

## ALGUNOS PROBLEMAS EN LA DOCTRINA DE LA ALERGIA\*

MARIO SALAZAR MALLÉN  
Académico de número

La doctrina de la alergia se ha enriquecido en los últimos años, a favor de la participación, cada vez más importante en su estudio, de investigadores clínicos, inmunólogos, bioquímicos, farmacólogos, etc. El propósito del presente trabajo no es, sin embargo, llevar a cabo la revisión de la bibliografía sobresaliente más reciente, sino de presentar la situación actual de algunos problemas de importancia predominante, en el dominio de la alergología.

Sea el primero el relativo al concepto mismo de alergia, motivo de preocupación para los alergistas, ya que en los últimos tiempos se nota una marcada tendencia a confundir lo que sólo es analogía en la sintomatología o en el tipo de perturbación fisiológica, con el sustrato o base propiamente dicho de la reacción alérgica,<sup>1, 2, 3</sup> y se ha llegado a sostener el criterio de la inespecificidad del fenómeno y de la interpretación no inmunológica del mismo.

Contra la tendencia a considerar el fenómeno alérgico como condicionado por alteraciones neurovegetativas, endócrinas o de otra índole, se han levantado las voces de un prominente alergólogo, Ruiz Moreno<sup>4</sup> y de un muy distinguido inmunólogo,<sup>5</sup> R. Doerr. El primero ha llamado la atención acerca de lo importante de no confundir la patogénesis con la etiología, y el segundo ha vuelto a insistir en la necesidad de ceñir la nomenclatura a una precisa definición, recordando los famosos criterios expuestos por el mismo autor hace ya un cuarto de siglo.

En suma, se trata de no crear confusión y caer en el vicio, grato a algunos autores, de hablar, en lugar de alergia, de "hipersensibilidad específica", "hipersensibilidad anafiláctica", etc., puesto que en la alergia existe como factor fundamental, la intervención de una reacción entre *antígenos* y *anticuerpos*. Un animal no se vuelve, como consecuencia del tratamiento con un antígeno, "hipersensible" al mismo, ya que antes de la exposición al estímulo no existía "sensibilidad", o, dicho de otro modo:<sup>6</sup>

\* Trabajo reglamentario leído en la sesión del 29 de junio de 1955.

“las sustancias desencadenantes no actúan como patógenas por sí mismas, sino por su reacción con un anticuerpo producido a consecuencia de una preparación previa o administrado pasivamente.” De esta guisa la alergia se convierte, doctrinariamente hablando, en rama de la inmunología teórica importante, interesante desde el punto de vista clínico y decisiva para los efectos de una sana definición de los términos e integración de la teoría.

Acerca de lo dicho no debe considerarse como contradictoria la repetida enumeración de casos en los cuales aún fracasa la búsqueda de anticuerpos en los estados alérgicos, porque en el estado actual del desarrollo de las técnicas inmunológicas es de sostenerse que, mediante el empleo de los nuevos procedimientos más refinados o indirectos, han de llegar a verificarse reacciones inmunes, ni siquiera sospechables con los métodos clásicos. Al respecto, baste recordar el concepto de anticuerpos “tisulares”, diferentes de los humorales,<sup>6</sup> y los nuevos procedimientos para el descubrimiento de los anticuerpos circulantes, descritos por Coombs y sus colaboradores.<sup>7</sup>

La alergia es, pues, una reacción cualitativamente diferente, consecuencia de la intervención de antígenos y anticuerpos y para evitar confusiones, deberán excluirse de su territorio las subdivisiones de “idiosincracia”,<sup>8</sup> “hipersensibilidad sérica”, “alergia no reagínica”,<sup>9</sup> etc. Tampoco parece ahora de utilidad, insistir, como antes se hacía, en las diferencias entre anafilaxia y alergia,<sup>8</sup> o alergia y protección (inmunidad en el sentido antiguo); respecto de los dos primeros términos, se trata de fenómenos observados históricamente en especies diferentes, pero cuyo sustrato es del todo comparable.

