

REVISTA DE REVISTAS

THE LANCET

*

1947, I: 659-698

Londres, mayo 17 de 1947

Artículos originales:

Dirección infantil en la vejez.

Bioquímica de la inflamación.

Bases físicas de las infusiones intravenosas continuas.

Parálisis general tratada con penicilina.

Portadores de difteria y de estreptococo en las escuelas infantiles londinenses.

Tratamiento de la tirotoxicosis con propiltiouracilo.

Tratamiento de la fistula anal.

Neoantergán en el tratamiento de la urticaria.

Herida por Shrapnell en la placenta.

Paludrina en el paludismo terciano benigno en recaída.

Editoriales:

Infección por inyección.

Drogas antihistamínicas.

Temas de vida y muerte.

Anotaciones

Artículos especiales (Organización)

Cartas al editor

Bioquímica de la inflamación.—Valy Menkin - Temple University, Filadelfia, Pp. 660-662. El proceso inflamatorio es iniciado por trastornos de intercambio de fluidos: aumenta la permeabilidad capilar hasta un grado demostrable por el escape de materiales introducidos en la circulación; dia-

zo-colorantes, cloruro férrico, grafito y bacterias fácilmente salen de la circulación para concentrarse en el foco de inflamación aguda.

En oposición a Levis, el autor encuentra que en el foco inflamatorio se libera una sustancia carente de relación biológica con la histamina:

Si se inyecta exudado inflamatorio bajo la piel de un conejo normal, y luego se introduce en la circulación azul tripán, se observa cómo éste se colecta en el sitio tratado, sugiriendo un aumento en la permeabilidad de los vasos locales. Ni la inyección intracutánea de suero sanguíneo ni la de sol. salina producen un fenómeno semejante. La sustancia activa es termolabile y difusible a través de cellophane: se la llama (Menkin) *Leucotaxina* (se indica la base de su preparación). Químicamente parece ser un polipéptido relativamente sencillo, al que puede estar unido un grupo prostético aún no identificado; los estudios enzimáticos sugieren que la actividad biológica puede estar confinada principalmente a la unión peptídica.

La leucotaxina aumenta la permeabilidad capilar, provoca la diapedesis de polinucleares a través de la pared del vaso (in vitro e in vivo); la producción de este cuerpo en los focos inflamatorios es escasa, pero la actividad del producto, grande. Se ha encontrado leucotaxina o una sustancia análoga en el jugo intestinal del co-

nejo y en quistes ováricos, craneofaringiomas y gliomas: es posible que la existencia de líquido en los tres últimos se deba a dicha sustancia.

El aumento de permeabilidad capilar permite la salida de prótidos del plasma, entre ellos fibrinógeno, que llega do a los tejidos pericapilares va a formar una red de fibrina en los espacios intersticiales y a obstruir las vías linfáticas, suministrando así bases para la aparición del edema; pero el mismo bloqueo linfático tiene el valor de circunscribir el material microbiano a un pequeño sector tisular.

Factor promotor de la leucocitosis. La leucotaxina no varía el número de los leucocitos circulantes, pero la inyección de exudado inflamatorio de un animal que presente leucocitosis, en las venas de un animal normal, determina leucocitosis en éste: Menkin admite la existencia de un "leucocytosis promoting factor" (L. P. F.) y lo ha encontrado: es no difusible, termolábil y se parece a una proteína, y más concretamente, parece ligado muy de cerca con la alfa-globulina de los exudados inflamatorios.

El L. P. F. determina descarga de leucocitos inmaduros hacia la sangre, a más de hiperplasia en las líneas granulocítica y megacariocítica de la médula; el factor está presente en la sangre de animales con una inflamación aguda y no en la de los normales. La producción y absorción de este cuerpo explicaría la leucocitosis asociada a los procesos inflamatorios. Como el L. P. F. no es antigénico y es fundamentalmente promotor de leucopoyesis, su aplicación clínica parece que ha de ser prometedora; ensayos de inyección I. V. del L. P. F. canino al hombre no han determinado reacciones inconvenientes y sí promueven la descarga de leucocitos inmaduros; en un caso de leucopenia persistente, se obtuvo buen efecto con el L. P. F.

