan estos animales por la

introducción del aguijón y el veneno que liberan es a veces insoportable, a lo que se añade la reacción más o menos extensa en el sitio de la picadura. El aguijón de las abejas tiene unas rebarbas al estilo de maclas de una flecha (pie hacen que el animal no lo pueda retirar una vez introducido, lo que le provoca la muerte. Si el que sufre la picadura frota el sitio de la misma, facilita la extensión del veneno al vaciar el saco por la presión ejercida.

En otro trabajo¹⁷³ hemos presentado el caso de un niño que se sensibilizó a la picadura de abejas y en una picada posterior hizo un cuadro de choque anafiláctico que se creyó que había muerto. Posteriormente, después de un tratamiento hiposensibilizante, volvió a ser picado sin experimentar reacción violenta. Este es el único caso que hemos tratado que posea una sensibilización tan exquisita.

Se nos ha referido¹⁷⁴ el caso de un niño que en las montañas del Escarnbray fue picado por una abeja e inmediatamente se le edematizó la cara, extendiéndose rápidamente el edema por todo el cuerpo, apreciándose un estado angustioso del pequeño paciente por lo que fue remitido al hospital más cercano para su tratamiento, sin que el relatante hubiera tenido más noticias del niño afectado. Casos similares han llegado a nuestro conocimiento, pero ninguno de resultados fatales. En Brasil se han reportado últimamente casos de muerte provocadas por la llamada abeja africana. En Cuba hay una especie que no ataca al hombre ni a los animales, la llamada "abeja de la tierra" (*Melipona fúlvipa*, Guerin), mientras que las llamadas "abejas de Castilla" (*Apis mellífera*) y la italiana producen fuertes irritaciones por sus picaduras.

Si en Cuba son escasos los informes de morbilidad y apenas conocidos los de mortalidad por las picaduras de abejas

y avispas, en los Estados Unidos de Norte América, en Europa y en el África los icportes de esta naturaleza son frecuentes. Es probable que, con el desarrollo de nuestra agricultura, la gran cantidad de árboles que se están plantando, aumenten las colonias de abejas y la sensibilización a estos himenópteros. Los siguientes son unos cuantos de los numerosos casos reportados en la literatura médica extranjera:

Un hombre picado por siete avispas cayó en estado comatoso a los quince minutos, iniciándose los trastornos por sensación de debilidad, nervosismo y espuma por la boca.¹⁷⁵ Otro de 58 años tuvo que ser hospitalizado 40 minutos después de picadura de un himenóptero. El tratamiento de urgencia se realizó en cámara de oxígeno, venoelisis de suero glucosado con cloruro de difenlidramina.¹⁷⁶ *Obermiayer*,¹⁷⁷ relata un caso de urticaria generalizada a los 30 minutos de la picadura por una abeja, con sensación de opresión en el tórax, siendo impresionante el edema facial por su extensión. *Seiffers*,¹⁷⁸ reporta 12 pacientes hospitalizados por picaduras de abejas tratados por epinefrina y nor-epinefrina. *MwiMer*,¹⁷⁹ señala a las avispas como ofensoras en 84 casos que más tarde fueron hiposensibilizados y de ellos 34 fueron picados posteriormente sin experimentar reacciones. *Venters y colaboradores*,¹⁸⁰ consideran que hay un proceso inmunológico en las nefrosis que se presentan después de picaduras de insectos y que estas actúan como un mecanismo de gatillo iniciando la expresión común clínica y bioquímica de las nefrosis. Reed,¹⁸¹ en Nairobi, África, nos reporta el caso de una europea que inmediatamente después de ser picada por una abeja comienza a sufrir un edema generalizado, una crisis de asma y eritema durante 48 horas. Fue tratada con efedrina y epinefrina. Un individuo

que recibió 10 picaduras de abejas murió¹⁸² y en la necropsia se determinó nefrosis y signos de degeneración hepática. En otro paciente se desarrolló una encefalitis aguda por una picadura de abeja.¹⁸³

Estimamos que basta lo anterior para resaltar la peligrosidad de las picaduras por himenópteros y que debemos estar concientes de que una persona que haya reaccionado alérgicamente a esos animales debe ser sometida a un tratamiento de hiposensibilización.

Estudio inmunológico

Se pensaba que el veneno de abejas, avispas y hormigas estaba constituido por ácido fórmico; sin embargo, se ha comprobado que este ácido inyectado a los pacientes sensibles a los venenos de estos animales no provoca reacciones alérgicas, cuando más, lo que provoca es un habón por irritación y una zona más o menos extensa de eritema debidos ambos a la descarga histamina por irritación del ácido. Hoy los accidentes alérgicos son atribuidos a otras sustancias que forman parte del veneno y a la fracción proteínica del animal.¹⁸⁴ En algunos complejos venenosos se ha demostrado la existencia de hasta seis fracciones proteínicas responsables de las crisis de alergia. También se ha hallado un principio cristalino hemolítico que tiene las propiedades de una amina.¹⁸⁵ Que el ácido fórmico no es el principio fundamental del veneno queda demostrado por el hecho de que el veneno del animal, puro, es alcalino. *Baniard*¹⁸⁶ considera en él dos sustancias, una alcalina y otra ácida; algunas veces solamente un factor es inyectado y entonces la reacción es menos severa.

Consideramos, además, que en la picadura de estos insectos se produce una invasión microbiana que, por naturaleza de la herida, en determinadas ocasiones puede

agravar el proceso. Que no todas las reacciones alérgicas que se desarrollan cuando un insecto pica a una persona sensible son debidas únicamente a la inyección del veneno está determinado por las experiencias de *Bernton y Brown*¹⁸⁷ quienes demostraron que de 31 pacientes muy sensibles al veneno de abejas el 80 por ciento lo era a un extracto preparado con los huevos y larvas de estos animales.

El fenómeno de agotamiento inmunológico se observa en los pacientes picados por estos insectos: después de una picadura en que se ha desarrollado una crisis alérgica se observa un período refractario a las siguientes que dura hasta dos semanas.

Se ha demostrado, en experiencias realizadas en sueros de conejos¹⁸⁸ sometidos a inyecciones repetidas de extractos totales de abejas y de especies diferentes de avispas, la existencia de anticuerpos aglutinantes en las fases iniciales del experimento, valores que iban en aumento con cada una de las inyecciones de los extractos; también demostraron la existencia de anticuerpos precipitantes por técnicas de inmuno-electroforesis en dilución en gel, así como la de anticuerpos circulantes, sensibilizantes cutáneos en pruebas de *Prausnitz-Kiistner*. También se ha demostrado la existencia de anticuerpos similares o idénticos para las distintas especies de avispas y abejas en estudios de inmunodifusión usando anticuerpos de conejos.¹⁸⁹

Por lo anterior podemos llegar a la conclusión de que la mayor parte de las reacciones agudas por veneno de los insectos no son debidas a un mecanismo tóxico sino, a un mecanismo de choque de antígeno-anticuerpo cuya manifestación final es generalmente en la dermis pero que es iniciado por la descarga de los basófilos que liberan los mediadores químicos del proceso alérgico según el tipo

I de reacciones alérgicas que considera Coombs.¹⁹⁰

Pero no siempre el proceso es alérgico o debido a la acción de una toxina, porque en muchas ocasiones hay una liberación de histamina o una descarga de bradiquinina que suceden violentamente sin que medie un proceso antígenoanticuerpo.¹⁰ Nos referimos a este mecanismo al tratar de las patogenicias de las urticarias.

Tratamiento

La terapéutica de las picaduras de insectos las dividimos en tres partes:

- a) tratamiento preventivo de las picaduras,
- b) sintomático y
- c) hiposensibilizante que, como es comprensible, es también preventivo de las reacciones.