Los clínicos tienen, sin embargo, arraigado el hábito de llamar alérgicas a cierto tipo de enfermedades que se observan en el ser humano, mientras que los experimentadores producen, por su parte, estados alérgicos en los animales para estudiar ciertos aspectos de la alergia; pero las “enfermedades alérgicas” no son exclusivas del humano<sup>10, 11</sup> y el choque anafiláctico se observa también en la clínica. En suma, la distinción entre alergia y anafilaxia, en caso de tener alguna justificación, se haría para señalar modalidades de un mismo proceso, particularmente brusco (anafilaxia) o con la apariencia de cronicidad (enfermedades alérgicas).

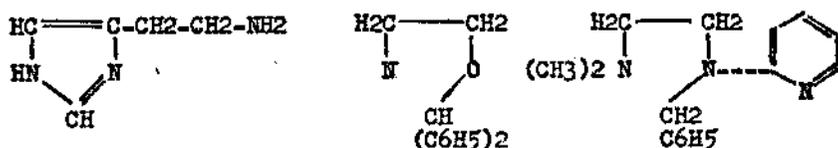
Otro aspecto doctrinario de interés, no solamente teórico, es el relativo al mecanismo de la reacción alérgica. Una vez más, estamos frente a puntos de vista en apariencia antagónicos, pero de los cuales puede resultar una síntesis con validez general hasta donde permiten decirlo nuestros conocimientos actuales. Ocupan el primer lugar la teoría química de Da-

le,<sup>12</sup> Drugstedt<sup>13</sup> y Rocha e Silva<sup>14</sup> y sus respectivos colaboradores, quienes, apuntando hacia la hipótesis química de la respuesta patológica, señalan, la intervención de la histamina, sustancia puesta en libertad como resultado de la unión de los antígenos con los anticuerpos.

El hecho es que la histamina es un metabolito que sólo puede explicar un aspecto del asunto y que no está justificado conceder a la hipótesis histamínica una validez general para todos los ejemplos de alergia y para todas las especies animales. Así, existen datos contradictorios en lo relativo a la descarga y contenido de histamina en la sangre de los anima-

FIGURA 1

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIHISTAMÍNICOS (WOOLEY, 1952)



(Esta hipótesis de acción farmacológica postula la existencia de histamina y la competencia entre la droga y la base).

les chocados, según se trate del conejo o del caballo y de la ternera;<sup>14</sup> más aún, en ciertos animales como el ratón, cuyos tejidos son muy ricos en histamina, ésta no participa probablemente en el choque, ni tampoco actúa importantemente como tóxico, si por ejemplo, se le inyecta. Pero, si tomamos en cuenta solamente los últimos argumentos, ¿podríamos afirmar que la histamina no participa en la génesis del choque anafiláctico? De ningún modo, ya que los datos positivos en su favor son concluyentes: efecto farmacológico, existencia de la histamina en los tejidos al estado de combinación, descarga histamínica tisular, durante el choque, el cual se ve acompañado de ciertas desviaciones características de la histaminemia, en ciertas especies animales y, en fin, el efecto antianafiláctico de los antihistamínicos de síntesis.

La teoría histamínica no debe, por lo tanto, descartarse, sino colocarse en su justo valor, conociendo las modalidades y excepciones propias de los diferentes ejemplos y en las diversas especies. Al proceder de este modo, no podrá presentar dificultades la explicación de fenómenos clínicos muy diferentes, ni el efecto desigual del tratamiento antihistamínico, en diversas manifestaciones alérgicas.