Necrosina.—El daño celular que es base y producto de la inflamación no se debe a la leucotaxina ni al L. P. F.: parece debido a la liberación de una sustancia relacionada de alguna manera con la fracción euglobulínica del exudado: la necrosina inyectada en la piel del conejo, la necrosina determina rápidamente tumefacción, seguida pronto por fusión de los haces colágenos; tal respuesta no puede provocarse mediante la euglobulínica del suero normal. Posteriormente se desarrolla la inflamación, con intensa rubicundez, edema y necrosis superficial. Inyectada por vía IV produce derrames pleurales y hemorragias en el tracto gastroentérico, y con mayor constancia necrosis focal del hígado; en el riñón se encuentran focos de infiltración leucocitaria, degeneración tubular y a veces aparición de una sustancia de apariencia coloide en la cápsula de Bowmann. Inyecciones repetidas de necrosina vía I. V. suelen determinar recargo adiposo hepático.

La necrosina puede encontrarse en la sangre de animales portadores de un foco de inflamación aguda, cosa que tal vez explique parte de los trastornos observados en las infecciones focales.

Pirexina.—La fracción englobulínica del exudado inflamatorio encierra dos fracciones: una, termolábil, que es la necrosina ya estudiada; otra, termoestable, capaz de producir fiebre: es la pirexina. Por métodos de disolución diferencial es posible separar también las dos fracciones.

La pirexina es termoestable; inyectada I. V., produce fiebre y parece que se la excreta, al menos parcialmente, por la orina; químicamente, parece ser un polipéptido relativamente sencillo; la presencia constante de un grupo carbohidrato, sugiere que sea un glicopéptido.

Factor leucopénico.—La inyección

de exudado inflamatorio, sobre todo del que es ácido en el momento de su extracción, produce leucopenia en algunos casos; inicialmente pareció que se trataba de la misma fracción citada como pirexina; se entiende ahora que se trata de un factor frecuente pero no constantemente ligado a la pirexina, también de naturaleza polipeptídica y que produciría leucopenia haciendo que los leucocitos fuesen "atrapados" en pulmón, hígado y bazo, cosa que explicaría la esplenomegalia de las infecciones agudas.

Después de indicar en un diagrama la marcha general mediante la cual pueden aislarse los factores citados, partiendo de un exudado inflamatorio, comenta el autor que tales factores explican, en parte al menos, algunos de los fenómenos asociados con la inflamación, pero que no sólo no cree agotado el tema sino que existen hechos (varios anotados por él mismo) sugestivos de la existencia de otros factores.

Tratamiento de la tirototoxicosis con propiltiouracilo.—A. Wilson, J. Goodwin. University of Sheffield. Pp. 669-671. Después de ensayar más de 300 sustancias. Astwood et al. demostraron que en la rata el propiltiouracilo es diez veces más potente que el tiouracilo y ejerce efecto más prolongado; las experiencias en animales confirmaron en términos generales estas observaciones y una prueba clínica, por Astwood y col. habló en el mismo sentido.

Por tanteos se llegó a 150 mgr. como dosis inicial, que se reducía después a 75 y luego a 50 y aún 25 mgr. día, que era la dosis de mantenimiento en la generalidad de los casos; control hemático tres veces por semana hasta que se alcanzaba la dosis de mantenimiento, momento a partir del cual se revisaba al enfermo cada 3-4 semanas.

El estudio de los casos tratados muestra que el propiltiouracilo es más

activo para controlar rápidamente la tirototoxicosis, que el tiouracilo, pero en cambio ejerce su acción con la misma velocidad que el metiltiouracilo, pese a que es cuatro veces más activo que éste. Los autores no encuentran mayor diferencia en la respuesta de los bocios primario y secundario al propiltiouracilo.

En el grupo de enfermos estudiados se encontraron francas variaciones de tipo oscilante en el recuento blanco, pero no se llegó a la granulopenia; se encontró reacción de tipo dermatítico en un caso.