Tratamiento preventivo

A los pacientes sensibles a las picaduras de insectos, abejas, avispas u hormigas principalmente, debe entregárseles las siguientes indicaciones que reproducimos de nuestro trabajo ya señalado:

1. No debe exponerse indebidamente a la proximidad de insectos a los que sea sensible. Si en la proximidad de su casa hay apiarios, avisperos o nidos de hormigas bravas deben ser destruidos y de no ser posible cambie de domicilio.
2. En caso de picadura no frote el sitio de inoculación del veneno ya que con eso solamente provocará su extensión en la piel, facilitando así su absorción por su organismo.
3. Si es posible aplique un torniquete por encima del sitio de la picadura, el cual será aflojado cada tres minutos

para evitar alteraciones en el miembro afectado.

4. Ingiera enseguida dos comprimidos de cualquier antihistamínico o inyéctese o haga que le inyecten el contenido de media ampula de epinefrina diluida en otra de antihistamínico.
5. Aplíquese hielo al lugar de la picadura.
6. No corra ni se apresure a caminar después de la picadura porque con ello acelerará la aparición de los síntomas peligrosos.
7. Si tiene que deambular por lugares donde existen estos insectos aplíquese a su piel repelentes para insectos. Absolutamente prohibido el empleo de perfumes.

Quien haya sido picado por insectos y haya experimentado reacciones de hipersensibilidad debe conocer el peligro a que queda expuesto por picaduras posteriores y debe llevar siempre un equipo de tratamiento de urgencia para estos casos. En el extranjero se venden ya preparados. Se pueden hacer fácilmente del modo siguiente:

1. En un frasco de boca ancha, de tapa metálica y cierre a rosca después de hervido durante media hora se introducirá una capa de algodón estéril que se colocará en el fondo.
2. Cantidad suficiente de alcohol absoluto para que alcance una altura de tres centímetros.
3. Una jeringuilla con una capacidad de dos mililitros y con dos agujas de 2 pulgadas de largo, calibre 21.
4. Dos ampolletas incoloras con antihistamínicos.
5. Dos ampolletas con epinefrina, las cuales deben estar en cristal color ámbar.

Aparte debe llevar una cajita con comprimidos de antibistamínicos. Como las ampollas que contienen la epinefrina son de color ámbar para evitar la descomposición por la luz, las podrá distinguir de las de antihistamínicos. Con este tratamiento inicial adquirirá una protección inmediata que le dará tiempo para ser conducido al centro médico más cercano.

El fármaco ideal, el número 1 a ser aplicado en una de estas crisis es la epinefrina y salvo una extrema sensibilidad a esta hormona, debe ser repetida la inyección de progresar el cuadro. *St'ijffers/™* recomienda el tratamiento combinado de la epinefrina con la norepinefrina. La cortisona y derivados y el ACTH no son medicamentos de urgencia; pero pueden ser administrados por sí se presentan reacciones que evolucionen por largo tiempo, especialmente el ACTH en venocelisis con glucosa hipertónica, con o sin epinefrina.

No se debe perder tiempo en iniciar el tratamiento intensivo de un paciente que amenace con un choque anafiláctico y sí trasladarlo con la mayor prontitud a un centro donde existan recursos para este tratamiento. Como ya hemos estudiado, muchos de estos cuadros progresan larvada pero insistentemente conduciendo al choque anafiláctico, con nefrosis, hasta terminar fatalmente, por lo que deben ser vigilados por personal auxiliar competente.

Hipo sensibilización

Una vez que se sabe que un paciente es alérgico a la picadura de himenópteros una medida que obligatoriamente debemos considerar es la del hipo sensibilización a esos insectos, debiéndose realizar en todas aquellas personas que hayan experimentado reacciones en sitios lejanos al del punto de inoculación del veneno o en aquellos en los que la

reacción local haya sido extensa en demasía, porque en ellos una exposición posterior a las albúminas de esos animales puede significar el desarrollo de uno de los cuadros morbosos que acabamos de describir. Se cree que muchos casos de muerte súbita pueden ser debidos a picaduras de insectos¹⁷⁹ y se recomienda la hiposensibilización obligatoria, en todo paciente que haya tenido una reacción generalizada por la picadura de himenópteros debiendo usarse una mezcla de varios himenópteros.

Se ha discutido si el extracto a ser administrado ha de ser preparado con solo el veneno, con el saco venenoso y el veneno o con todo el animal o extracto total. Nosotros hemos preparado extractos de veneno, de saco y veneno, con abejas sin saco venenoso ni veneno, y extracto total, es decir, el animal completo con saco y veneno y hemos podido apreciar pocas diferencias en las reacciones a las pruebas con ellos, salvo una extensión mayor de la zona eritematosa en la prueba con el veneno sólo. Se estima que las albúminas del animal participan en el mecanismo inmunológico intensificando la reacción alérgica. *Crewe y Gordon*,¹⁹¹ estiman que las picaduras pueden afectar al organismo por el veneno, por las reacciones alérgicas a las proteínas y por las bacterias introducidas.

Técnicas de preparación y dosis de administración de los extractos

La técnica de preparación recomendada y la que nosotros empleamos es la siguiente:

1. 30 gramos de abejas o avispa matadas al éter son lavadas con éter, agitándolas bien y después secándolas.
2. Se tritura la masa así obtenida.
3. A 5 gramos de esta masa se le agregan 50 cc. de una dilución a

partes iguales de glicerina y solución isotónica de cloruro de sodio.

4. Extracción en la nevera durante 24 horas.
5. Titulación: extracto de abejas 1:50 (peso volumen).
6. Se preparan las siguientes diluciones:

0.50 mi. del extracto en 9.5
mi. de líquido buffer 1:1,000 1 mi. de
la dilución anterior en 9 mi. de buffer
1:10,000 1 mi. de la anterior en 9
mi. de buffer 1:100,000
1 mi. de la anterior en 9
mi. de buffer 1:1000,000

Si se desea preparar un extracto con más especies de himenópteros el peso total de los 5 gramos se dividirá entre el número de las especies, ya sean tres o cuatro.

*Brown y Berton*¹⁹² recomiendan la siguiente técnica:

Se congelan los animales mientras están vivos y se colocan después en frascos grandes donde son secados por liofilización; después son molidos en un mortero y la pulpa de la mezcla de insectos es extraída con salino al frío durante 24 horas. Se filtra por una gaza y se centrifuga al frío, a 3,000 r.p.m. para obtener un sobrenadante libre de restos de insectos. Se liofiliza este sobrenadante y el polvo obtenido se pesa y se almacena en un desecador al frío. Porciones de este polvo son diluidas en agua y se determina la potencia proteínica en nitrógeno.

Nosotros no hemos considerado de tanta importancia determinar esta potencia proteínica en nitrógeno y sí el valorar, como hacen otros, la potencialidad del extracto de acuerdo con las reacciones del paciente cuya hiposensibilidad queremos lograr, a cuyo efecto hacemos diluciones hasta 1:100,000,000. Es decir, que iniciamos el tratamiento con una dosis muy débil. Si el paciente

manifiesta reacción a la inyección de un extracto al 1:10.000,000 nosotros iniciamos el tratamiento, para mayor seguridad, con la dilución más débil, 1:100.000,000, inyecciones intradérmicas

o subcutáneas superficiales tres veces por semana en las primeras dosis y dos por semana en las siguientes a medida que se van administrando diluciones más concentradas.

El tratamiento de estos pacientes debe ser prolongado, aislando las inyecciones cada 15 días si es necesario, puesto que es preferible hacerlo así, ya que se han reportado casos de pacientes que han experimentado reacciones cuando han hecho un tratamiento corto, aun cuando en la mayoría de los informes son favorables al tratamiento hiposensibilizante.

Vallemos a llamar la atención de que mientras en los Estados Unidos de Norte América la morbilidad de las reacciones por picaduras de insectos es de tal naturaleza que amerita la institución de un Comité Sobre Insectos (The Insect Allergy Committee),¹⁹³ hasta ahora entre nosotros esos accidentes no llegan a constituir un serio problema. Es posible que la diferencia sea debida a factores genéticos, ya que tienen una sensibilidad tal que se informan más muertes por las picadas de abejas que por las mordeduras de serpientes de cascabel.¹⁸⁴

Recomendaciones para la hiposensibilización a las picadas de mosquitos

Consideramos que la morbilidad de las picaduras de los dípteros, especialmente de los mosquitos, es bastante frecuente. Recomendamos la preparación de extractos de mosquitos para tenerlos a disposición de los pacientes a ellos sensibles, labor que es ardua porque se necesitan muchísimos para obtener una masa que pese 30 gramos.