El asma bronquial, la urticaria, el eritema fijo por drogas, la agranulocitosis, pueden tener todas una razón alérgica; pero no es verosímil que

los mecanismos patogénicos sean iguales en todos los casos y lleven, mediante la intervención de una sustancia, a efectos tan alejados, farmacológicamente hablando. Y aquí viene una rectificación personal en lo tocante al punto de vista de Doerr, según quien importaría poco la composición química propiamente dicha del antígeno para los fines del resultado inmunológico; en la alergia, las sustancias alérgicas actúan todas como antígenos, pero sus propiedades estimulantes de la producción de anticuerpos dependen de la composición química de ciertos grupos determinantes, cuya naturaleza influye también en el comportamiento ulterior del proceso patológico; por ello los antígenos microbianos producen reacciones tisulares tardías; los cristaloides (drogas) resultan frecuentemente en fenómenos alérgicos sanguíneos o cutáneos; las proteínas animales tienden a engendrar estados comparables a los del choque anafiláctico, etc. No está de más recordar que, para llegar a una explicación satisfactoria de la proteiforme respuesta alérgica, puede ser útil punto de partida saber que al lado de los anticuerpos de antiguo conocidos, existen otros funcionalmente incompletos<sup>15, 16</sup>, de máximo interés patológico.

Si se vuelve al tema a discusión, la histamina sigue ocupando preponderante interés para explicar los fenómenos de anafilaxia y existe justificación plena para abonar en favor de la intervención de esta sustancia en la alergia clínica, el a veces magnífico efecto de las drogas sintéticas llamadas "antihistamínicas". Sobre esto último nos parece injusta la pronunciación de Doerr<sup>5</sup> en el sentido de que estos medicamentos pueden haber sido sobrevalorados, en virtud de la influencia de la propaganda comercial y de la falta de consistencia de la apreciación de los enfermos, acerca de su propia mejoría. La respuesta justa, en mi opinión, ha de aprovechar todo lo que es innegable objetivamente hablando, sin excluir por ello la posible intervención de otros elementos para la cabal explicación del fenómeno alérgico.

Recordemos que en el perro chocado, a más de histamina, el hígado pone en libertad heparina, y que desde 1940 Kellaway y Trethewie<sup>17</sup> hablaban de la intervención de otra sustancia de acción muscular lenta durante el choque.

En resumen: la integración de la respuesta alérgica debe hacerse tomando en cuenta la participación de numerosos mecanismos y caminos no siempre iguales, porque haciéndola de otro modo, puede caerse en explicaciones unilaterales o generalizaciones inadmisibles, como es el caso con los experimentos de Katz<sup>18</sup> y la hipótesis de Danielópolis.<sup>19</sup>

Una vez que se admite la variable intervención de la histamina en el curso de los fenómenos de choque, procede examinar la razón de su pue-



mera es sólo una manifestación inespecífica de un proceso de causa variable; ahora puede hablarse de fiebres de origen nervioso central, o causadas por pirógenos de origen microbiano o fiebre de origen hormonal, etc., y no intenta abordarse el problema unívocamente.

Abandonemos, pues, cualquier intención de regresar a la filosofía espiritualista y a su intervención en la patología y, deteniéndonos en las observaciones de los investigadores de la sintomatología alérgica, recordemos los experimentos de Holmes, de Wolf<sup>25</sup> y de su escuela, tendientes a probar cómo, mediante un estímulo nervioso, puede llegarse a reproducir la sintomatología típica de la alergia. El mencionado autor y sus colaboradores han llegado, en efecto, a presenciar reacciones de la mucosa nasal y de su secreción, no distinguibles de las consideradas como alérgicas, provocando estados de tensión nerviosa mediante el interrogatorio clínico orientado, a saber; la tumefacción edematosa de los cornetes, la secreción nasal límpida y la eosinofilia, signos que por ello perderían el rango específico en el diagnóstico clínico de alergia, del mismo modo que lo harían la pápula urticariana y lo hicieron, desde los antiguos estudios de Faulkner<sup>26</sup> las reacciones espasmódicas musculares, bronquiales y del esófago.

