

## FUNDAMENTO ETIOPATOGENICO DE LA TERAPEUTICA DEL ENFERMO ALERGICO

### REAGINAS. INMUNOGLOBULINA E

En 1967 ISHIZAKA y cols. dieron cuenta del aislamiento de una nueva globulina sérica de un enfermo que padecía asma por sensibilización al polen de la ambrosía (ragweed), sensibilidad que habían podido transmitir pasivamente a otro sujeto administrándole la globulina por inyección intracutánea, del mismo modo que había procedido PRAUSNITZ, casi cincuenta años antes, utilizando el suero de su paciente KÜSTNER, alérgico al pescado. Esta prueba de transmisión pasiva, llamada por este motivo de Prausnitz - Küstner (PK), demostraba que en el suero de los sujetos sensibles existía una sustancia, posiblemente una proteína, responsable de las reacciones de hipersensibilidad inmediata o humoral, y que podía transmitirse de un sujeto a otro.

La demostración objetiva de esa sustancia ha tardado en conocerse más de cuatro décadas, pero su descubrimiento ha marcado un hito, en la historia de las enfermedades por hipersensibilidad, es decir, en las enfermedades alérgicas.

Al mismo tiempo que ISHIZAKA en Norteamérica, en Upsala (Suecia), se

llegaba al mismo descubrimiento por JOHANSSON y BENNICH, quienes aislaron la globulina a partir de un enfermo afecto de mieloma.

La globulina fue denominada inmunoglobulina E (IgE), aunque en los primeros trabajos europeos aparece bajo la denominación de Ig ND, correspondiendo a la que PRAUSNITZ había llamado "reagina". El aislamiento de la reagina y el conocimiento de sus propiedades fisicoquímicas y biológicas (Tabla I), así como los recientes descubrimientos acerca de la biología de las células y tejidos implicados en el fenómeno alérgico y también de los llamados "mediadores químicos" de la reacción alérgica, han situado a la alergia y las enfermedades de ella derivadas, en el primer plano de la investigación médica, sacándolas así de la atmósfera de misterio y casi mito, en que estas enfermedades estaban envueltas en virtud del desconocimiento de las bases orgánicas o bioquímicas en que se fundamenta.

La inmunoglobulina E es, podría decirse, el nexo de unión entre la inmunidad y la alergia, en el sentido de ser la alergia una alteración inmunitaria por exceso, al producirse de manera incontrolada gran cantidad de una globulina, con función de anticuerpo,

Movilidad electroforética	$\gamma$ - $\beta$
Movilidad principal	$\beta$
Coefficiente de sedimentación	8 S
Peso molecular	200.000
Porcentaje de carbohidratos	2,3
Concentración sérica (mg/100 ml)	0,03
Solubilidad	Pseudoglobulina
Labilidad al calor	Muy marcada
Número de subclases	1
Factores genéticos	Inv

TABLA I

si bien anómalo, ya que en condiciones normales sólo existe en muy escasa cantidad en el organismo.

No es la IgE la única globulina con actividad de anticuerpo reagínico, sino que en menor proporción y en procesos distintos, intervienen otras globulinas especialmente la IgG y también la IgM, con propiedades agluti-

nantes (aglutininas, hemaglutininas) o precipitantes (precipitinas); además en otros procesos alérgicos es la hipersensibilidad de tipo retardado o inmunidad diferida, la que interviene, como ocurre en el eczema de contacto, por ejemplo, según puede verse en la Tabla II.

La IgE es producida por inmunoci-

Enfermedad alérgica	Inmunoglobulinas	Inmunidad celular
Rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica	Ig E, IgG? Ig M?	?
Urticaria, angioedema	Ig E, IgG, Ig M?	
Enfermedad por inmuno complejos, glomérulonefritis, vasculitis, enf. del suero	Ig G, Ig M, Ig E?	
Enfermedades alérgicas, autoalergia de los hematíes y otros elementos formes de la sangre	Ig G, Ig M	
Enfermedades autoinmunes de los tejidos	Ig G, Ig M	si
Dermatitis de contacto, hipersensibilidad bacteriana		si

TABLA II. — Alteraciones inmunológicas asociadas con varios desórdenes alérgicos

tos situados sobre todo en el tejido linfático del anillo de Waldeyer y también en la mucosa del aparato respiratorio y en la lámina propia de las vellosidades intestinales.

El papel representado por la IgE en el fenómeno alérgico no es bien conocido, pero se sospecha incluso (BENVENISTE) que tenga la misión de eliminar las proteínas extrañas y hasta proteínas del propio organismo cuya estructura se haya modificado, no siendo por tanto, resultado de una hiperproducción anómala por el estímulo antigénico de sustancias que se comportan como alérgenos, según el concepto clásico.

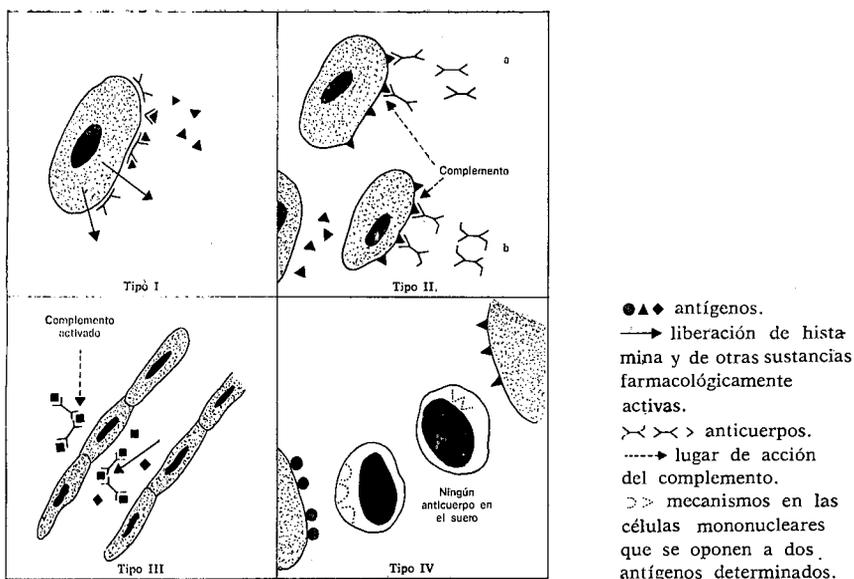
### ESQUEMAS DE LA REACCION ALERGICA

El mecanismo de producción de los fenómenos alérgicos, cuya expresión clínica son los procesos reconocidos como más genuinos en este campo de la patología, es decir, el asma, la ri-

nitida alérgica, y el eczema atópico, está condicionado a la formación de reaginas en virtud de contactos previos del alérgeno con las células inmunocompetentes.

Nuevos contactos dan lugar a la reacción antígeno - anticuerpo (alérgeno - reagina), bien en la superficie celular, bien fuera de las células, uniéndose posteriormente a las mismas en virtud de la marcada citofilia de las reaginas. Como consecuencia de esta reacción tiene lugar, posiblemente por un mecanismo enzimático de superficie, la liberación de histamina y otras sustancias, por un proceso que se denomina "degranulación" de los mastocitos y basófilos, ya que estas células tienen una formación granular en su interior, que pierden como consecuencia de la mencionada reacción.

Este esquema que se refiere a los hechos básicos de carácter cito - químico del mecanismo inmunológico más sencillo, corresponde al *Tipo I* o *reac-*



Clasificación de las reacciones alérgicas responsables de la hipersensibilidad clínica y de estados patológicos (según R. R. A. COOMBS y P. G. H. GELL).

Fig. 1

ción anafiláctica de los cuatro esquemas en que GELL y COOMBS han tratado de sintetizar los mecanismos inmunológicos (fig. 1).