Rockuxdl y *Johnsoii*¹⁹⁴ hicieron extractos con *Culex pipiens*, *Aedes aegypti* y *Anopheles quadrimaculatus* y con ellos pudieron determinar reacciones tóxicas y alérgicas. Dividen las reacciones provocadas por las picaduras de estos dípteros en tres grupos: a) inmediatas, a tipo urticariano; b) retardadas, a tipo tuberculínico, y c) eczematoide. *Furmanov*¹⁹⁵ encuentra pruebas positivas en todos los pacientes que reaccionan con urticaria, vesículas o pápulas cuando son sometidos a pruebas con extractos de glándulas salivales de los mosquitos.

La hiposensibilización con los extractos de dípteros se debe iniciar con las mismas precauciones que para los de himenópteros, a dosis muy diluidas, tales como 1:100.000,000.

Para el tratamiento local se recomienda lociones o pomadas de antihistamínicos, pudiéndose aplicar un ungüento a base de prednisolona en vas- lanolina o pasta de triamcinolona, además de líquidos repelentes, tales como la citronela y otros, aun cuando no se puede confiar mucho en ellos porque su acción no pasa de dos horas después de la aplicación.

Lepidópteros

Animales al parecer inofensivos al ser humano, como lo son las mariposas, pueden determinar reacciones urticarianas. En Venezuela existe una que abunda en el puerto de Caripito¹⁹⁶ que tiene el poder de provocar prurito muy intenso por las pelusillas de su abdomen y en ocasiones, urticaria. Pertenece a la familia de las Saturnidae, género *gylasia*. Es conveniente conocer éstos hechos porque los marineros de arcos que han arribado a ese puerto han sufrido los tormentos originados por esas mariposas que vuelan hasta alguna distancia de las costas y pudieran provocar esas reacciones en el

personal de nuestra flota pesquera. Se han reportado lesiones de urticaria por una mariposa nocturna, la *Nygmia phacorea*,¹⁶⁷ que en gran número se presentaron en el estado de Maine de 1940 a 1942, habiéndose obtenido resultados favorables en el tratamiento de estas afecciones con extractos de estos lepidópteros.

*D'Ingram*¹⁹⁸ ha publicado un extenso trabajo en el que refiere lesiones de urticaria por los pelos y glándulas tóxicas de distintas larvas de mariposas. Muchas de ellas provocan además otras dermatosis. *Mieks*¹⁹⁹ se refiere a los efectos dramáticos por la intensidad de las reacciones, generados por la larva de la *Megalopyge opercularis* que produce edemas y náuseas. Esta mariposa es nocturna y se le conoce vulgarmente con el nombre de "larva de pus", que de por sí es significativo de su peligrosidad.

Conocemos muy de cerca el caso de una joven a quien las larvas de la *Useudosphinx tetrii* que ataca al *Frangipani*, árbol de la familia de las Apocináceas, le producen urticaria por el feroz hecho de que caminen por su piel. Estas larvas miden hasta 13 centímetros de largo, con una circunferencia de no menos de un centímetro de diámetro con bandas circulares amarillas que alternan con bandas negras y son buscadas por los muchachos que se impresonan por sus tamaños y belleza. Esta joven jugaba con ellas cuando niña sin experimentar la más ligera reacción.

Las mariposas no son solamente culpables de estas dermatosis, sino también de reacciones alérgicas a nivel del aparato respiratorio. *Marconi* y colaboradores²⁰⁰ han hecho un estudio de 100 trabajadores en Italia que padecían de asma y coriza producidas por los pelos y escamas de la mariposa de seda (*Bombix mori*).

En Culpa también existen mariposas cuyas larvas son de naturaleza irritante, provocando dermatosis sin que medie una reacción alérgica. Entre ellas se encuentran las de la familia Euehromiidae, conocida vulgarmente con el nombre de "ositos peludos".

Otros artrópodos

No podemos terminar este capítulo de la génesis de urticarias por artrópodos sin mencionar el papel que en ella juegan los piojos y los ácaros. Cuando estos animales extraen la sangre, vierten en ella líquidos irritantes que no solamente provocan el prurito intenso, sino también, y con mucha frecuencia, las reacciones de urticaria. *Rogers*²⁰¹ nos habla de crisis de urticaria por un pediculoides que vive en el heno y *Peck* y colaboradores²⁰² de urticarias papulosas por estos animales.

Aun cuando los piojos no son frecuentes en nuestra población por sus hábitos de higiene, debemos estar alertas a la posibilidad de una pediculosis en pacientes que hayan estado en la agricultura durante algún tiempo, en malas condiciones de higiene, como determinante de las crisis de urticaria.

De la sarna podemos decir lo mismo.

El *Sarcoptes scabiei* determina urticaria por el veneno de su saliva, por las albúminas somáticas —recordemos que viven en zureos labrados en la piel— o por sus excretas. El prurito nocturno, las localizaciones de las lesiones en las axilas, regiones periumbilicales, debajo de los senos o en las nalgas orientará al diagnóstico. Muchos casos hemos recibido impropriamente diagnosticados como urticaria alérgica crónica por no haber realizado un examen completo del paciente, que es indispensable en todo aquel que padezca urticaria. También *Vaughan*²⁰³ incluye la sarna entre los

agentes urticariogénicos y *Argüelle*^{118A} cita otro ácaro, el *Dermanyssus gallinae*, de la familia de los Gamácidos, como productor de pápulas ortigadas en los campesinos que manipulan gallinas infectadas con estos artrópodos

Se comprenderá que el tratamiento de esta afección cuando es provocada por estos parásitos ha de ser local e higiénico: desinfección de las camas, almohadas, colchones; la ropa debe ser cambiada todos los días y hervida, tanto los vestidos como la ropa de cama; eliminación de los animales portadores de parásitos o la curación de los mismos; de existir en la casa, la desratización. Cuando se trata de pacientes que por la naturaleza de sus oficios o profesiones estuvieren sometidos al contacto repetido con animales infectados, tales como personal de laboratorios, doctores en veterinaria, etc., deben ser sometidos a un tratamiento de hiposensibilización. *Hatoff*²⁰⁴ ha conseguido resultados favorables con la hiposensibilización aun cuando anteriormente otros²⁰⁵ estaban reticentes con respecto a este tratamiento.

No hemos mencionado en este trabajo a todos los artrópodos capaces de generar reacciones de urticaria; son innumerables. Se ha informado reacciones a los coleópteros,²⁰⁶ a los ácidos y muchas especies que no podemos señalar en este trabajo a riesgo de hacerlo prolijo y poco práctico. Hemos citado los animales que más frecuentemente son urticariantes en nuestro medio y no otros cuyas mordeduras, picaduras o simples contactos provocan intensos trastornos, como los escorpiones, la viuda negra o los miriápodos, como los mancaperros, porque al referirnos a sus reacciones y al haberlos citado en este trabajo, no lo hemos hecho pensando en la reacción local de mayor o menor intensidad, según la intensidad del

veneno inyectado, sino en el proceso inmunológico que determina la reacción urticariana o el edema generalizado.

Vertebrados

Solamente un párrafo para hacer recordar que los pelos y plumas de animales superiores pueden ser urticario- génicos y entre ellos la lana, que lo es con mucha frecuencia. Entre esos vertebrados, los peces se informan como productores de urticaria, habiéndose observado casos tan sensibles que no ya el contacto, sino el olor, ha bastado para que se desencadene una crisis urticariana, hecho similar al que producen algunos antibióticos.

El campo abarcado por el estudio de las urticarias biogénicas es muy amplio. Con el desarrollo de los estudios de Biología de nuestra Universidad y de la Academia de Ciencias de Cuba se irá completando en una labor en la que entomólogos, botánicos, ecólogos, médicos y otros investigadores hemos de colaborar.