Comparado con el tiouracilo, el propiltiouracilo resulta unas cinco veces más potente en el hombre.

Los efectos deficientes de la digital en cuanto a devolver el ritmo normal a corazones con fibrilación auricular, en pacientes de tirototoxicosis que por cualquier causa no son operables, han conducido al empleo de los cuerpos del grupo del tiouracilo: alcanzan éstos, resultados que merecen destacarse; el propiltiouracilo también los consigue.

Resumiendo, concluyen los autores que aun cuando es más activo el propiltiouracilo que su homólogo metílico, no hay diferencia marcada en sus efectos, y no se justifica preocuparse por fabricar en abundancia el derivado propílico, que es de más difícil obtención.

Neoanergán en el tratamiento de la urticaria.—R. B. Hunter, Univ. Edimburgo. Pp. 672-674. La búsqueda de compuestos antihistamínicos ha surgido como consecuencia de la conclusión alcanzada por Lewis en 1927, de que bajo la acción de irritaciones diversas se liberaba en algunos tejidos sustancias de tipo histamínico.

Los primeros compuestos antihistamínicos eran demasiado tóxicos; en 1942 aparecieron, debido a Halpern los cuerpos "2325 R. P." y el "2339 R. P.", hoy llamado "Anergán" y

mucho más activamente antihistamínico que sus predecesores; de experiencias con la droga, concluyó Halpern que ésta no inhibe la liberación de histamina ni acelera su destrucción, sino que induce en los tejidos un cambio tal que la histamina es incapaz de producir en ellos sus efectos de costumbre. Entre las reacciones tóxicas de la droga figuran náusea, cefalea, vértigo y raramente vómito.

En 1944 aparecieron reportes sobre un derivado piridínico de la droga, el "2876 R. P.", hoy llamado "Neoantergán". En el presente estudio, el autor empleó maleato de neoantergán (comercialmente Anthisan M. & B.).

El neoantergán es un anestésico local 3 veces más potente que la procaína. Sobre la aurícula tiene una acción tipo quinidínica, dos veces mayor que la de la quinidina misma; suprime efectos histamínicos de estimulación miocárdica, dilatación de las coronarias y constricción de los vasos de la oreja del conejo. El neoantergán es un analgésico ligero y antagoniza débilmente la acción de la acetilcolina sobre el intestino de conejo.

Opina Pellerat que el efecto de las drogas antihistamínicas es notorio en los tres primeros días del tratamiento: si en ese plazo nada se ha conseguido, debe suspenderse la droga. Encontró este autor una buena tolerancia general para la droga y administró: a lactantes 0.15 g./día, a menores de 5 años: 0.15-0.30 g./d; niños mayores de 5: 0.30-0.60 g./d. y adultos: 0.60 g./24 horas. Anotaba excelentes porcentajes de mejoría marcada en urticarias y un 45% en asma; muy notorio beneficio en rinorrea y fiebre del heno. Decour ha encontrado que el neoantergán no afecta el contenido gástrico en cuanto a riqueza en HCl ni tiene efecto sobre la respuesta del

estómago a la histamina; ha prolongado sus tratamientos por varios meses, sin efectos colaterales inconvenientes.

El autor presenta tres casos y hace referencia a otros cinco, completando así siete casos de urticaria crónica y uno de edema angioneurótico; encuentra que con frecuencia puede controlarse a un paciente con 0.6 g. de anthisán al día, y que el siguiente esquema es conveniente y reduce al mínimo las dosis requeridas: 0.1 g. a las 8 a. m.; 0.2 g. a las 2 p. m.; 0.1 a las 5 p. m. y 0.2 a las 10.30 p. m. Las manifestaciones tóxicas que se presentan en estas condiciones suelen ser muy ligeras; a más de las anotadas: anorexia, lasitud, mareos, insomnio, palpitación, discreta ansiedad.

Se refiere luego el autor a 6 casos de urticaria aguda, frenados en forma realmente dramática por el anthisán, cuando varios de ellos no habían respondido al benadril; cinco de esos casos eran producidos por penicilina y en dos se obtuvo éxito, sin suspender la administración del antibiótico; en todos esos casos se suspendió la medicación al cabo de siete días, sin recurrencia de las manifestaciones.