El *Tipo II* corresponde a las *reacciones de citotoxicidad o citolisis*. El antígeno, en este caso, se encuentra unido a las células siendo bien un componente antigénico de las propias células o un antígeno o hapteno que se ha unido íntimamente a ellas. En este tipo de reacción, el complemento juega en la mayoría de las ocasiones, un papel fundamental, produciendo la lesión de la célula.

Al *Tipo II* corresponden las reacciones postransfusionales, la enfermedad hemolítica del recién nacido, la anemia hemolítica autoinmune, la nefritis aguda que sigue a las infecciones por estreptococo y algunas formas de alergia medicamentosa.

La reacción *Tipo III* es la típica reacción o *fenómeno de Arthus* y el complejo sintomático de la *enfermedad del suero* (síndrome tóxico-complejo); el antígeno reacciona con el anticuerpo a nivel de los espacios de los tejidos, al ser el anticuerpo una pre-

cipitina, el complejo da lugar a micro-precipitados que al depositarse alrededor de los pequeños vasos, dan lugar al deterioro de las células. Igual ocurre cuando la reacción tiene lugar en la sangre circulante, con depósito de los complejos en las paredes vasculares, ocasionando inflamaciones o vasculitis. En las lesiones celulares interviene asimismo el complemento activado.

El fenómeno de Arthus consiste en una reacción local en el punto de administración del antígeno, cuando el animal de experimentación ha recibido previamente dosis del mismo antígeno por vía intravenosa. En patología humana el equivalente de este fenómeno son las lesiones que aparecen después de inyecciones repetidas de antitoxinas, cuando se emplean sueros heterólogos.

Finalmente la reacción de *Tipo IV* corresponde a la *sensibilidad diferida* o retardada, tipo celular. Las células inmunocompetentes que retienen el anticuerpo, se desplazan al lugar donde se encuentra el antígeno gracias a la interacción de varios factores llamados

en conjunto *linfokinas*. Como para el desplazamiento se necesita un cierto tiempo es adecuada la denominación de sensibilidad retardada. El ejemplo clásico de esta reacción es la prueba tuberculínica, pero a la misma corresponden las reacciones a otras bacterias, la inmunidad inducida por hongos (especialmente la *cándida*) y las dermatitis de contacto (eczemas de contacto).

### HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO INMEDIATO. ANAFILAXIA

En alergia clínica el Tipo I tiene particular interés, ya que en ese concepto se incluyen las enfermedades alérgicas más extendidas: asma, rinitis, urticaria, eczema atópico, alergia digestiva, etc.

Anafilaxia, término propuesto por RICHET y PORTIER en 1902, quienes estudiaron los fenómenos de hipersensibilidad, significa "anti - protección", ya que para estos autores el fenómeno es lo contrario de "inmunidad", si bien este criterio no es aceptado en la actualidad.

La anafilaxia está definida por los siguientes criterios:

1. Aparición de los fenómenos clínicos después de la administración de una segunda inyección de antígeno.
2. Período de incubación: entre ambas inyecciones debe haber un período de al menos 7 a 10 días, tiempo necesario para la producción de anticuerpos.
3. Cualquiera que sea la naturaleza química del antígeno, en la misma especie animal, las manifestaciones clínicas de la anafilaxia son idénticas.
4. Los animales que sobreviven al choque anafiláctico tienen seguidamente y por breve plazo un estado refractario (taquifilaxia) durante el cual son insensibles a nuevas inyecciones de antígeno.

5. Por inyección de suero del animal sensible a otro no sensibilizado, puede transmitirse el estado de hipersensibilidad.
6. Pueden atenuar la reacción los antihistamínicos si se administran previamente o bien a continuación de la segunda inyección del antígeno.

El choque anafiláctico es la reacción anafiláctica más grave acaeciendo como consecuencia de la administración intravenosa de la sustancia responsable; una sensibilidad cruzada con antígenos de estructura química similar en la "fracción determinante" de la antigenicidad, puede dar lugar a la muerte del sujeto que recibe por primera vez aquella sustancia; puede ocurrir que no se conozca la primera administración del antígeno cuando éste ha llegado al organismo por un procedimiento inesperado, como sucede en la sensibilización a la penicilina cuando ésta se ha ingerido con alimentos en cuyo conservante se incluye aquélla, o cuando los anticuerpos han llegado por medio de una transfusión sanguínea procedentes de la sangre del dador (anafilaxia pasiva).

Manifestaciones anafilácticas menos graves son las enfermedades alérgicas mencionadas, con manifestaciones generales (urticaria, angioedema) o locales a nivel de aparatos (respiratorio, digestivo). Dependien estas enfermedades del paso del antígeno (alergeno) en pequeñas y sucesivas dosis, llegando al organismo no por vía directa, intravenosa, sino a través de la mucosa.

### CELULAS HISTAMINO - COMPETENTES

Como se ha dicho anteriormente la unión antígeno - anticuerpo (alergeno - reagina), tiene lugar en la superficie de células que contienen en su interior

gran cantidad de histamina y otras sustancias (histaminafines) que son liberadas como consecuencia de la reacción. La acción química y biológica de estas sustancias a nivel de los distintos tejidos y órganos, determinan las manifestaciones clínicas de la alergia (asma, rinitis, urticaria, trastornos digestivos, etc.).

Se ha demostrado que las células que contienen histamina son sobre todo los mastocitos o células cebadas y los leucocitos basófilos; los trombocitos del conejo también la contienen y, finalmente, las células de las glándulas pilóricas, sin interés en este caso, ya que no liberan histamina como consecuencia del choque anafiláctico. Son, pues, los mastocitos y los basófilos las células que atraen el interés en alergología.

Las células cebadas (según se ha estudiado especialmente en el cobayo), sufren una notable modificación 15 segundos después de la administración del antígeno, consistente en la pérdida (degranulación) de los grandes gránulos metacromáticos, que se esparcen por los tejidos de los alrededores; de los gránulos, que tienen una estructura filamentosa dispuesta a modo de red recubierta de una fina membrana, se libera histamina y heparina, en proporción de 1 : 1, estando unidas entre sí a través del grupo amino de la histamina. No hay proporción entre los complejos antígeno - anticuerpo y la histamina liberada, sino que ésta se encuentra en cantidades muy superiores, seguramente dependiendo de la composición del antígeno; esto sugiere la existencia de un sistema enzimático que amplía notablemente el estímulo antigénico.

## MEDIADORES QUIMICOS

De las distintas sustancias conocidas que actúan como mediadores químicos de la reacción alérgica, la histamina, las sustancias de reacción lenta

(SRS: slow - reacting - sustancias), y las distintas cininas, son las que intervienen en patología humana, mientras que otras, especialmente la 5 - hidroxitriptamina o serotonina, intervienen en los mismos fenómenos en la rata, ratón y otros animales, pero no en el hombre, contrariamente a lo que se creyó hasta hace pocos años.

### Sustancias de reacción lenta

Estos compuestos séricos dan lugar a espasmos de los músculos de fibra lisa, especialmente de los bronquios, con edema de la mucosa bronquial, con un efecto más lento que lo consigue la histamina. El hecho fue puesto de manifiesto por FELDBERG y KELLAWAY quienes comprobaron que después de haber pasado el broncoespasmo como consecuencia de haber perfundido con histamina sérica órganos aislados de animales, al poco tiempo volvía a tener lugar el mismo fenómeno, deduciendo de ello que otras sustancias del suero con acción retardada serían las responsables del fenómeno.

Se han aislado tres sustancias de reacción lenta, siendo posible que cada una de ellas esté, a su vez, representada por otras varias. La SRS - A con acción anafiláctica es la que actúa en el hombre. La SRS parece identificarse con ésta y la SRS - C procede de la cobra. Al administrar SRS - A mediante aerosol a sujetos normales, no tiene lugar ningún efecto desagradable, pero si se administra a un asmático, tiene lugar una crisis de asma típica, crisis que no puede impedirse aunque previamente o al mismo tiempo se administren anti - histamínicos, demostrándose así que estas sustancias no son histaminas ni derivados suyos.