RESUMEN

I

Se presenta una definición de las urticarias explicando cada uno de sus postulados. Clasificación de estas dermatosis en dos grandes grupos básicos: alérgicas y no alérgicas. Clasificación según la hormona hística predominante en su patogenia: histamínicas, colinérgicas, serotoninicas, bradiquinínicas. Papel de las enzimas en cada grupo. El edema familiar de Quincke en relación con el factor de permeabilidad vascular y el anti-FP. Normas de tratamiento para cada grupo.

II

Se hace un estudio de las urticarias, casi todas de naturaleza alérgica provocadas por animales y vegetales, in-

cluyéndose en este grupo las provocadas por bacterias, hongos, virus y rickettsias, incluyéndolas en un grupo que denominamos "urticarias biogénicas". Especial referencia a los agentes que en Cuba la determinan. Tratamiento en cada caso. Recomendación de tener presente estos agentes biológicos urticariogénicos en el estudio de todos los pacientes con urticarias, ya sean agudas o crónicas.

SUMMARY

I

A definition of urticary is presented, explaining each of its postulates. Their classification into two main groups: allergic and non-allergic urticaries, considering that more than sixty per cent of the cases belong to the latter group. Classification of urticaries according to the prevailing histic hormone into histaminic, acetylcholinic or colinergic, serotoninic and bradikyninic urticaries. Mention of other groups. Angioneurotic hereditary edema of Quincke and factor of vascular permeability. The anti permeability factor. Norms for treatment.

II

A high percentage of urticarias, most of them allergic are caused by animals or plants, including virus, molds and rickettsias, urticaries which we include in a group which we call "biogenic urticaries". Study of the principal biogenic agents of these urticaries in Cuba, their diagnosis and treatments. We recommend to keep in mind this etiology when studying any case of chronic or acute urticaria.

RESUME

I

On présente une définition des urticaries avec une explanation de chacun de

ses postulats. La clasificación de ces dermatose dans deux grands groupes basiques: allergiques et non-allergiques. Clasificación selon l'hormone bistique predominante dans son patrogénie: histanúniques, colinergiques, serotoniniques et bradikininiques. Function des enzymes dans chaqué group. L'edema familiar de Quincke en relation avec le facteur de perméabilité vasculaire et l'anti-FP. Normes de traiteinent pour chaqué group.

II

On y fait une étude des urticaires, presque toutes de nature allergique produites par des animaux et des végétaux, ci-inclus, les urticaires produites par des bacteries, des champignons, des virus et de ricketisies, que nous appelons "urticaires biogeniques". On fait remarquer les agents qui les determine á Cuba. Traitment dans chaqué cas. Nous recommandons faire attention á ces agents biologiques, urticariogeniques dans l'étude de tous les patients avec urticaires, soient aigües ou chroniques.

ZUSAMMENFASSUNG

I

Definition des Urtikarien mit einer Erklärung jedes ihrer Postulat. Einteil-

ung dieser Dermatosen in zwei Hauptgruppen: allergische und nicht allergische. Klassifizierung nach dem in der Pathogenese vorherrschenden Hormon: histamin, Azetylcholin, Serotonin, Bradykinin. Rolle der Fermente in jeder Gruppe. Beziehung des familiären Quincke'schen odems zum Gefäßpermeabilitätsfaktor und zum Anti-GPF. Therapeutische Massnahmen für jede Gruppe.

II

Es handelt sich um ein Studium der Urtikariaarten in Tieren und Pflanzen hervorgerufenen Urtikariaarten fast ausschliesslich allergischer Natur. In diesem Studium werden die von Bakterien, Pilzen, Viren und Rickettsien hervorgerufenen Urtikariaarten in eine Gruppe mit einbezogen, die wir "biogene Urtikariaarten" genannt haben, wobei man besonders die in Kuba bestimmenden Erreger in Betracht gezogen hat. Behandlung in jedem Fall. Wir empfehlen diese urtikariaerregenden biologischen Faktoren bei der Behandlung aller an akuter bzw chronischer Urtikaria leidenden Patienten zu beachten.

BIBLIOGRAFIA

1. —Arguelles Casals, U.: Introducción a la Dermatología. Urticaria. Pág. 47. Ed. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, La Habana, 1966.
2. —Gay Prieto, Dermatología. Urticaria. Pág. 494. Quinta Edición. Ed. Científico Médica, Madrid, 1961.
3. —Pillsbury, D. M.; Shelley, W. B., y Kligman, A. M.: Compendio de Dermatología. Urticaria. Pág. 254. Salvat Ed. Madrid, 1963.
4. —Sutton, R. L. y Sutton Jr., R. L.: Diseases of the Skin. C. V. Mosby, St. Louis.
5. —Castañedo, C., Mederos, E., y Díaz de la Rocha, J.: Dermatología para el Médico Práctico. Urticaria, Pág. 70. Ministerio de Salud Pública, 1965.
6. —Kennedy, D. D., Rosenthal, F. I., y Sneddon, I B.: Amyloidosis presenting as urticaria. Britisb Med. J. 1: 31 (January) 1966.
7. —Siemens, H. W.: General Diagnosis and Therapy of Skin Diseases. The University of Chicago Press, Pag. 59, 1958.
8. —Morros Sardá, J.: Elementos de Fisiología. Octava Edición. Edición Revolucionaria, La Habana, p. 207, 1966.
9. —Schayer, R. W.: Evidence that induced histamine is an intrinsic regulator of the microcirculatory system. Am. J. Physiol. 202: 66, 1962.
- 10.—Schultze, H. y Heremans, J. F.: Molecular Biology of Human Proteins. With special reference to plasma proteins.