En los casos crónicos no se encontró aumento de la tolerancia a la droga durante tres meses; su remoción o reemplazo por tabletas semejantes pero inactivas (para eliminar factor emotivo y autosugestión) hizo reaparecer rápidamente las ronchas.

El autor concluye anotando que hasta el presente sólo parece aconsejable la vía oral y recomienda comenzar con dosis 0.1 g tres veces al día, dosis que se elevará de acuerdo con las necesidades del caso, hasta un máximo de 1 gr./día.

Las drogas antihistamínicas (Editorial). Pp. 678-679). La histamina pue-

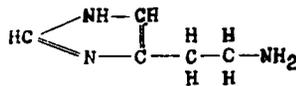
de considerarse como una histidina decarboxilada; su actividad es extraordinariamente amplia y grande; es constituyente normal de todos los tejidos y abunda especialmente en el pulmón. Lewis llamó "sustancia H" a la sustancia activa que puede obtenerse de los tejidos, pero parece que la histamina misma exista normalmente dentro de células insensibles a su acción y se libere por trauma, infección o toxinas, produciendo entonces alteraciones generales y locales, al ponerse en contacto con las células de los vasos

particularmente por el hígado y tejidos que tienen histaminasa.

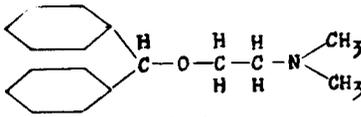
Se ha fracasado al pretender insensibilizar al sujeto contra la histamina, dándola en dosis crecientes, porque ella no posee carácter antigénico, sola ni unida al I o al Br.

En consecuencia se ensayan las sustancias antihistamínicas: ya es larga la lista de las que han constituido un fracaso.

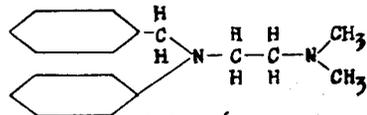
En 1937 Ungar, Parrot y Bovet, en Francia, hallaron que algunos éteres fenólicos son antagonistas potentes de



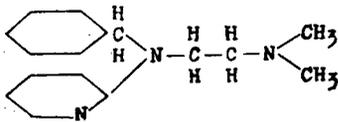
Histamina.



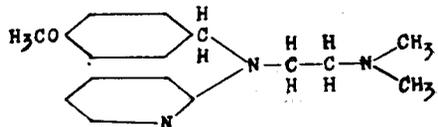
Benadril.



Antergán.



Piribenzamina.



Neoantergán.

sanguíneos, bronquiolos, intestino, etc., que sí son sensibles a ella. Inyectada parenteralmente puede producir cuadros idénticos al shock traumático, colapso de las quemaduras y enfermedades "alérgicas" como la urticaria, asma y fiebre del heno. Posiblemente en estas condiciones ocurra producción de histamina libre o en una combinación lábil; la reacción celular antígeno-anticuerpo en un alérgizado liberaría histamina, productora a su vez de constricción del músculo liso y vasodilatación capilar. El hombre es capaz de desembarazarse rápidamente de cantidades apreciables de histamina, par-

la histamina; los primeros cuerpos de la serie que fueron ensayados resultaron demasiado tóxicos, vinieron luego otros, no menos activos pero de toxicidad más pequeña; entre ellos el *antergán* y *neoantergán* resultaron especialmente eficientes para proteger al curi contra el broncoespasmo por inhalación de histamina.

El uso clínico, ensayado desde 1942, muestra mejor tolerancia para el neoantergán que para el antergán. Se han citado excelentes efectos del neoantergán en fiebre del heno, rinitis alérgica, urticaria y edema angioneurótico; la falta de acción sobre el asma es ca-

rácter general de las drogas de este grupo ensayadas hasta ahora; las molestias colaterales consisten solamente en lasitud. Además, la droga es un anestésico local potente y tiene acción quinidínica sobre el corazón.