La producción y liberación de las SRS parece ligada directamente a las células cebadas.

### El sistema cinina o kinina

En términos generales, el grupo está integrado por a) *Kalicroínas*, que pro-



imidazolacético que no ejerce actividad farmacológica alguna.

La actividad histaminásica tiene lugar en la cortical del riñón y en la mucosa intestinal; en la orina humana normal puede detectarse histamina. La actividad histaminásica del plasma está aumentada durante el embarazo habiéndose encontrado la enzima en las células de la decidua.

Otro procedimiento de inactivación de la histamina corresponde a las células que por la coenzima A producen la acetilación de aquélla, y también al unirse con los grupos prostéticos de las proteínas celulares.

Finalmente otro mecanismo de histaminólisis, peor conocido, es aquel en que tiene lugar una metilación sobre el núcleo.

El contenido en histamina de los distintos tejidos orgánicos es muy variable; en orden decreciente se encuentra en la piel, tubo digestivo, músculo estriado, pulmón, riñón e hígado. En el plasma se encuentra en cantidad muy inferior a los tejidos, ya que su actividad estando en libertad sería extremadamente peligrosa para el organismo; se cifra en 1/100.000 del contenido tisular. Detectada por el método fluorométrico puesto en marcha por RUFF y cols. el índice de histamina sérica en el hombre normal, varía entre 40 y 75 microgramos/litro. En los tumores de células cebadas (mastocitosis), se encuentra hasta 1 mg por gr.

La liberación de histamina después del choque antígeno - anticuerpo, es decir, en la reacción anafiláctica, está totalmente demostrada. DALE (1920), comprobó la presencia de esta sustancia después del choque anafilático, atribuyéndole los graves trastornos que tienen lugar en el animal. Posteriormente LEWIS (1927), demostró en el hombre el aumento de la tasa de histamina en los vasos eferentes de la zona de piel sometida a diversas agresiones por una sustancia capaz de producir efectos similares a los de la his-

tamina. El descubrimiento de los anti-histamínicos sirvió para confirmar la responsabilidad casi exclusiva de la histamina de las manifestaciones clínicas del choque anafilático (teoría histamínica).

En efecto, la histamina se halla elevada en los tejidos y órganos donde se ha producido la reacción anafiláctica, estudiados en preparaciones de órganos y tejidos aislados; también se encuentra elevada la histamina en el plasma de sujetos que han sufrido una reacción alérgica en niveles que superan 50 ó 60 veces las cifras basales.

La histamina no sólo se libera de las células cebadas como consecuencia del choque anafilático, sino en otras circunstancias como es la excitación osmótica o por la acción de algunas sustancias, medicamentos y ciertos alimentos que se comportan como histaminoliberadores, circunstancia a tener en cuenta en el tratamiento de los sujetos alérgicos (Tabla IV).

Sales cuaternarias	D-tubocurarina laudexium mytolan
Compuestos de actividad central	morfina codeína papaverina tebaina petidina atropina estricnina
Agentes quimioterápicos	propamidina pentamidina fenamidina estilbamidina antrícida
Drogas depresoras	arfonad apresolina priscol
Agentes simpático-miméticos	anfetamina tiramina feniletilamina adrenalina noradrenalina
Extractos de langosta, moluscos y cangrejos, hidrolizados, proteicos y aminoácidos básicos.	

TABLA IV.— *Sustancias histaminoliberadoras en el hombre (s. Farrerons-Co)*

Aparte de su intervención en la secreción de jugo gástrico, no se conoce la actividad biológica de la histamina; se sabe que es liberada de los tejidos traumatizados o lesionados por algunas circunstancias, así como en las tromboembolias, habiéndose sugerido que la histamina tendría en estos casos una misión defensiva al estimular la fagocitosis. En la actualidad sigue siendo válido el siguiente párrafo de ROCHA E SILVA, escrito en 1955: "El posible papel que la histamina desempeña en la fisiología normal, nos causa cierta decepción. Tenemos en ella un agente endógeno poderoso, presente en casi todos los órganos y tejidos del cuerpo, en cantidades que pueden producir no sólo efectos fisiológicos, sino también graves reacciones patológicas, y, sin embargo, parece desprovista de todo significado fisiológico".

La *acción farmacológica* de la histamina se ha estudiado por dos métodos clásicos en fisiología:

1. Provocación de la movilización de histamina y estudio de la correlación entre la tasa plasmática y otros humores y la naturaleza de los síntomas que tienen lugar.
2. Depleción de los tejidos en histamina y estudio de las modificaciones de su reactividad que sobrevienen de este hecho.

En resumen, la acción farmacológica se centra en estos puntos:

1. Contracción de los músculos de fibra lisa, especialmente de bronquiolos y también de intestino, útero y sistema vascular.
2. Aumento de la permeabilidad vascular con producción de edema, cuando se administra localmente en piel o mucosas.
3. Disminución de la presión sanguínea.

4. Por su efecto vascular provoca cefaleas en el hombre.
5. Hipersecreción de glándulas lagrimales, salivares, mucosas tanto nasales como traqueobronquiales y digestivas.
6. Cantidades muy pequeñas de histamina que excitan las terminaciones nerviosas de las fibras sensitivas de la piel, dando lugar a prurito.

Todas estas reacciones farmacológicas de la histamina justifican las diversas manifestaciones clínicas de la alergia, ya sea del aparato respiratorio (rinitis, bronquitis, asma), cutáneo (angioedema, urticaria, eczema), nervioso (migraña), digestivo, etc.

## HISTAMINOFILAXIA E HISTAMINOPEXIA

En el curso de sus investigaciones del metabolismo de la histamina y más concretamente, de las dosis letal para el cobayo, BENDA y URQUIA, observaron que algunos animales, mostraban una especial resistencia a la histamina, de tal modo que dosis que eran mortales en la mayoría de ellos, en éstos no llegaban a provocar una reacción tóxica apreciable.

Al constatar que aquellos cobayas resistentes habían recibido algún tiempo antes, en el curso de otra experiencia, 2 ml de suero humano, prosiguieron su investigación en esta nueva línea que el azar les había proporcionado. Una vez más, un hecho singular acaecido casualmente, aprovechado por unos buenos observadores, puso en marcha una serie de investigaciones, que en esta ocasión, llevaron al conocimiento de un importante eslabón del intrincado mecanismo del fenómeno alérgico, cual es el *poder histaminopéxico del suero*, cuya trascendencia en el terreno de la terapéutica del enfermo alérgico debe ya anotarse.

En sus nuevos trabajos, los mencionados autores abandonaron la vía



**Muchas afecciones rebeldes  
ocultan una base alérgica**

**GAMMA GLOBULINA  
HUBBER  
ANTIALERGICA**

**Terapia con alto poder histaminopéxico**

# GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIALERGICA

## PAUTA DE ADMINISTRACION

**Terapéutica de ataque.** La administración de GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIALERGICA constituye una terapéutica sustitutiva y preventiva. Su eficacia se hace aparente al desaparecer, espaciarse o suavizarse, los episodios alérgicos después de su empleo en series de acuerdo con la siguiente normativa:

Adultos: 1 vial cada 4-6 días durante 2 meses.

Niños: 1 vial cada 8-10 días durante 2 meses.

**Terapéutica de mantenimiento.** Considerando que los pacientes con fenómenos alérgicos presentan una histaminopexia crónica o periódicamente deficitaria, es necesario realizar un aporte cíclico de GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIALERGICA, particularmente:

3-4 meses después de la terapéutica de ataque, efectuando un ciclo de 1 mes.

Un mes antes, aproximadamente, de la aparición de los episodios de agudización estacionales, se aconseja iniciar un ciclo de tratamiento mantenido durante el mes.

**Compatibilidades.** GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIALERGICA es compatible con la terapéutica desensibilizante, cuyos efectos completa y refuerza.