- teins. Vol. I. Nature and Metabolism of Extracellular Proteins. Elsevier Publ. Co. Amsterdam-London, 1966.
11. —Frimmer, M., y Buddecke, E.: Am. J. Physiol. 191: 115, Citado por Scliltze y Heresman. 1964.
 12. —Rivoley, J. A.: J. Exper. Pathol. 45: 56. Citado por Scliltze y Heresman. 1964.
 13. —Cotran, R. S., y Majno, G.: Am. J. Pathol. 45: 261, 1964.
 14. —Alksne, J. F.: The passage of colloidal particles across the dermal capillary wall under the influence of histamine. Quart. J. Exp. Physiol. 44: 51, 1959.
 15. —Moore, D. H. y Ruska, H.: The fine structure of capillaries and small arteries. J. Histochem. Cytol. 3: 457, Citados estos dos últimos por Davson: A text! Book of General Physiology. 1957.
 16. —Winckelmann, R. K.: Chronic urticaria. Proc. Mayo Clinics 32: 329 (jun) 1957.
 17. —Colectivo de la asignatura de Dermatología. Universidad de la Habana. Facultad de Ciencias Médicas. Dermatología. Instituto del Libro. La Habana. Sin fecha.
 18. —Green, G. R., Koelsch, G. A., y Kierland, R. R.: Etiology and pathogenesis of chronic urticaria. Ann. Allergy 23: 1, 34 (January) 1965.
 19. —Urbach, E., y Gottlieb, V. M. Allergy: Gruñe & Stratton, New York, 1943.
 20. —Shelley, W. B., y Caro, W. A.: Basophil degranulation in anaphylaxis. J.A.M.A. 182: 2, 172 (oct. 1962).
 21. —Shelley, W. H.: Indirect basophil degranulation tests for allergy to penicillin and other drugs. J.A.M.A. 184: 3, 171 (April) 1963.
 22. —Katz, H. I., Baxter, D. L., y Moschella, S. L.: Indirect basophil degranulation test in penicillin allergy. J.A.M.A. 188: 4, 351 (April) 1964.
 23. —Shelley, W. H.: New test for penicillin allergy. J.A.M.A. 192: 1, 26 (April) 1965.
 24. —Benacerraf, B., Biozzi, G., y Halpern, B. N.: The effect of histamine upon the local fixation of antibodies in the skin of the guinea pig. J. Immunol. 73: 318, 1954.
 25. —O Rose, B.: Studies on blood histamine in cases of Allergy. J. Allergy 12: 327 (May) 1941.
 26. —Rocha Silva, M.: Histamina. Triángulo 3: 1, 1 (Junio) 1957.
 27. —Anrep, G. V., Ayadi, M. S., Barsoun, G. S., Smith, J. K., y Talaat, M. M.: The excretion of histamine in urine. J. Physiol. 103: 155, 1944.
 28. —Adatn, H. M., H. linter, R. B., y Kinnegar, T. W. G.: Observations on the urinary excretion of histamine in urticaria. Quart. J. Exper. Physiol. 36: 49 (sept.) 1950.
 29. —Pellerat, M. J., y Murat, M.: Histamine content of the skin: Its variations under the influence of cold during tuberculin allergy and in certain dermatoses. Ann. de dermat. et syph. 2: 76, 1946.
 30. —Kahlson, G., Rosengren, E., y Svensson, S.: Inhibition of histamine formation in vivo. Nature 194: 876, 1962.
 31. —Smith, D. J.: In vitro action of cortisone on vasoconstriction due to histamine. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 77: 534, 1951.
 32. —Schayer, R. H., Davis, K. J., y Smiley, R. L.: Binding of histamine in vitro and its inhibition by cortisone. Am. J. Physiol. 182: 54, 1955.
 33. —Code, C. F., Hurn, M. M., y Mitchell, R. G.: Histamine in human disease. Mayo Clin. Proc. 39: 9, 715 (sept.) 1964.
 34. —Kicks, R., y West, G. B.: Adrenal cortical hormones and the formation of histamine and 5-hydroxytryptamine. Nature 181: 13242, 1958.
 35. —Gardner, L. I.: Emerging patterns of organic metabolism: with special reference to histamine. J. Allergy 30: 6, 479 (Nov.) 1954.
 36. —Editorial. Inhibition of histidine decarboxylase in man. Asthma Research 4: 3, 171 (March) 1967.
 37. —Hartman, W. J., Clark, W. G., y Cyr, S. D.: Histidine decarboxylase activity of basophils from chronic myelogenous leukemic patients: origin of blood histamine. Proc. Soc. Exper. Biol., & Med. 107: 123, 1961.
 38. —Alin, K.: Bacterial production and destruction of histamine in vitro. Acta Allergologica 3: 136, 1950.
 39. —Lemley, J. M., y Laskowski, M.: The actions of histaminase in vivo. Arch. Biochem. 6: 115, 1945.
 40. —Code, C. F.: The histamine like activity of white blood cells. J. Physiol. 9: 485 (sept.) 1937.
 41. —Rorsman, H., y Rosengren, F.: Basophil leucocyte and blood histamine in urticaria. Acta dermatolog-venereol. 28: 377, (citado por Code 33). 1958.
 42. —Rose, B.: Some aspects of histamine metabolism. Camsi, J. Oct. 11, Abst. en Allergy Abst. 12: 28, 1947.
 43. —Kapeller, A. R.: Histamine metabolism in pregnancy. Laneet 257: 745, 1949. Abst. en Allergy Abst. 15: 4, 62, 1950.
 44. —Kapeller, A. R.: Histamine metabolism in pregnancy. The Laneet 2: 745. Abst. en Allergy Abst. 15: 1, 11, 1950.

45. —Anrep, G. V., Barsoum, G. S.: The histaminolytic action of blood during pregnancy. *J. Physiol.* 106: 379, 1947.
46. —Swanberg, H.: The source of histaminolytic enzyme in the blood of pregnant women. *Acta physiol Scandinav.* 16: 83, 1948.
47. —Vulcrde Medel, A.: Comunicación personal.
48. —Filatov, V. I.: La Tisuloterapia. Conferencias dadas de 1875 a 1956. Ediciones en lenguas extranjeras. Moscú. (Sin fecha).
49. —IVatinan, R. N., y Naset, E. S.: Thyroid activity and resistance to histamine-induced peptic ulcer and acute histamine poisoning. *Ain. J. Physiol.* 157: 216, 1949.
50. —Rose, B.: Histamine, hormones, and hypersensitivity. *J. Allergy.* 25: 2, 168, 1954.
51. —Pisani, S., Guevara, Ernesto, Sánchez de la Vega, W., Poriron, J. M. y Boccioni, L.: Dosage de la histamina en órganos humanos. *Semana Médica (B. Aires)* 18: 883, 1957.
52. —Schayer, R. J.V.: Relationship of stress induced histidine decarboxylase to circulatory homeostasis and shock. *Science* 131: 226, 1960.
53. —Arjona, Perianes, Lorente, Aguirre y Jiménez Díaz: Fecal histamine and Allergy (Foreign letters) *J.A.M.A.* 145: 17, 1365, 1951.
54. —Arbesman, C. E.: Comparative studies of several antihistaminic drugs. *J. Allergy* 19: 3, 178, 1948.
55. —Sheldon, J. M., Mathews, K. P., y Lovell, R. G.: The Vexing Urticaria Problem: Present concepts of etiology and management. *J. Allergy* 25: 6, 525, 1954.
56. —Thiers, H.: Manual de Alergología. Versión española de J. García San Miguel. Toray-Masson, S. A. Barcelona, p. 37, 1966.
57. —Davson, H.: A Textbook of General Physiology. Ed. Revolucionaria. Third Ed. p. 7537. Sin fecha.
58. —Leuthardt, F., y Edlbacher, S.: Tratado de Química Fisiológica. Traducción de la 14a. Ed. alemana, por los Dres. J. M. Moreno Calvo y A. Yusta Almarza. Ed. Revolucionario, La Habana, p. 727, 1967.
59. —Miller, D. A., Freeman, G. L., y Akers, W. A.: Chronic Urticaria A clinical study of fifty patients. *Am. J. Med.* 44: 1, 68, 1968.
60. —Finniss, G. M.: The role of emotions in dermatosis. *J.A.M.A.* 152: 15, 1417, 1952.
61. —Morgan, J. K.: Observations on idiopathic urticaria. *J. Invest. Dermatol.* 21: 173, 1953.
62. —Moynahan, E. V.: Observations on the effects of antihistamine drugs on the reactions of the skin vessels to carbachol. *Brit. J. Dermatol.* 64: 1, 1952.
63. —Montagna, IV, y Giacomelli, L.: Histology and cytochemistry of human skin. *Arch. Dermatol.* 99: 757, 1969.
64. —Mugnus, I. A., y Thompson, R. H. S.: Cholinesterase activity of human skin. *Brit. J. Dermatol.* 66: 163, 1954.
65. —Garrets, M.: Cholinergic urticaria and miliaria. *Brit. J. Dermatol.* 70: 166, 1958.
66. —Benson, W. M., y Meek, W.: Hydrolysis of choline esters in the presence of adrenalin. *Am. J. Physiol.* 158: 327, 1949.
67. —Sodeman, W. A.: Fisiopatología Clínica. Traducido al español por A. Folch Pi. Ed. Revolucionaria, p. 726. La Habana, 1967.
68. —Feinberg, A. R., Pruzansky, J. J., Feinberg, S. M., y Fisherman, E. W.: Hydroxyzine (Atarax) in Chronic Urticaria and in allergic manifestations. *J. Allergy* 29: 4, 358, 1958.
69. —Santos, J. de Los: La 10-metoxi-deserpina en Alergia. *Rev. Cub. Med.* 1: 1, 1 (ene-feb.) 1962.
70. —Geiger, IV, B., y Alpers, H.: The mechanism of the Schultz-Dale Reaction. *J. Allergy* 30: 4, 316 (julio) 1959.
71. —Gener, Rene: Comunicación Personal.
72. —Baer, R. L., Bersani, R., y Pelzig, A.: The effect of reserpine on urticaria pigmentosa. *J. Invest. Dermatol.* 32: 1, 5 (enero) 1959.
73. —Veiz, R. A.: Urticaria pigmentosa with flushing and dramatic response to reserpine. *Bull. Ass. Mil. Dermatol.* 9: 1, 5 (feb.) 1960.
74. —Kedra, M.: Serpazyl Walergii. *Polski Tygodnik Lekarski* 12: 47, 1801, 1957.
75. —Polak, F. von: Über eine antiallergische Wirkung des Rauwolfia Alkaloids Reserpine. *Schweizerische Med. Wochenschr.* 31: 751, 1955.
76. —Ferrara, R. 3., y Pinkus, H.: Alseroxy- lon in the treatment of pruritic and psychogenic dermatoses. *Arch. Dermatol.* 72: 1, 23 (jul.) 1955.
77. —Stone, C. A., Weriger, H. C., Ludden, C. T., Staworski, J. M., y Ross, C. A.: Antiserotonin-antihistaminic properties of cyproheptadine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 131: 73, 1961.
78. —Baily, I. S.: Cyproheptadine in treatment of urticaria. *Brit. M. J.* Aug. 12, 430, 1961.
79. —Malhov, Albores, J. M., Kalimn, M. y Varan, J.: Acción de una droga antiserotonínica-antihistamínica (Cyproheptadine) sobre la alergia infantil. *Alergia (México)* 8: 3, 1960.
80. —Solazar Mallén, M., y Cueva, J.: Empleo de las drogas del grupo psicofármaco en el tratamiento de algunas manifestaciones de tipo alérgico. *Alergia (México)* 8:3, 1960.