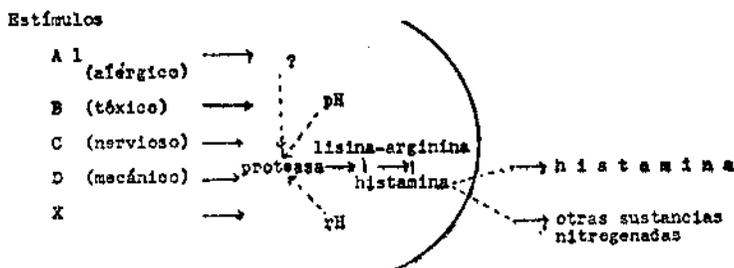
¿Indicase con lo dicho que la alergia es la manifestación de la mente funcionalmente perturbada por traumas cercanos o remotos? ¿Habrán por ello de eliminarse en los individuos supuestos alérgicos, las pruebas inmunológicas, y substituírseles por sagaces interrogatorios e ingeniosas interpretaciones de las respuestas obtenidas? ¿Substituirá en el estado actual de nuestros conocimientos la psicoterapia a la desensibilización específica, o a la exclusión alimenticia? La respuesta es ciertamente definitiva: en la medida en la que se verifiquen cambios inmunológicos, deberá seguirse el criterio inmunológico para llegar al diagnóstico o conducir al tratamiento, aunque en tratándose de un ataque a la enfermedad, emprendido desde el punto de vista de la patogénesis, bastará el concepto fisiopatológico y la intervención de los fármacos capaces de anular *el tipo de reacción*, omisión hecha de su causa, para llegar a resultados inmediatos satisfactorios.

Es decir, frente a un ataque asmático es racional intervenir de inmediato y sin hacer otras consideraciones teóricas, fisiopatológicamente, aplicando drogas broncodilatadoras y antiedematosas (adrenalina, efedrina, eufilina). Pero en un *caso de asma*, si será pertinente entrar en consideraciones etiológicas, a saber: razón infecciosa, infeccioso-alérgica, alérgica o refleja, cuya importancia puede decidir el tratamiento en lo fundamental. El modo de reaccionar "como alérgico" no asegura en el sentido estricto la existencia de alergia, como tampoco la hacen los signos considerados como típicos: edema de las mucosas, espasmo de la musculatura lisa e in-

clusiva eosinofilia, pápula urticariana o reacción de tipo eczematoso. Aquí cabrá siempre hablar de síndrome de tipo alérgico, pero el diagnóstico de alergia amerita una pesquisa desde el punto de vista inmunológico, más o menos laboriosa y técnicamente hablando compleja.

Otros asuntos de importancia general en el tema que nos ocupa y que parecen haber encontrado respuesta en recientes experimentos, son los que se refieren al comportamiento de los tejidos de choque y en particular, al comportamiento del árbol bronquial en los casos de alergia respiratoria. En enfermos operados, con asma alérgica y cuyo tejido bronquial fue motivo de estudio inmunológico "in vitro", pudo llegarse a determinar con certeza

FIGURA 3  
PUESTA EN LIBERTAD DE LA HISTAMINA



za el carácter muscular de la respuesta, consecutivamente a la reacción antígeno-anticuerpo.<sup>27</sup> Con lo anterior parece definitivamente eliminada la idea de que en el choque y en el humano, sea el edema el modo único de reaccionar de los tejidos. Al aprovechar la misma musculatura, fue asimismo posible verificar una verdadera desensibilización, es decir, la anulación de la capacidad de contracción, como consecuencia del contacto y la reacción repetida frente al antígeno.