La terapéutica con GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIALERGICA es compatible con corticoides, antibióticos e inhibidores de la liberación de histaminas, permitiendo, a menudo, reducir las dosis de todos ellos.

**Incompatibilidades.** No administrar por vía endovenosa.

**Tolerancia.** GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIALERGICA, por ser un producto biológico homólogo, no ofrece intolerancias.

## PRESENTACION Y FORMULA

Frasco con tapón perforable conteniendo 500 mg de globulina gamma con poder histaminopéxico, en forma liofilizada. Adjunto ampolla con disolvente especial. Se acompaña jeringuilla y aguja, estériles, para un solo uso. P.V.P. 731,20 Ptas.

## LABORATORIOS HUBBER, S. A.

Fábrica y Laboratorio de Productos Biológicos y Farmacéuticos  
Berlín, 38-48 - Tel. \*321 72 00 - Barcelona-15 (España)

subcutánea en la administración de histamina, que desde entonces sustituyeron por aerosoles, con lo que además de evitar la administración por una vía bastante lesiva, les permitía recuperar a los animales una vez pasados los efectos de la histamina, convirtiéndose así en testigos de sí mismos, ya que las experiencias con ellos podrían repetirse posteriormente. Por este procedimiento se llegó a la conclusión de que la protección con el suero humano se prolongaba incluso dos años y, con toda probabilidad, mucho más; se comprobó asimismo que la repetición de los aerosoles no disminuía la capacidad de protección.

La protección del suero humano es extraordinaria. los cobayos soportan dosis de histamina hasta 30 veces superiores a la dosis letal y con toda seguridad mucho más, ya que BENDA y URQUIA detenían la administración de histamina al llegar a estas dosis sin haber agotado la resistencia.

Según los mismos autores para que pueda afirmarse la acción protectora del suero deben cumplirse tres condiciones esenciales:

1. Que los animales hayan sido rigurosamente "testados" y que no sean ni espontáneamente hipersensibles ni naturalmente refractarios, de suerte que su grado de resistencia, antes que la inyección del suero, permanezca constantemente invariable.
2. Que la protección adquirida después de una sola inyección de suero, sea real, es decir, que se mantenga durante un lapso de tiempo que exceda diez minutos al menos del tiempo máximo soportado por el animal nuevo.
3. Que la protección sea duradera, es decir, que no sea influenciada por el tiempo que separa la inyección del suero de la aplicación del aerosol de histamina;

por tanto, que aquellos animales que reciban la histamina una hora después del suero sean tan resistentes como aquellos que la reciban varios días o meses después de aquélla.

Aunque las experiencias se han hecho habitualmente administrando 2 ml de suero humano parece que la protección se puede lograr con dosis inferiores, siendo igualmente eficaz, según se desprende de las experiencias mencionadas (Tabla V, pág. siguiente).

A esta capacidad de protección del suero humano normal se le denominó *poder histaminofiláctico*, habiéndose establecido una valoración biológica del mismo en razón al poder de protección de 2 ml de suero humano procedente de un sujeto normal, estimado como superior al 70 % de la actividad de la histamina.

El descubrimiento de BENDA y URQUIA no habría tenido más trascendencia de no ser que una nueva observación permitiera relacionar sus hallazgos con la patología alérgica, con el asma en primer lugar y con la alergia en general, posteriormente.

En efecto, estos investigadores vieron como ciertos sueros humanos no conseguían proteger al cobayo frente a la histamina, comprobando que estos sueros procedían de enfermos asmáticos cuyo poder histaminofiláctico establecieron en una cifra inferior al 15 por ciento.

Un tercer grupo de sueros estudiados, que confería una protección parcial, procedía de enfermos con broncopatías disneizantes, no catalogados como asmáticos verdaderos.

Por otra parte, PARROT había comprobado que la histamina exógena era captada por la mucosa gástrica y por el jugo intestinal, así como por la hepática, fenómenos que denominó *histaminopexia*; posteriormente se llegó a comprobar que el suero de sujetos normales capta igualmente la histami-

	Números de los cobayos	Duración de la resistencia a los aerosoles de histamina antes de la inyección de suero.	Dosis de suero inyectado por vía subcutánea	Duración de la resistencia a los aerosoles de histamina después de una inyección única de suero						
				1 hora después de la inyección	4 días después de la inyección	12 días después de la inyección	15 días después de la inyección	22 días después de la inyección	30 días después de la inyección	60 días después de la inyección
Suero humano normal o suero de caballo	285	3'40"	1 c.c. H.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	—	20'A.
	301	2'20"	<i>Id.</i>	140'A.	100'A.	50'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.
	288	3'45"	2 c.c. C.	30'A.	30'A.	30'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.
	291	2'30"	1 c.c. C.	25'A.	25'A.	25'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.
	292	2'45"	1 c.c. H.	25'A.	25'A.	25'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.
	305	2'10"	<i>Id.</i>	300'A.	100'A.	50'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.
	290	2'20"	1 c.c. C.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.
	289	2'40"	<i>Id.</i>	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.
	287	2'30"	2 c.c. H.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.
	286	3'35"	<i>Id.</i>	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.
	297	2'55"	1 c.c. H.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.
299	3'10"	<i>Id.</i>	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.	
Suero de asmáticos	A	3'30"	2 c.c. H.	3'50"	2'50"	3'50"	3'20"	1'40"	—	—
	V	3'25"	<i>Id.</i>	4'10"	5'15"	4'10"	4'20"	2'25"	5'45"	4'35"
	F	3'20"	0 c.c. 5 H.	3'50"	3'15"	7'15"	5'20"	2'15"	5'20"	—
	M	2'20"	2 c.c. H.	2'45"	3'35"	2'10"	2'30"	3'	2'40"	3'5"
	48	5'10"	<i>Id.</i>	6'20"	2'25"	4'10"	4'20"	5'10"	6'20"	3'45"
	Y	4'20"	<i>Id.</i>	4'25"	3'10"	3'20"	3'15"	3'30"	3'5"	—
	50	2'50"	<i>Id.</i>	4'50"	3'10"	2'10"	1'50"	3'15"	3'10"	—
	49	2'5"	<i>Id.</i>	3'10"	2'20"	3'10"	2'5"	2'40"	3'	—
	58	1'55"	0 c.c. 75 H.	1'5"	2'55"	2'55"	2'50"	2'10"	5'	2'50"
	59	2'25"	2 c.c. H.	3'40"	2'	2'40"	3'20"	3'35"	5'30"	3'15"
	62	2'45"	<i>Id.</i>	1'35"	2'	6'	3'10"	2'20"	3'5"	—
	51	3'35"	<i>Id.</i>	4'10"	2'55"	3'25"	2'50"	4'	3'40"	4'20"
	52	4'45"	<i>Id.</i>	5'50"	3'50"	5'30"	3'30"	3'15"	10'5"	3'30"
	60	3'25"	<i>Id.</i>	2'20"	2'	3'5"	3'10"	2'40"	3'5"	3'10"
66	2'55"	<i>Id.</i>	3'30"	2'15"	3'	2'20"	2'35"	2'10"	—	
Suero de sujetos disneicos, pero no asmáticos verdaderos	B	2'30"	2 c.c. H.	20'A.	20'A.	1'35"	2'30"	3'5"	2'30"	3'15"
	E	4'10"	<i>Id.</i>	20'A.	20'A.	2'	4'	3'10"	2'15"	2'30"
	C	4'55"	<i>Id.</i>	20'A.	2'20"	1'55"	3'	4'30"	20'A.	3'40"
	46	3'15"	<i>Id.</i>	20'A.	2'55"	3'15"	3'15"	2'10"	12'35"	2'25"
	I	5'35"	<i>Id.</i>	20'A.	4'25"	3'30"	5'30"	3'35"	20'A.	2'10"
	N	7'20"	<i>Id.</i>	20'A.	10'45"	11'15"	20'A.	20'A.	20'A.	20'A.
	47	4'20"	<i>Id.</i>	20'A.	20'A.	2'25"	2'10"	5'50"	5'10"	20'A.
	57	6'40"	<i>Id.</i>	20'A.	7'	20'A.	5'50"	20'A.	9'10"	4'30"
	61	2'10"	<i>Id.</i>	20'A.	2'20"	3'	4'15"	8'25"	6'5"	4'20"
	65	1'50"	<i>Id.</i>	20'A.	1'20"	1'15"	—	—	—	—
	72	2'50"	<i>Id.</i>	20'A.	3'15"	3'10"	11'	2'20"	—	—
	70	2'30"	<i>Id.</i>	20'A.	3'	2'25"	2'10"	3'5"	3'35"	—
	64	2'40"	<i>Id.</i>	20'A.	20'A.	3'15"	3'25"	20'A.	2'45"	3'15"
	63	3'5"	<i>Id.</i>	20'A.	20'A.	3'20"	3'10"	2'10"	3'20"	2'50"
45	2'50"	<i>Id.</i>	20'A.	6'15"	4'20"	5'5"	2'35"	3'35"	3'10"	