Loew y col. introdujeron en 1945 el *Benadril*, muy cercano —química-mente— al antergán. Para el benadril se han reportado marcados éxitos en el tratamiento de dermatitis por sensibilización, fiebre del heno y particularmente en la urticaria; en el asma, es —como los dos anteriores— sensiblemente ineficaz. Con las dosis terapéuticas de 25-50 mgr. son frecuentes la lasitud, somnolencia, mareo; otras manifestaciones tóxicas son raras, pero como es posible la intoxicación aguda, debe recordarse que el antagonista específico del benadril es el fosfato ácido de histamina, intravenoso, en dosis de 0.5 mgr.

Contemporánea del benadril es la *Piribenzamina*, introducida por Mayer y Col., y también muy análoga al antergán. La actividad antihistamínica de la piribenzamina es, en el curí, mucho mayor que la del antergán y benadril; es altamente efectiva en rinitis vasomotora y fiebre del heno, muy apreciable en urticaria y edema angio-neurótico; falla, en cambio en el asma. Sus efectos colaterales son análogos a los del benadril, ligeros en general, pero frecuentes.

En 1946 Halpern y col., en Francia, han introducido una nueva serie de antihistamínicos: los derivados de la tio-difenilamina y en particular los compuestos rotulados "3015 RP" y "3277 RP", experimentalmente mucho más potentes y menos tóxicos que el grupo del antergán, y ensayados con éxito en la urticaria.

Debe tenerse presente que las drogas antihistamínicas son simples paliativos, que no eliminan la necesidad de reconocer el alérgeno y eliminarlo

o desensibilizar al enfermo. La utilidad de estas drogas en el campo experimental puede ser muy grande, porque permiten reconocer la naturaleza alérgica de muchos procesos y determinar, dentro de un grupo de síntomas, cuáles son debidos a la acción de la histamina.

Las drogas antihistamínicas, bloquean todas las acciones de la histamina, excepto su efecto sobre la secreción ácida del estómago, de manera que se torna posible tratar de producir ulcus péptico mediante grandes dosis de histamina, administradas simultáneamente con drogas como las citadas.

Se ha observado que existe proporcionalidad entre la cantidad de histamina antagonizada y la dosis de sustancia antihistamínica administrada, lo que sugiere que estas últimas drogas actúan por el mecanismo de competencia de receptores sensibles, a la manera como el para-aminobenzoico compete con las sulfonamidas.

*

THE LANCET

1947: I: 699-734

Londres, mayo 24 de 1947

Artículos originales:

Aspectos históricos de la investigación endocrina.

Mastoiditis zigomática.

Recuperación de los reflejos miotáticos después de lesión nerviosa.

Virulencia de la cepa G564 del bacilo ácido-resistente del ratón campes- tre.

Liberación de una enzima proteolítica en el shock anafiláctico y por peptona, in vitro.

Fracaso de los anestésicos oleo-solubles para producir anestesia prolongada.

Infección por *Salmonella Enteritidis*, debida al uso de un "virus" contra roedores.

*Editoriales**Anotaciones**Cartas al editor*

Aspectos históricos de la investigación endocrina—(Addison Lecture dictada el 2 de diciembre de 1946 en el Guy's Hospital, Londres). E. C. Dodds. Pp. 702. Tratándose de una revisión histórica breve lo que el autor considera más llamativo y de más enseñanzas dentro del tema, así como de lo que atañe al Guy's, es imposible un resumen.

Se inicia el tema con un recorte sobre Thomas Addison y su hallazgo, continúa con otro sobre Sir William Gull y el mixedema, pasa luego a Thomas Willis y la diabetes, tema que lleva hasta la actuación del grupo canadiense.

En los dos primeros casos el método ha sido esencialmente de observación de las manifestaciones clínicas, que se han relacionado con la anatomía mórbida; es también lo que ocurre con la diabetes en un primer período; la acción Banting, es ya de nuevo cuño sobre la base de los datos experimentales, desarrolla una solución y la coteja con nuevos hechos experimentales; este método falla a menudo, pero aquí triunfó.