81. —Abramson, H. A.: Lysergie acid diethyl amide (LSD-25) Antiserotonin action of lysergie acid derivatives in allergy and neuropsychiatry. *J. Asthma Res.* 2: 3, 251 (marz). 1965.
82. —Greisheimer, E. M.: El enigma de la serotonina o 5-H-T. *Arch. Hosp. Univ. (Habana)* 12: 3, 170 abs. 1960.
83. —Naranjo, P.: Estudio comparativo de la Harmina, la dietilamida del ácido li- sérgico (LSD-25) y la Mescalina. *Rev. Conf. Med. Pan-Amier.* 6: 1, 1, 1959.
84. —Kinuira, E. T., Young, P. R., y Richards, R. K.: Pharmacologic properties of Homochlorcyclizine (SA 97) A serotonin antagonist. *J. Allergy* 31: 3,237, 1960.
85. —Fisherman, E. JF., Feinberg, SM., Fein- begr, A.R., y Pruzansky, J. J.: Homochlorcyclizine: An antiallergic drug with multiple clinical properties. *J. Allergy* 31: 3,232, 1960.
86. —Pinsker, W., Thayer, K. H.: Treatment of allergic conditions Methysprgide (1-methyl p-lycergic acid). Rutannlamide maleate, a new antiserotonin drug. A pilot study. *Ann. Allergy* 21: 200, 1963.
87. —Harris, M. C.: Chemicals released as a result of antigenantibody unión. *Ann. Allergy* 23: 10,536, 1965.
88. —Herxheimer, A.: The bradykinin wheal and flare in human skin. *J. Physiol.* 166: 36 P, 1963.
89. —Alderete, J. S., Sheps, S. G., y Didier, E. P.: Vasoactive polypeptides. *Mayo Clin. Proc.* 41: 6,399 1966.
90. —Propieraitis, A. S., y Thompson, A. G.: The site of bradykinin release in acute experimental pancreatitis. *Arch. Surg.* 98,73, 1969.
91. —Rocha Sylvá, M.: Polypeptides which affect smooth muscles and blood vessels. Pergamon Press Oxford, London, 1960.
92. Síntesis de la Bradiquinina Trián gulo 4: 7,298, 1960.
93. —Archer, R. K., y Broome, Bradykinin and eosinophiles. *Nature* 1911: 893, 1963. *Nature* 198: 893, 1963.
94. —Melmon, K. L., y Cline, M. J.: Editorial. Kinins. *Am. J. Med.* 43: 2,153, 1967.
95. —Quincke, H.: Über akutes unbeschriebenes Hautödem. *Monatsch. prakt. Dermat.* 1: 120, 1882. Citado por Landerman y cois.
96. —Frey, EK., y Kraut, H.: Ein neues Kreislaufhormon und seine Wirkung. *Arch. Exp. Path. u. Pharmacol.* 133: 1,56 1928. Citado por Aldrete y cois.
97. —Werle, E., Golze, W., y Kepler, A.: Effect of callierain on the isolated intestine and a new substance stimulating the intestine. *Biochemistry* 280: 217, 1937.
- 98.—Green, G. R., Koelsche, G. A.; y Kier- /and. R. R.: Ethiology and Pathogenesis of chronic urticaria. *Ann. Allergy* 23: 1,30, 1965.
- 99 Landerman, N. S., Webster, M. E. Becker, E. L. Ratcliffe. H. E.: Hereditary angioneurotic edema. *J. Allergy* 33: 4,330, 1962.
100. —Buylla, P. A. y Rodríguez Llorián, A.: El edema familiar y hereditario de Quinke. A propósito de un caso. *Rev. Clin. Española*, 86: 194, 1962.
101. —Trigg, J.: Hereditary angioneurotic edema: Report of a case with gastrointestinal manifestations. *New England. J. Med.* 264: 761, 1961.
102. —Cortés, J. L. y Rodríguez, H. E.: Efecto de las ionizaciones de Benadryl en tejidos con manifestaciones alérgicas. *Alergia (México)* 2: 1, 1948.
- 102-A.—Landerman, N. S.; Ratcliffe, H. E. y Becker, E. L.: Familiar hereditary angio-edema treated with Promethazine. *Lancet*, 2; 183, 1959.
103. —Spaulding, W. B.: Methyltestosterone therapy for hereditary episodic edema (Hereditary angioneurotic edema). *Ann. Inter. Med.* 53: 739, 1960.
- > 104.—Owen, R. M. M.: Treatment of familial angioedema. *Lancet*, 1; 574, 1969.
105. —Moore, M. T.: Paroxysmal abdominal pain. A form of focal symptomatic epilepsy. *J.A. M. A.* 124: 9, 561 (Feb.), 1944.
106. —Otesen, E.: Cerebral disturbances in angioneurotic edema. *Acta Psych. Neurol. (Copenhagen)* 18: 487, 1943, Abst. en J.A.M.A., 128: 328, 1945.
107. —Farmer, L.: Evaluation of the histamine intradermal test as a general indicator of allergy. *L. Allergy*, 16: 1, 44, 1945.
- * 108.—Rademecker, M.: Comparison of the cutaneous sensitivity to histamine and to bradykinin of allergic and non-allergic individuals. *Ans.: Ann. Allergy*, 23: 11, 569, 1965.
- J 109.—Shelley, W. B.: Case report: An analysis of a case of chronic urticaria. *Annals Al.* 24: 8, 421 (Agost), 1966.
- 110.—Strasburger E; Noli, F., y Schimper, A. F. W.: Tratado de Botánica. Ed. Marín, S. A. Barcelona, 1963.
- 111.—Roig y Mesa, J. T.: Diccionario Botánico de nombres vulgares cubanos. Ed. Nacional de Cuba. La Habana, 1965.
112. —Pardo Castelló, V.: Dermatología y Sifilografía. Cultural, S. A. La Habana, 1953.
113. —Mamelide Calvino, E.: Los pelos urentes de la "pica-pica" (Macuna pruriens, DO). *Rev. Med. Cub.* 33: 4, 265 (abril). 1922.
112. —Goldsmith, N. R.: Dermatitis from Semecarpus anacardium (Bhilawanol or the marking nut). *J.A.M.A.* 123: 1, 27 (Sept.), 1943.
113. —Livingood, C. S.; Rogers, A. M., y Fitz- Hugh, T.: Dobie mark dermatitis. *J.A.M.A.* 123: 1, 23 (Sept.), 1943.