A: paro de la aerolización, la prueba es suficientemente concluyente.  
H: suero humano.  
C: suero de caballo.

TABLA V

na endógena, habiéndose establecido el mismo hecho de las experiencias antes descritas, es decir, que la captación tiene lugar en personas normales (aproximadamente en un 30 %), pero no, o en un grado muy inferior, en asmáticos y alérgicos en general.

Esta correlación entre ambas experiencias permite establecer un *paralelismo entre la histamifilaxia y la histaminopexia*, funciones ejercidas, como se verá más adelante, por una proteína que ha sido recientemente aislada. En colaboración con SAINDELLE,

PARROT y LABORDE, en 1964, llegaron a la conclusión de que la histamina no sigue una destrucción enzimática, sino que la histaminopexia se debe a la unión de la misma con una gammaglobulina que está ausente del suero de los alérgicos, a la cual en principio llamaron *plasmopexina I*.

**Técnicas para el estudio de la histaminopexia**

Al desarrollo de estas investigaciones ha contribuido muy especialmente Claude LABORDE quien en colabora-

Origen del suero		Pruebas del cobayo (segundas)					Prueba del ileon
		Antes de la inyección	Después de la inyección				
			7 d.	14 d.	21 d.	23 d.	
Sujetos normales	Mi	190	Alguno de estos animales, en alguna de estas pruebas, sólo ha presentado shock histamínico después de 15 m de aerosol.				+ (0,5)
	N	235					+ (0,7)
	Leb	225					+ (0,5)
	G	240					+ (0,8)
	C	170					+ (0,8)
	Lo	225					+ (0,7)
Media		214	+ (0,7)				
Sujetos asmáticos	Bu	225	255	230	235	245	0
	J	205	185	220	210	230	0
	V	195	190	185	200	175	0
	Z	160	170	260	165	190	0
	Br	210	375	405	330	340	0
	Lec	210	135	135	270	375	0
	D	160	190	170	210	185	0
	Mo	220	510	285	190	180	0
	P	125	150	165	120	145	0
	T	195	170	195	185	190	0
Media		190	233	225	211	225	

Cada línea de esta tabla, a excepción de las medias, corresponde al estudio de un suero diferente.

Para la prueba del cobaya, las cifras indican en segundos el tiempo al cabo del cual el animal, sometido a un aerosol de histamina, ha presentado un estado de shock. Cada animal recibió una inyección subcutánea de 2 ml de suero humano. Se puede considerar que existe una protección cuando el plazo de aparición del shock histamínico es superior al menos en 10 minutos al plazo que ha sido registrado en el curso de la prueba testigo. Para la prueba del ileon la cifra 0 indica que la presencia de suero no ha modificado la actividad biológica de la solución de histamina, la + indica que en presencia del suero la solución de histamina ha perdido una parte de su actividad: una solución de 1 mg de diclorhidrato de histamina por ml, cuando contiene 1/20 de suero humano normal, ejerce una misma actividad que una solución pura de esta misma sal de histamina a la concentración de 0,8 a 0,5 µg/ml (la cifra que corresponde a cada suero viene indicada entre paréntesis).

TABLA VI

ción con PARROT y URQUIA puso a punto una técnica para el estudio y "in vitro" del poder histaminopéxico en intestino aislado de cobayo, permitiendo cuantificar la actividad de la histamina y la acción protectora de los sueros, ya que la contracción del músculo liso del íleon terminal se puede registrar gráficamente mediante un dispositivo de inscripción sobre cilindro giratorio, por el procedimiento habitual en el laboratorio de fisiología o farmacología. La reproductibilidad del método ha sido establecida estadísticamente por WODNIANSKY, ofreciendo así un sólido apoyo al valor de la misma.

La técnica en manos de diversos investigadores ha sufrido diversas modificaciones con objeto de mejorar los resultados o de simplificar el método (SUCHET).

Los resultados obtenidos con este método sobre íleon aislado son superponibles a los del procedimiento "in vivo" con cobayas, según puede comprobarse en la Tabla VI (pág. anterior).

Con la técnica "in vitro" es preciso conseguir contracciones suficientemente grandes así como obtener con las mismas dosis curvas de amplitud constante y con dosis menores, curvas proporcionalmente inferiores (fig. 2) apreciables incluso con dosis un 10 % inferiores a la que se toma como dosis óptima.

Al realizar el test debe tenerse en

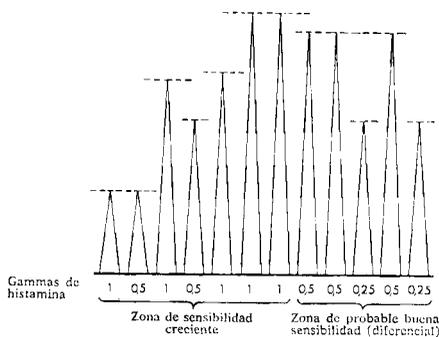


Fig. 2

cuenta que cada fragmento de intestino presenta un grado diferente de contractilidad necesitando dosis diferentes de histamina para conseguir contracciones iguales.

En definitiva el objetivo del test se centra en (SUCHET):

- Constancia de las contracciones conseguidas con una misma dosis, que se considera como dosis óptima.
- Certeza de encontrarse en una zona de sensibilidad del intestino, es decir que una dosis inferior en un 10 % de la dosis óptima provoca una contracción netamente inferior a la dosis total, fenómeno que se puede llamar "buena diferencial" (figuras 2 y 3).

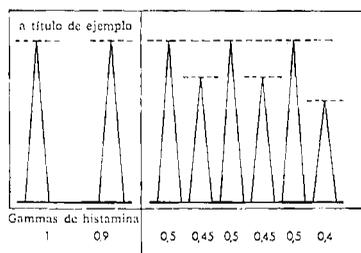


Fig. 3

Quando se perfunde con histamina el intestino de cobaya se registra la contracción producida como una curva de amplia depresión. Los sueros que administrados previamente no logran disminuir la amplitud de la depresión al menos en un 30 % se considera que tienen un alto grado de protección (fig. 4); es importante el poder histaminoprotector si el grado de protección está alrededor del 20 % de disminución de la curva, siendo por el contrario, de escaso poder protector aquellos sueros que sólo consiguen disminuir en un 10 % menos la altura de la curva (fig. 5).