Otro tipo de estudios, dice Dodds, es aquel en que el investigador trata de hallar algo y consigue dar con cosa nueva, pero con una enteramente distinta de cuanto pudo suponer antes: es lo que ocurrió con Szent-Györgyi, que estudiando la oxidación biológica para explicar la acción de la suprarrenal, aisló de ésta el ácido ascórbico, cuyo carácter antiescorbútico reconoció.

El tema de las hormonas sexuales suministra ejemplo de otra disciplina en investigación endocrina: las labores sistemáticas de aislamiento y caracterización. Conocidos los efectos de la castración y diseñado el test de Allen y Doisy, estaba abierto el camino pa-

ra el estudio de las hormonas femeninas. Por esta época existía especial interés entre los químicos respecto a los esteroides, sustancias de carácter graso que se encuentran en la fracción no saponificable de las grasas animales y de algunas vegetales. La composición elemental comprende los elementos C, H y O; Windaus, Weiland y Dane en 1932 comprueban que los esteroides tienen un núcleo central y una cadena lateral larga; en 1932-33 Rosenheim y King identifican el núcleo como el ciclo-penteno-fenantreno; la cadena lateral se fija sobre el carbono 17, hay un hidroxilo en el carbono 3 y grupos metílicos en los carbonos angulares 10 y 13. Como las valencias del C tienen disposición tetraédrica, surge el estereoisomerismo: en los anillos A y B los carbonos 1 y 4, y 9 y 6 no están en el mismo plano; si los 1 y 9 están colocados en un plano más alto y los 4 y 6 en uno más bajo que la porción central de los anillos, se tiene la "alo" variedad o disposición "trans-decalín"; en cambio, si los citados carbonos se colocan todos en un plano más bajo que la porción central de los anillos, se tiene el tipo "normal" o "cis-decalín". Todos los esteroides naturales son del tipo alo. Claro que puede ocurrir estereoisomería en los otros anillos y en las uniones de los varios grupos polares fijos sobre el núcleo.

Estos trabajos se tornaron importantes cuando se aislaron las hormonas estrogénicas: se inició la serie de éxitos a base del hallazgo de la excreción de grandes cantidades de estrógenos en la orina de las embarazadas. En 1932 se habían aislado ya 5 sustancias de esta fuente: estrona, estriol, estradiol, equilina y equilenina, todas semejantes a los esteroides pero sin la larga cadena en el C 17.

En 1931 aisló Butenandt la androsterona, semejante en principio a las anteriores.

Hasta el momento, el estereoisomerismo de la molécula de estrona y la complejísima distribución espacial en los miembros saturados de la serie, hacen imposible la síntesis completa; sólo ha sido posible sintetizar la equilenina, debido a que ella tiene los anillos A y B completamente no saturados y por tanto no hay posibilidad de complicadas disposiciones espaciales.

Ruzicka et, al., produjeron el núcleo ciclopenteno-fenantreno cortando la cadena lateral de los esteroides por oxidación crómica, en 1934, y por cambios en los dobles enlaces y en los grupos polares llegaron a fabricar varias hormonas, partiendo del colesterol: es la manera actual de producir desoxicorticosterona, testosterona, estrona y estradiol.

La existencia de varios productos naturales dotados de acción estrogénica llevó a estudiar cuál es la base molecular de tal acción: se encontró que el 1-keto-1: 2: 3: 4: tetrahidrofenantreno poseía acción estrógena moderada; se halló luego que el grupo fenantreno no era la parte fundamental, y así, el anol (p-hidroxipropenil-benzeno) dio la impresión de ser fuertemente estrogénico; pero como estudios posteriores no confirmaron el hecho, se investigó a fondo el punto, concluyendo que era el 4-4'-dihidroxi-alfa-beta dietilstilbeno la parte realmente activa, que aparecía como impureza durante la fabricación del anol. Este derivado del estilbeno y sus dos vecinos, hexoestrol y dienestrol han sido ampliamente usados luego como estrógenos. Sus ventajas residen en la relativa baratura y en el hecho de que son activos por la vía oral.