- 115-A.— *Arguelles Casals, D.*: Dermatitis del campesino cubano. *Rev. Med. Cub* 53: 10, 854 (Oct.), 1942.
- 116.— *Cadreja Alvares, J.* y *Guardiola, F.*: Tratamiento desensibilizante en las dermatosis causadas por el contacto con el Guao Prieto (*Comocladia dentata*). *Inf. Med.* 5: 4, 131 (agosto), 1941.
- 117.— *Deirbes, V. J.* y *Engelhardt, H. T.*: Urticaria due to inhalant substances. *South Med., J.* 37: 729, 1944.
- 118.— *Elliotson, J.*: Urticaria Sylvestres. *Med. Tenies Gaz* k5:290. 1857. Citado por Schumacher, F., y Schadewaldt, H., en *Tratado de Alergia*, F. Arasa. Ed. Científico Médica Barcelona, 1960.
- 119.— *Jodassohn, W.* y *Sutter, M.*: An immediate urticarial reaction to Trycophyton. *Acta Allergol.* 4: 105, 1951.
- 120.— *Shelley, W. B.* y *Florence, R.*: Chronic urticaria due to mold hypersensitivity. *A. M. A. Arch. Dermat.* 83: 549, 1961.
- 121.— *Dulante, F.*: Urticaria. F. Arasa. *Tratado de Dermatología*. Ed. Científico Médica, 1969, p. 776.
- 122.— *Baena Cagnani, C.*; *Paglino, S.* y *Cetti, B.*: Candidiasis localizada de focos múltiples. *Prensa Med. Argentina* 45: 45, 1958.
- 123.— *Montes, L. F.*: Generalized cutaneous World Congress of Gastroenterology. candidiasis associated with diffuse myopathy and thymoma. *J. A. M. A.*
- 124.— *GayPrieto, J.*: Moniliasis. *Dermatología*. Ed. Científico Médica. Quinta Ed., 1961, p. 173.
- 125.— *Pillsbury, D. M.*; *Shelley, W. B.*, y *Kligman, A. A.*: Compendio de Dermatología. Traducción del inglés. Salvat Ed. Barcelona, 1963.
- 126.— *Kingery, F. A. J.*: Don't forget about candidiasis. *J.A.M.A.* 191: 10, 147 (marzo), 1965.
- 127.— *Oshourn, R. A.*: Nystatin topical therapy of moniliasis. *A. M. A. Arch. Dermat.* 72: 4, 371 (Oct.), 1955.
- 128.— *Davison, S.*: Urticaria in infectious mononucleosis. *New York State J. Med.* 45: 110, 1945.
- 129.— *Cotvdrey, S. C.* y *Reynold, J. S.*: Acute urticaria in infectious mononucleosis. *Ann. Allergy.* 27: 182, 1969.
- 130.— *Humphrey, J. H.* y *White, R. G.*: Inmunología Médica. Ed. Toray, Barcelona, 1964, p. 56-58.
- 131.— *Portocala, R.*: La inmunidad antiviral. Serie Biológica No. 6. Academia de Ciencias de Cuba, La Habana, 1969.
- 132.— *De la Vega, J. M.* y *Hoyo, M.*: Amebiasis y urticaria. *Rev. Mex. Alergología.* 1: 22, 1949.
- 133.— *Mathov, E.*: Parasitosis intestinal en los niños alérgicos: coeficientes eosinofílicos, su relación con los niños no alérgicos y adultos alérgicos. *Rev. Conf. Med. Pan. Am.* 8: 1, 47 (enero), 1961.
- 134.— *Giordano, A.*: Citado por Mathov (24). *Rev. Argentina Dermsifil.* 28: 157, 1944.
- 135.— *Cohén, S. G.* y *Griep, L.*: Urticaria and angioedema in association with amebiasis. *Am. Practitioner.* 1: 246, 1950.
- 136.— *Arguelles Casals, D.*: Comunicación personal.
- 137.— *GarcíaMiranda, A.* e *Iharra Pérez, R.*: Urticaria crónica con leucocitosis alta y marcada eosinofilia. *Bol. Soc. Cun. Derm y Sif.* 10: 3, 140 (Sept.), 1953.
- 138.— *Miller, H.*: Transitory lung infiltration accompanied by eosinophilia. *New England J. Med.* 232: 7, 1945.
- 139.— *Sutton, R. L. (Sr.)* y *Sutton, R. L. (Jr.)*: Diseases of the skin. C. V. Mosby Co. St. Louis.
- 140.— *Quintero Fosas, J. M.*: Las reacciones pulmonares y serológicas de los alérgenos parasitarios. *Bol. Fol. Med. Habana.* 3: 9, 354 (Sept.), 1952.
- 141.— *Frejomil-López, E.* y *Silvera, R.*: El valor del raspado de la mucosa recto-sigmoidea en el diagnóstico de la amebiasis intestinal. *Proceeding of the Washington, D. C. 1958.* William and Wilkins, Baltimore 2, Md. U.S.A.
- 142.— *Frejomil, E.* y *Lima, R. L.*: El examen del raspado de la mucosa rectal como complemento del diagnóstico en el parasitismo intestinal. *Rev. Cub. Gastro-enterol.* 7: 1, 1957.
- 143.— *Basnuevo, J.* y *Figares, R.*: Diagnóstico y tratamiento del síndrome disintérico por *Trichiuris trichina*, por *Endoameba histolítica* y por *Balantidium coli*. *Rev. Cub. Med. Tropical.* 12: 60, 1956.
- 144.— *Rissnmmn, E. F.*: Lambliasis intestinalis. *Medinische klinik.* 28: 532 (Jun.), 1942.
- 145.— *Wilhelm, R. E.*: Urticaria associated with Giardiasis Lamblia. *J Allergy.* 28: 4, 351 (Jul.), 1957.
- 146.— *Harris, R. H.* y *Mitchell, J. H.*: Chronic urticaria due to Giardia lamblia. *Arch. Dermat. & Syph.* 59: 587, 1949.
- 147.— *Golz, H. H.*: Malaria and urticaria. *Ann. Allergy.* 4: 293, 1946.
- 148.— *Kissin, M.* y *Ademan, R. J.*: Transient Urticaria in Malaria. *Am. J. Trop. Med.* 28: 797, 1948.
- 149.— *Grazier, H. F.*: Allergy in malaria. *Ann. internal. med.* 25: 978, 1946.
- 150.— *Bueno Andújar, J.*: Drogas de elección en el tratamiento del parasitismo intestinal. *Rev. Hosp. Psiqu. Habana.* 6: 2, 284 (abril), 1965.