### Test del látex histamina

En todo supuesto enfermo alérgico, sobre todo en los casos dudosos, sería

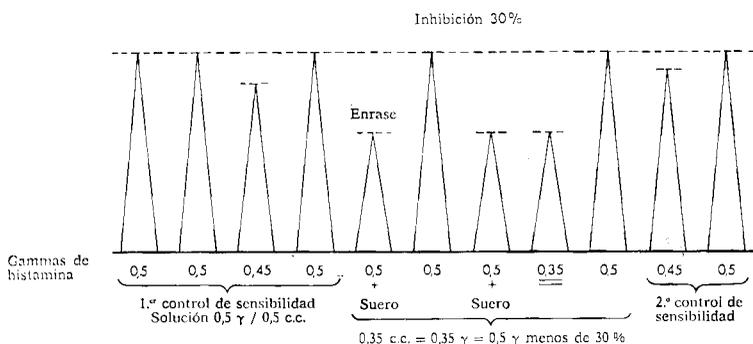


Fig. 4

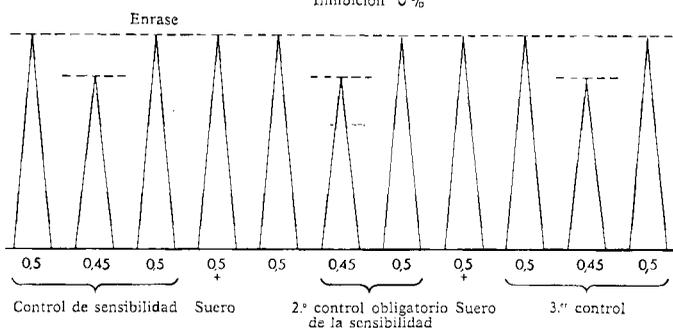


Fig. 5

conveniente comprobar el poder histaminopéxico de su suero para así establecer el diagnóstico de predisposición o *terreno alérgico*, pero la complejidad de los métodos biológicos no permite realizarlo en la rutina clínica. Sin embargo, más recientemente, MIKOL, RENOUX y MERKLEN pusieron en práctica un procedimiento que permite estudiar el poder histaminopéxico o, al menos un aspecto parcial del sistema histaminoprotector del suero de los individuos normales, que sin duda falta o es deficitario, en los sujetos alérgicos.

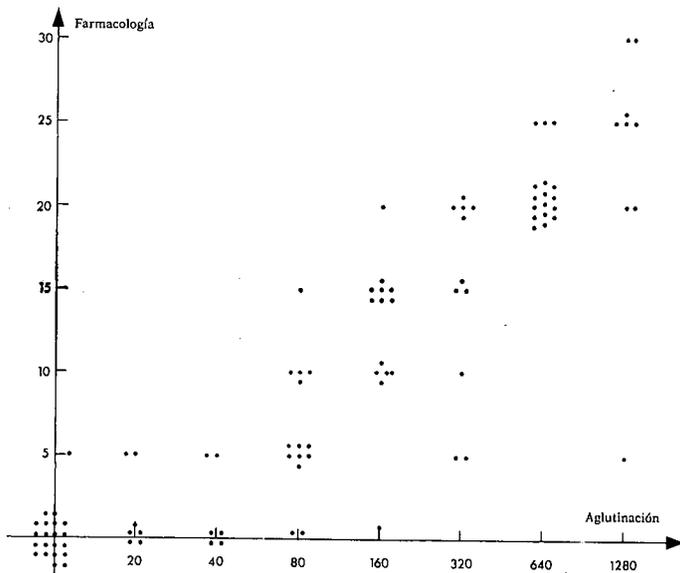
El procedimiento fácil de realizar en cualquier laboratorio clínico, se basa en la seroaglutinación de un complejo de látex de poliestireno e histamina. El suero de sujetos normales es capaz de producir la aglutinación de las partículas de látex aún a grandes diluciones (1/80 ó mayores, hasta 1/640) mientras que los sujetos de individuos alérgicos no son capaces de provocar la aglutinación (aglutina-

ción negativa) o lo hacen a diluciones débiles (1/40 ó menos). En la gráfica (fig. 6 de la pág. siguiente), se demuestra la correlación de los resultados entre este test llamado de látex histamina y el realizado con el íleon de cobayo aislado (PARROT, LABORDE y LEBEL).

En la Tabla VII se recogen las cifras obtenidas por PAUPE sobre niños

Asma . . . . .	65,5 %
Bronquitis asmática . . . . .	43,0 %
Tos espasmódica . . . . .	54,5 %
Laringitis . . . . .	61,0 %
Rinofaringitis . . . . .	57,0 %
Sinusitis . . . . .	59,0 %
Rinitis . . . . .	59,0 %
Otitis . . . . .	66,5 %
Conjuntivitis . . . . .	46,0 %
Eczemas . . . . .	68,0 %
Prurigo-estrófulo . . . . .	57,5 %
Urticarias . . . . .	63,0 %
Edema de Quincke . . . . .	71,0 %
Accidentes cutáneos por anti- bióticos . . . . .	78,0 %

TABLA VII.— Porcentaje de positividad del test del látex-histamina (Aglutinación negativa o inferior al 1/40) en enfermos atópicos



Correlación entre las dos técnicas.

Ordenadas: Poder histaminopéxico, de 0 a 30 por cien valorado por la técnica farmacológica.

Abcisas: Título de la última dilución que da aún reacción positiva de aglutinación; el denominador sólo está indicado de 10 a 1280.

Fig. 6

afectos de diversas enfermedades que reconocen un origen alérgico cuyos buenos resultados realzan el valor del método.

### Globulina histaminopéxica

Recientemente DURAND, FEGER, LEBEL, AGNERAY, PARROT y COURTOIS han logrado aislar una proteína a la que parece corresponder la actividad histaminopéxica, según se desprende de las investigaciones llevadas a cabo con la misma.

Mediante la precipitación fraccionada de las proteínas séricas por el sulfato de aluminio los autores llegan a la conclusión de que la proteína aislada es de naturaleza *gammaglobulínica*, como ya se había sospechado desde hace tiempo; de antaño se había comprobado la actividad histaminopéxica de ciertas gammaglobulinas comerciales, según afirman los mismos investigadores.

Un mg de polvo liofilizado de la proteína representa la actividad de 125 ml de suero humano. Biológicamente los citados autores definen la unidad de la proteína en cuestión, es-

tablecida en "el peso mínimo de la preparación, que, disuelta en un ml de líquido de Tyrode, en contacto con el ileon aislado de cobaya, disminuye al máximo la actividad biológica de la histamina (aproximadamente el 20 por ciento)".

La proteína muestra una especial afinidad por la histamina, siendo relativamente estable la combinación proteína-histamina, combinación que presenta una actividad farmacológica más débil que la proteína pura.

En resumen, las propiedades físico-químicas de la proteína son las siguientes, según concluye DURAND y cols.:

“1. Una zona de desarrollo por el sulfato de aluminio comprendida entre 2,5 y 3,2 M a pH 7,2.

2. Una solubilidad y estabilidad en ácido fólico que la sitúa en la familia de las proteínas ácido-solubles del suero.

3. Constante de dilución evaluada por cromatografía sobre Sephadex G200:  $1,44 \pm 0,14$ , que corresponde a un peso molecular ligeramente superior al de la inmunoglobulina G.

4. Movilidad prealbúmina a pH 8,2.
5. Punto isoeléctrico de  $4,0 \pm 0,1$  medido por focalización isoeléctrica».

## APLICACIONES TERAPEUTICAS

Los hechos comentados sugieren la posibilidad del empleo terapéutico de la proteína o del suero que la contiene, pudiendo ocupar un lugar importante en el amplio esquema de la terapéutica básica del enfermo alérgico, cuya predisposición se trata de modificar.

El empleo de la gammaglobulina de elevado poder histaminopéxico se ha mostrado altamente eficaz en clínica humana, habiendo sido fundamentales las experiencias en cobayas anteriormente comentados.

### Experimentación animal

Induciendo experimentalmente un fallo en la defensa histaminopéptica, PARROT ha comprobado que al compensar los mecanismos metabólicos alterados se compensa el déficit provocado. En efecto en el cobaya se puede provocar el fallo de la histaminopexia haciéndole carente en ácido ascórbico y a la rata cuando se le extirpa la hipófisis, las suprarrenales o los ovarios; la histaminopexia sérica se restablece al administrar ácido ascórbico, corticoestimulina, cortisona, salicilato sódico, antipirina o foliculina, según el caso.