En 1941 Higgins y Hodges mostraron que estos compuestos producen alivio sintomático en 95% de los casos de cáncer prostático y que el beneficio llega al alivio sintomático completo en buena proporción de enfermos, que in-

cluso pueden volver a su actividad normal no es una curación, porque suspendida la droga reaparecen los síntomas, pero es el primer caso en que una sustancia oralmente activa, resulta eficiente ante el cáncer.

Liberación de una enzima proteolítica en los shocks anafiláctico y por peptona in vitro.—G. Ungar—University College Hosp. Med. School, Londres.—Pp. 708—710.

Como hay cierta evidencia de que la liberación de histamina de los shocks anafiláctico y anafilactoide está ligada en cierta forma con fenómenos de proteolisis, se han hecho esfuerzos para hallar evidencia de esta última al poner en contacto el tejido sensibilizado y el antígeno correspondiente o la peptona, in vitro.

Para medir la actividad de la enzima proteolítica se acudió al método de Ferguson, que emplea el fibrinógeno como sustrato y su coagulación en presencia protrombina, como indicador. Los resultados se comparan con una curva de titulación construída empleando tripsina cristalizada, y se expresan en unidades.

La antiproteasa del suero se estimó de manera análoga, previa interacción del suero con cantidades medidas de tripsina.

Se sensibilizó a curies mediante una inyección subcutánea de albúmina de huevo; al cabo de 16-90 días se les dio muerte, recogió la sangre, separó el suero y aisló pulmón, corazón e hígado, que fueron reducidos a menudos fragmentos, mediante tijeras; 1 gr., del tejido húmedo se suspendió en una solución del antígeno en salina.

Se halló que los tejidos del animal sensibilizado liberan proteasa desde los 19 hasta los 45 días de la sensibilización. Tres curies no sensibilizados dieron resultados negativos en este sentido. Las experiencias hechas con peptona liberaron más proteasa que las

hechas con el antígeno. Mezclando suero con antígeno o con peptona, se observaba marcado descenso en la actividad de la antiproteasa. No se encontró diferencia en la actividad de antiproteasa del suero de animales normales sensibilizados.

Hasta ahora había poca evidencia en favor de la teoría enzimática de la anafilaxia, y no se admitía este factor entre los que conducen al shock. En 1939 Rocha e Silva produjo cuadros de shock anafiláctico por inyección de tripsina. La fibrinolisis fue descubierta en 1893 por Dastre y su relación con el shock por peptona, establecida por Nolf en 1905. En 1946, Rocha e Silva, eliminando el efecto de la heparina, mostró que la fibrinolisis es fenómeno constante en los shocks anafiláctico y por peptona. Posteriormente se ha suministrado evidencia de que la fibrinolisis ocurre a merced de una enzima distinta de la tripsina.

Se admite que la antiproteasa del suero está normalmente unida a la proteasa y que cuando aquella es puesta fuera de combate, la proteasa queda en libertad; empero, con base en los estudios de la fibrinolisis estreptocócica se tiende a admitir que la proteasa existe normalmente como una proenzima inactiva, que sería activada por una kinas hipotética; pero con excepción del caso de la fibrinolisis estreptocócica, falta toda evidencia de la existencia de la proenzima y de la kinas; parece, pues, mejor, acogerse al concepto anteriormente expuesto. La unión proteasa - antiproteasa posiblemente no es sencilla sino que implica varias sustancias más, de manera que la liberación de la proteasa podría conseguirse por diversos caminos.

Las experiencias reportadas por Ungar, comenta él mismo, no dan prueba de que la liberación de proteasa sea carácter esencial de los shocks anafilácticos y por peptona, y las cantidades de

enzima liberada son muy pequeñas y no darían origen a shock en un animal; empero, como parece que la enzima se libera bruscamente y luégo se combina con la antiproteasa, es posible que las cantidades de enzima liberadas, sean realmente mayores que las halladas; la combinación enzima-antienzima puede ocurrir durante la misma titulación de la proteasa, reduciendo los valores suministrados por ésta.

Debe notarse que hay tejidos, como el hígado, que liberan proteasa durante el shock in vitro y no liberan histamina en el mismo proceso, mientras otros, como el pulmón y el riñón presentan ambos fenómenos: posiblemente se deba esto a diferencias en la cantidad de histamina disponible por los tejidos.