151. —Kailin, E. W.; Davidson, A. G., y Matthew Walzer.: Factors influencing reagin formation in experimental human sensitization to *Ascaris lumbricoides* antigen. *J. Allergy*. 18: 6, 369 (Nov.), 1947.
152. —Hemming, G. R.: Respiratory complications of ascaris infestation in Fiji. *M. J. Australia*. 43: 501, 1956.
153. —Vrbach, E. y Gottlieb, P. M.: *Allergy*. Gruñe & Stratton, New York, 1943.
154. —Sprent, J. F. A.: On the toxic and allergic manifestations by the tissues and fluids of ascaris. *J. Infect. Dis.* 86: 146.
155. —Rocha e Silva, M.: Allergy to ascaris 1950. *lumbrioides*. *J.A.M.A.* 128: 6, 473 (Oct.), 1945.
156. —Takasachi, R.: Demonstration of circulating ascaris antibody by PCA reaction in guinea pigs. *Japanese J. Allergy*. 10: 408, 1961.
157. —Vaughan, Experimental eosinophilia: Local tissue reaction to ascaris extracts. *J. Allergy*. 32: 6, 501 (Nov.), 1961.
158. —Kailin, E. W.; Davidson, A. G., y Woltzer, M.: Factors influencing reagin formation in experimental human sensitization to *Ascaris lumbricoides* antigen. III. The influence of race as a factor in rate sensitization. *J. Allergy*. 18: 6, 373 (Nov.), 1947.
159. —Brunner, Maltman, I., y Boivman, K.: Canine sensitivity to ascaris antigen. *J. Allergy*. 15: 1, 2 (enero), 1944.
160. —Kouri, P.; Basnuevo, J. G., y Sotolongo, F.: *Manual de Parasitología*. Tomo I. Helminología Humana. Empresa Cons. de Artes Gráficas, La Habana, 1963.
161. —Stauber, L. A.: Swimmer's itch in New Jersey. *J. Parasit.* 44: 108, 1958.
- * 162.—Girsh, L. S.; Lamben, R.; Schulaner, E. A. y Lee, M. L.: Comparative reactions and importance of the sting of the Portuguese man-of-war vs. bee stings. *Ann Allergy*. 24: 6, 319 (junio), 1966.
163. —Besredka, A.: Anafilaxia-Antianafilaxia. Prólogo de E. Roux. M. Roig, Ed. Barcelona (sin fecha).
164. —De Orea, G. A.: Dermatitis venenata resulting from marine animal contact (Hydroids) *Arch. Dermat. & Syph.* Chicago. 54: 637 (Dic.), 1946.
165. —Zinn, D. J.: Pruritus produced by the zoea larvae of one of the porcelain crabs. *P. Parasitol.* 40: 233, 1944.
166. —Moscella, S. L.: Swimmer's dermatitis. Clinical entity. *Arch. Dermat. & Syph.* 64: 55 (Jul.), 1951.
167. —O'Connor, R.; Stier, R. A.; Rosenbrook, J., and Erickson, R. W. Death from "wasp" sting. *Ann. Allergy*. 22: 7, 385 (Jul), 1964.
- *■ 168.—Montchadsky, A. S. y García Avila, I.: Las larvas de los mosquitos (Diptera: Cnlicidae) de Cuba. Su biología y determinación. Poeyana (Instituto de Biología). Academia de Ciencias de Cuba. Seria A, No. 28. Nov. 22, 1966.
- 169.—García Avila, I. y Gutsevich, A. V. Los mosquitos de Cuba como hematófagos del hombre. *Torreia*. Dir. Nac. de Zoológicos y Acuarios. Nueva Serie No. 15, Habana (Jul.), 25, 1969.
- < 170.—Gutsevich, A. V.; García Avila, I. y González Broche, R.: Resultados de los estudios sobre los jejenes hematófagos. *Torreia*. Dir. Nac. de Zoológ. y Acuarios. Consejo Nac. de Cultura. Nueva Serie, No. 16. La Habana (Jul), 1969.
- 171.—Borradaile, L. A., y Potts, F. A.: The Invertebrata. Ed. Revolucionaria. Habana 1966, p. 509.
- 172.—Bown, R.: Insects and allergic problems. *Southern M. J.* 44: 9,836 (sep.) 1951.
- * 173.— Santos, J. de Los: Estado de choques a repetición en un niño por picaduras de abejas. Tratamiento de urgencia y profiláctico. *Rev. Cub. Pediatría* 37: 2,205 (abril), 1965.
174. —Machado, Comunicación personal.
175. —Williams, W. H.: Anaphylactic shock from wasp stings South Carolina. *M. A. J.* 47: 187 (1951).
176. —Paul, J. T., y Presley, S.-J.: Severe anaphylactic reaction to wasp sting. *Illinois M J.*: 97: 283, 1950.
177. —Obermayer, M. A severe systemic reaction to a bee sting. *Arch. dermat. & Syph* 51: 6, 1945.
178. —Seiffers, M.: Generalized reactions to bee and wasp stings. *Harefuah* 56: 309, 1959.
179. —Mueller, H.L.: Further experiences with severe allergic reactions to insect stings. *New England J. Med.* 261: 374 (agost) 1959.
180. —Venters, H.V., Vernier, R.L., Worlehn, H. G. y Good, R.S.: Bee sting nephrosis: A study of the immunopathological mechanisms. *A. M. A. J. Dis. Child* 102: 686, 1961.
181. —Reed, H.: Asthma and urticaria following a bee sting. *East African Med. J. Nairobi*: 23: 245, 1946.
182. —Gluzer, M.: Death after bee sting and Benadryl. *Harefuah* 50: 172, 1956.
183. —Volf, V.: A case of acute encephalitis following a bee sting. *Psychial. Neurolg. (Basel)* 146: 225, 1963.
184. —Shaffer, J.H.: Stinging insects. A threat to life. *J. A.M.A.* 177: 83, 1961.
185. Fire and sting. Queries and minor notes. *J.A.M.A.* 172: 11, 1221, 1960.
186. —Barnard, J. H.: Allergy to insect stings and bites. *Fundamentals of Modern allergy*. Edited by Prigal, S. M. McGraw-Hill Book Inc. New York 1960, p. 431.

187. —*Bernton, H. S.*, y *Brown, H.*: The allergenicity of the ova of the honey bee (*Apis mellifera*). *Ann. Allergy* 24: 6,284 (jun) 1966.
188. —*Bangh, A. T.*, *Queng, J. T.*, *Thomas, O. C.*, *Dean, C.*, *McGovern, J. P.*: Clinical and laboratory studies on insect hypersensitivity. *Ann. Allergy* 23:4,204 (abril) 1965.
189. —*O'Connor, H.*, y *Erickson, H.*: Hymenoptera antigens: An immunological comparison of venoms, venom sac extracts and whole-insect extracts. *Ann. Allergy* 23:3,151 (Marzo) 1965.
190. —*Coombs, R. R. A.*: Immunopathology. *British M. J.* 1: 597 (marzo) 1968.
191. —*Creice, W.*, y *Cordón, R. M.*: Histology of lesions caused by the sting of bee. *Ann. Trop. Med.* 43: 341, 1949.
192. —*Brown, H.*, y *Bernton, H. S.*: Allergy to the hymenoptera-precipitins in human serum and their relation to "hyposensitization". *Ann. Allergy* 24: 7,355 (jul) 1966.
193. —*Kailin, E. W.*: Committee on Insects. Chairman Monroe Coleman, M. D., 144 Morgan Street, Stamford, Connecticut.
194. —*Rockwell, E. M.* y *Johnson*, The insect bite reaction. II. Evaluation of the allergic reaction. *J. Invest. Dermatol.* 19: 137, 1952.
195. —*Furmanov, S.*: Etiology and pathogenesis of mosquito dermatitis. *Vestn. Derm. Vener.* 2: 45, 1963. *Abst. en Ann. Allergy* 23: 3,175 (marzo) 1965.
196. —*Biie, J.*: Caripito itch. *J. A. M. A.* 143: 1,131 (mayo) 1950.
197. —*Steele, C. W.* y *Sawyer, W. H.*: Brown-tail moth. Its life cycle. Types of skin lesions produced by poison hairs. *Maine Med. Ass. J.*: 35: 157, (Agosto) 1944.
198. —*D'Ingranni, V.*: Urticaria produced by poisonous caterpillars. *New Orleans M. & S. J.* 96: 356, 1944.
199. —*Micks, D. W.*: Clinical effects of sting of "pus Caterpillar" (*Megalopyge opercularis*). *Texas Reports on Biology and Medicine, Galveston* 16: 399, 1952.
200. —*Marcony, F.*, *Sansón, L.*, y *Coli, S.*: Allergy to the moths of the silk worm. *Aecad. med. Genova* 66: 158 1951.
201. —*Rogers, G. K.*: Grain itch. *J. A. M. A.* 123: 14,887 (die) 1943.
202. —*Peck, S. M.*, *Wright, W. T.*, y *Gant, J. Q.*: Cutaneous reactions due to body louse (*Pediculus humanus*). *J. A. M. A.* 123: 13,821 (nov) 1943.
204. —*Vaughan, W. T.*: Practice of Allergy. Mosby Co. St. Louis 1939.
204. —*Hatoff, A.*: Desensitization to Insect Bites. *J. A. M. A.* 130: 13,850 (marzo) 1946.
205. —*Feingold, B. F.*, y *Benjamini, E.*: Allergy to flea bites: Clinical and experimental reactions. *Ann. Allergy* 19: 1275, 1961.
206. —*Cormia, F. E.*, y *Lewis, G. M.*: Contact dermatitis from beetles, with a report of a case due to the carpet beetle (*An-tlirenus scrophulariae*). *New York State J. Med.* 48: 2037, 1948.