Sin embargo el fallo de la actividad histaminopéptica en clínica humana no reconoce la participación de ninguna de las causas que inducen al mismo en el animal de experimentación, no pudiendo aplicarse los mismos criterios terapéuticos.

Un hecho sumamente interesante es la persistencia de la acción terapéutica y la rapidez con que se manifiesta la elevación de la actividad histaminopéptica.

### Clínica humana

En vistas al empleo de gammaglobulina con elevado poder histaminopéxico en clínica humana, los hechos clínicos que se comentan seguidamente corroboran los trabajos iniciales de los autores franceses realizados fundamentalmente en animales y órganos aislados.

GUIRGIS estudia un grupo de pacientes con asma y otro con manifiesta sensibilidad a diversas drogas; sus resultados son éstos:

1. Cuatro muestras de sangre tomadas de un mismo paciente con asma, con intervalos de una semana mostraron unos porcentajes de histaminopexia de 15, 21, 8 y 10 respectivamente con una media de 13.

2. Dos pacientes asmáticos con histaminopexia normal, de 37 y 38 por ciento.

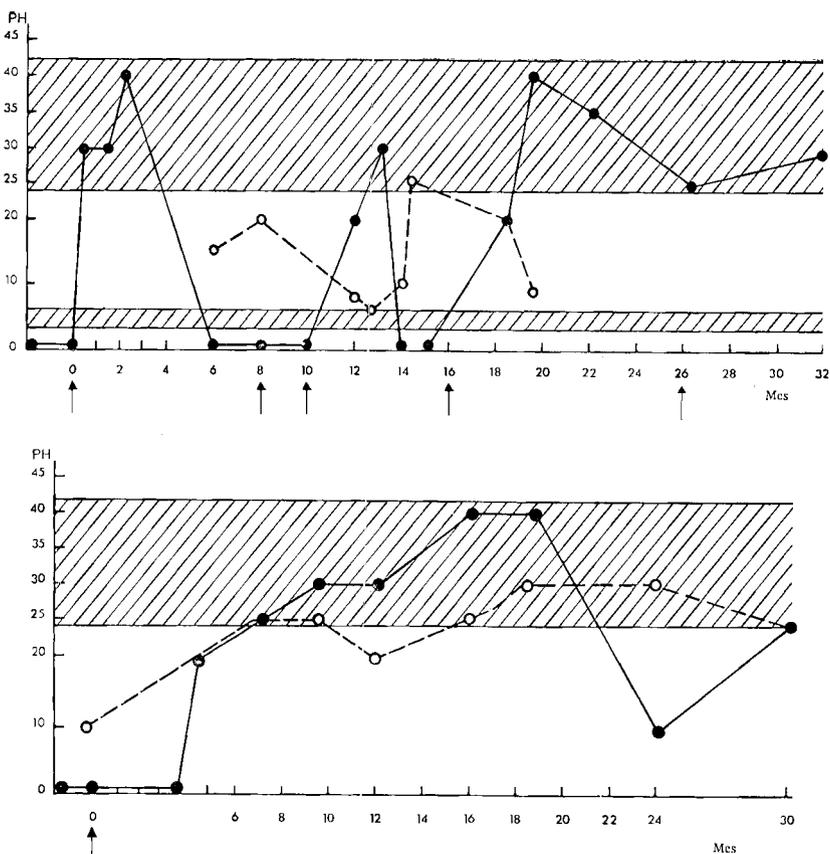
3. Otros cuatro enfermos asmáticos presentaron respectivamente 10, 0, 9 y 5 por ciento.

4. El porcentaje de histaminopexia en 11 sujetos normales, controles, mostraron cifras comprendidas entre 20 y 45 (media 31 por ciento).

5. Alergia a drogas: 5 muestras de sangre correspondientes a otros tantos sujetos alérgicos a drogas diversas en ninguno de los cuales se encontró actividad histaminopéptica.

La conclusión del autor es que, en los asmáticos al menos, el poder histaminopéxico es variable en un mismo enfermo y que la histaminopexia varía de un sujeto a otro con una variación "significativamente" estadística, ( $P < 0,01$ ); finalmente que algunos asmáticos presentan valores normales y que en la alergia a drogas la variación es "altamente significativa" ( $P < 0,001$ ): poder histaminopéxico nulo.

PORTE y SMITH estudiaron asimismo el poder histaminopéxico del suero de niños normales y de asmáticos en diversas condiciones, cuyos resultados fueron los que siguen:



Arriba: Sra. S., 29 años. Asma. Poder histaminopéxico en el suero sanguíneo expresado en tantos por ciento en la escala vertical (trazos continuos); límites normales (en gris arriba).

Histaminemia plasmática expresada en la misma escala en microgramos de diclorhidrato de histamina por 100 c.c. de plasma (trazos discontinuos), límites normales abajo en gris. Las flechas indican las inyecciones de suero.

Abajo: Srta. V., 51 años. Migrañas. Poder histaminopéxico del suero sanguíneo expresado en tantos por ciento en la escala vertical (trazos continuos), límites normales en gris. Resistencia capilar expresada en la misma escala en centímetros de Hg (trazos discontinuos). La flecha indica la inyección de suero humano (PARROT y LABORDE, 1956).

Fig. 7

	Histaminopexia
Niños control (24)	18 %
Niños con asma inactivo (21)	17 %
Niños con asma activo (17)	12 %
Niños con asma tratados largo tiempo con corticoides (14)	10 %

Nótese que no existe diferencia significativa ( $0,8 > P > 0,7$ ) entre los niños normales y los libres de síntomas, mientras que existe diferencia significativa entre el grupo control y los asmáticos activos ( $0,05 > P > 0,025$ ) y aquel y los tratados con corticoides durante largo período de tiempo ( $0,02 > P > 0,01$ ).

### Control de eficacia

La eficacia de la terapéutica puede verificarse sobre el fleon de cobaya; se comprueba que la histaminopexia aumenta progresivamente y se mantiene varios meses, después de la inyección de suero normal; posteriormente decrece volviendo a aumentar al repetir las inyecciones. El mantenimiento de la histaminopexia dentro de límites normales varía de un enfermo a otro (Fig. 7), pero la correlación con la recidiva de las manifestaciones clínicas es evidente, según el mencionado autor.

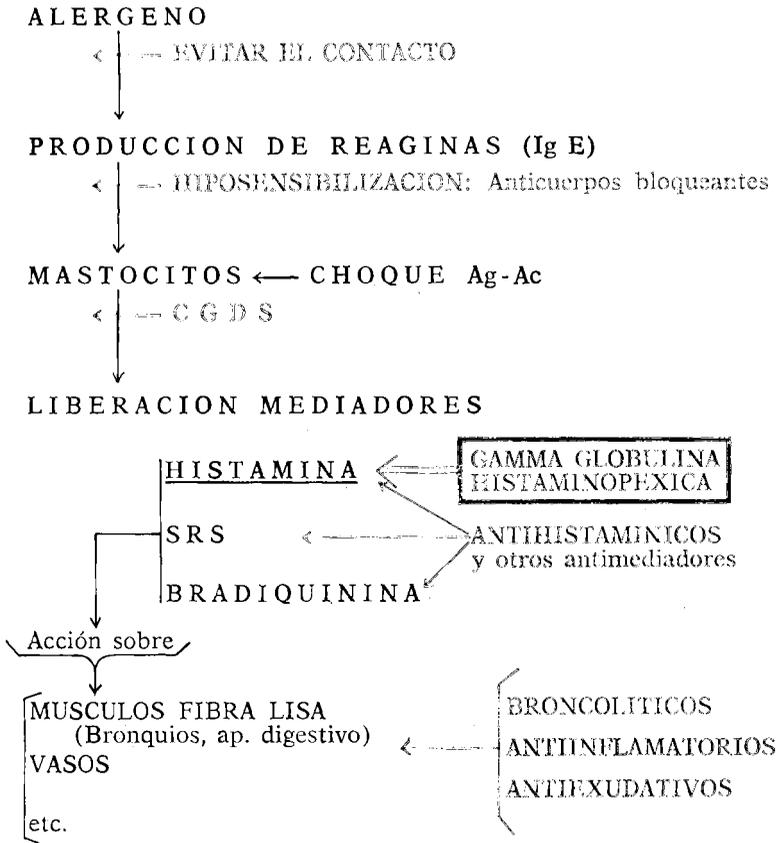


Figura 8.— Esquema patogénico de la alergia y tratamiento de cada una de las fases (->)

**Normas terapéuticas**

En el esquema de la figura 8 se precisa el lugar que ocupa la gamma globulina antialérgica en el tratamiento de las enfermedades alérgicas.