La peptona libera más proteasa que los antígenos, in vitro, al paso que in vivo el shock por peptona es débil, y el anafiláctico, intenso; este hecho carece de explicación por el momento.

Demasiada heparina en la sangre. (Anotaciones). La exposición de todo el cuerpo a dosis desmedidas de rayos X y otras radiaciones, incluso las procedentes de la bomba atómica, produce anemia con hemorragias mucosas que son a la vez síntoma serio y llamativo; a la autopsia puede hallarse hemorragias internas. Drogas que deprimen la hemopoyesis, como el oro, son capaces de producir un cuadro análogo cuando las dosis administradas son excesivas.

Hay muy notoria trombocitopenia, a la cual suele atribuirse la hemorragia; empero, Allen y Jacobson han hallado en la sangre un anticoagulante que ellos identifican con la heparina: una hiperheparina. Normalmente la heparinemia es mínima; en los shocks anafiláctico y por peptona se alarga marcadamente el tiempo de coagulación, debido a la liberación de heparina desde el hígado hacia la sangre.

En los casos de irradiación exc-

siva ya citados, suele hallarse a más de la trombocitopenia, alargamiento del tiempo de coagulación. Experiencias hechas en perros, irradiándolos con rayos X, mostraron grandes aumentos del tiempo de coagulación, hasta llegar casi a la incoagulabilidad en algunos casos; además, la sangre de los perros así irradiados prolonga el tiempo de coagulación de perros normales, hecho que sugiere la presencia de un anticoagulante en exceso, en dicha sangre. Sustancias anti-heparínicas (específicamente tales) como el azul de toluidina, corrigieron el defecto de coagulación tanto in vitro como in vivo (dosis de 1.5-3 mgr. por Kg. de peso, I. V.), y ello sin modificar la trombopenia.

De dicha sangre se aisló un anticoagulante en todo análogo a la heparina. Calcio, vitaminas C y K y hasta transfusión de sangre normal fresca fracasan como terapia cuando se ha iniciado la hemorragia; el azul de toluidina, en cambio, se muestra fructífero, pero es delicado su empleo, toda vez que las dosis algo altas son anticoagulantes, a la inversa de las bajas, que son antiheparínicas.

Radiación cósmica y cáncer.—Desde la demostración, por Muller, de que dosis mínimas de rayos X son capaces de producir mutaciones, se ha planteado el tema de la posible acción biológica de los rayos cósmicos. Figge ha experimentado sobre el tema; como una protección contra los cósmicos supone —cuando menos— disponer de un techo de plomo de unos 50 pies de espesor, se procedió a tomar dos gru-

pos de ratones: los unos, se mantenían en sus cajas en la forma ordinaria (eran los controles); los otros, se colocaban en cajas con una capa de plomo adecuada como techo, capa que pretende aumentar el efecto de los cósmicos, por producción de los llamados “chaparrones de rayos cósmicos”; se inyectó metilcolantreno (carcinógeno) a todos los ratones y durante 5 meses se vigiló la aparición de tumores, hallando que la velocidad con que se desarrollaban tumores en los ratones sometidos a los citados chaparrones era consistente y definitivamente mayor que en los controles. Las experiencias son aún pocas y los datos experimentales escasos: no es posible ser categóricos al respecto, pero el estudio ha de ampliarse.

Test sanguíneo para las paperas. El dato, conocido hace algunos años, de que en las paperas aumenta muy frecuentemente la amilasa sanguínea, se ha usado como test de la infección, hallando que el aumento ocurre con marcada constancia durante la primera semana, pero se esfuma luego. Se estima que la prueba es suficientemente fiel para usarla en casos dudosos de tumefacción de la región ángulo-maxilar y vecindades. La amilasa salivar es baja en las paperas, de modo que parece tratarse de una desviación del curso normal de la enzima; parece confirmar esta idea el hecho de que la amilasa sanguínea no se eleva cuando las paperas sólo afectan las submaxilares o sublingulares, ni sube más en el caso de ataque testicular secundario.