En su empleo deben tenerse en cuenta los siguientes puntos:

1. Es una terapéutica fundamentalmente dirigida a modificar la personalidad alérgica (“terreno alérgico”); siendo, pues, un *tratamiento básico*, pero no de las crisis o fase aguda de la enfermedad.

2. Es compatible con otros tratamientos básicos, fundamentalmente con la hiposensibilización, con la que no interfiere y a la que no sustituye.

3. La terapia con *gamma globulina antialérgica* no es equivalente a la terapia antihistamínica; aquella mejora o repone una función fisiológica del plasma, encargada específicamente de regular el nivel sérico de histamina. No tiene los efectos secundarios de los antihistamínicos: somnolencia, sequedad de mucosas, etc.

4. Las pautas recomendadas no deben sobrepasarse, por el elevado contenido en inmunoglobulinas G (IgG), muy a tener en cuenta especialmente en los niños, ya que puede elevarse excesivamente el contenido sérico de la misma.

5. Cuando sea posible debe controlarse el contenido sérico de IgG

(valoración de inmunoglobulinas séricas) y el grado de histaminopexia (test del látex-histamina, test "in vitro" sobre íleon de cobaya).

6. La persistencia de la elevación del poder histaminopéxico es duradera, incluso durante unos dos años. La repetición de las pautas sólo será necesaria cuando se observe una reiteración excesiva de las manifestaciones clínicas de la alergia.

## INDICACIONES

Toda enfermedad que reconozca un origen alérgico es subsidiaria de la terapéutica con *gammaglobulina anti-alérgica*, cualquiera que sea su expresión clínica.

El *asma* y las demás alergopatías que afectan el aparato respiratorio son las enfermedades de origen alérgico más extendidas; así la *rinitis*, *sinusitis*, *faringotraqueítis*, *traqueobronquitis*, *otitis*, en las que no se demuestre un factor infeccioso causal, y manifestándose de manera recidivante, debe sospecharse un origen alérgico, en cuyo caso, además de requerir el oportuno estudio inmuno-alérgico precisan elevar el nivel histaminopéxico sérico.

Las enfermedades cutáneas, la *urticaria alérgica*, el *edema angioneurótico*, y el *eczema atópico*, así como el *prurigo* y la sensibilidad a *picaduras de insectos* (prevención antes de la época estival), igualmente requieren el uso de *gammaglobulina antialérgica*.

Recuérdese el importante papel que parece jugar la ausencia de poder histaminopéxico en la *alergia medicamentosa*, problema de gran trascendencia clínica. En estos casos, es conveniente investigar previamente la sensibilidad a la *gammaglobulina*.

La *alergia gastrointestinal*, con tan amplias manifestaciones clínicas con

sintomatología digestiva (dolor abdominal, dispepsias diversas, colitis ulcerosa, etc.), se beneficiará asimismo de la terapia con *gamma globulina anti-alérgica*.

Cualquier manifestación de la *alergia alimentaria*, ya sea cutánea, *digestiva*, *nerviosa* (migraña) o respiratoria (asma, edema de glotis recidivante) requiere la terapéutica básica estudiada.

En general puede decirse que cuanto más difícilmente pueda llevarse a cabo la hiposensibilización específica, más necesario es disponer de medidas que de forma inespecífica modifiquen la personalidad alérgica; esto es fundamentalmente en estas circunstancias:

— Intolerancia al tratamiento hiposensibilizante, por manifiesta hiperergia del paciente (hipersensibilidad a la administración de los extractos del o de los alergenios).

— Polisensibilización excesiva, que no permite la hiposensibilización.

— Presentación de enfermedades intercurrentes graves o prolongadas que impiden temporalmente otros tratamientos: tuberculosis, hepatopatías, nefropatías, etc.

— Alergenos que no permiten hacer hiposensibilización: alimentos, fibras vegetales, lana, etc.

— Imposibilidad de evitar la exposición a los alergenios ambientales: polinosis en campesinos, alergia a fibras, en tapiceros, a tejidos en modistas, etc.

En resumen, la *gamma globulina antialérgica* es un medicamento coadyuvante en el *tratamiento de fondo del enfermo alérgico* que, en determinadas circunstancias, ocupa un lugar preeminente, compatible en todos los casos con la asociación de otros medicamentos.

## BIBLIOGRAFIA

- BENDA, R. y URQUIA, D. A.: L'épreuve de «la protection antihistaminique du cobaye par les sérums appliqués à l'étude de l'asthme». Société Médicale des Hôpitaux de Paris, Seance du 4 mars 1949.
- DURAND, G., FEGER, J., LEBEL, B., AGNERAY, J. y PARROT, J. L.: Isolement du sérum humain normal d'une protéine capable de diminuer l'activité biologique de l'histamine sur l'iléon isolé de cobaye. Etude préliminaire du mode d'action. *Biochimie* 53, 909, 1971.
- FARRERONS-Co, J.: Los mediadores en alergia. II Coloquio de Alergología. Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra, Pamplona, 23-25 abril 1964.
- GUIRGIS, H. M.: The binding of histamine by normal and allergic human serum. *J. Allergy*, 43, 255, 1969.
- HALPERN, B. N.: Substances histamino-libératrices et processus de libération de l'histamine endogène. *Actualités Pharmacologiques*. Tome XIII, pág. 109.
- LABORDE, CL., PARROT, J. L., URQUIA, D. A.: Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin; technique de mesure. *Presse Méd.*, 61, 1151, 1953.
- MUÑOZ LÓPEZ, F.: Significación diagnóstica y terapéutica de las gamma globulinas en las alergopatías del niño. *Arch. Pediat.* 20, 41, 1969.
- PARROT, J. L.: Histaminolyse et histaminopexie. *Actualités Pharmacologiques*. Tome XI, pág. 233.
- PARROT, J. L., URQUIA, D. A. y LABORDE, CL.: Action du sérum humain provenant de sujets normaux et asthmatiques sur l'activité biologique de l'histamine. Société de Biologie, Seance du 23 juin 1951.
- PARROT, J. L., LABORDE, C. y LEBEL, B.: La séro-agglutination du complexe histamine-polystyrène, nouvelle méthode pour évaluer l'histaminopexia sérique. *Revue Franç. d'Allergie*, 1, 1, 1963.
- PAUPE, J.: Utilisation des tests au latex pour l'exploration du terrain allergique chez le nourrisson et l'enfant (resultats portant sur 1.600 observations). Journées Parisiennes de Pédiatrie, 1968.
- PORTER, J. E. y SMITH, S.: The histamine binding power (histaminopexy) of serum from healthy and asthmatic children. *Acta Allergol.*, 24, 253, 1969.
- RUFF, F., SAINDELLA, A., DUTRIPON, E. y PARROT, J. L.: Continuous automatic fluorometric evaluation of total blood histamine. *Nature*, 214, 279, 1967.