Al resolverse la naturaleza del fenómeno alérgico, como función de la producción (o la existencia mediante transfusión en casos de anafilaxia pasiva) de anticuerpos, se llega inevitablemente a la necesidad de examinar algunos puntos relativos al comportamiento inmunológico mismo. Sobre el particular vale mencionar como datos sobresalientes, los relativos a la parálisis inmunológica descrita por Felton<sup>28</sup> a propósito de los antígenos polisacáridos y otros, más recientes, aun cuando no iguales, de Dixon y Maurer<sup>29</sup> acerca de los proteicos. En los dos casos el resultado experimental lleva a la conclusión de que puede llegarse a la ausencia de respuesta inmunológica, a pesar de que los antígenos estén presentes; los

polisacáridos saturarían los receptores celulares, permaneciendo durante tiempo indefinido en las células mismas y los compuestos proteicos aplicados en casos de animales recién nacidos o irradiados fracasarían como estímulo, por falta de aptitud de "asimilación", como etapa anterior a la producción de anticuerpos.

Estos conocimientos no parecen alcanzar por ahora importancia grande desde el punto de vista patológico, pero sí anuncian posibilidades de explicación cuando se trata, por ejemplo, de razonar acerca de temas de tanto interés como la falta de defensa según la edad, frente a infecciones por neumococos o la ausencia de respuesta inmunológica y la rareza de la alergia propiamente dicha, en casos de contacto prolongado, repetido y desmesurado con ciertos antígenos. Aquí el terreno de las hipótesis queda abierto, siempre y cuando se produzcan estudios confirmatorios y se sostengan las nuevas explicaciones mediante nuevos experimentos y observaciones.

No puede terminar la presente revisión sin tocar el sobresaliente tema de la influencia de los glucocorticoides sobre la respuesta frente a los antígenos, en general, y sobre el estado alérgico, en particular.

Los resultados en animales, según lo expresa Fischel,<sup>30</sup> son en la mayor parte concluyentes acerca del efecto depresor de la cortisona, sobre la producción de anticuerpos. Mediante la técnica de la "transferencia pasiva", pruébase también que la hormona no acelera el metabolismo o destrucción de los anticuerpos transfundidos, por lo cual aparece como más razonable la hipótesis de un efecto dependiente de una disminuída capacidad de síntesis de las globulinas inmunes; más aún, los animales tratados con cortisona no incorporan a las proteínas aminoácidos marcados, como lo realizan los controles y, en fin, si como lo indican Fagraeus y Berglund<sup>31</sup> se lleva a cabo el trasplante del bazo de animales inmunizados con bacilo tífico en otros tratados con cortisona, puede advertirse que la respuesta inmunológica se anula en caso de que los receptores reciban el órgano durante los dos primeros días después de la inmunización; pero si se trasplantan bazos de más de tres días después del estímulo tífico, el nivel de anticuerpos llega a ser normal, lo cual indica que la droga actúa estorbando el proceso inicial de incorporación del antígeno, previo a la síntesis y a la excreción de los anticuerpos.

También interesa saber que, en cierto aspecto, la cortisona impide la acumulación de las células productoras de anticuerpos, cerca del antígeno, ya que Kabat<sup>32</sup> y sus colaboradores encontraron que, en los animales tratados con la droga, no se formaba el tejido granulomatoso propio de la respuesta consecutiva a la aplicación de la mezcla antígeno-coadyuvante,

en la encefalomiclitis experimental, y desde Dienes<sup>33</sup> es sabido que en la alergia de tipo tuberculínico, el contacto del estímulo inmunológico con las células propias del granuloma condiciona el tipo de reacción.

Si se hacen a un lado las consideraciones anteriores, ya que no deben intervenir cuando se trata de explicar el mecanismo favorable del ACTH o de los glucocorticoides en las manifestaciones clínicas agudas de alergia, queda en pie el explicar el efecto benéfico en el asma, en la urticaria, en las dermatitis alérgicas, etc. Desde luego, es tiempo de recordar las alteraciones en el metabolismo de la histamina, de los animales adrenalectomizados y la mayor fragilidad de los mismos en lo tocante al choque alérgico y a la inyección de histamina; pero lo más notable es el efecto de las

FIGURA 4

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA CORTISONA (Y ACTH); ASPECTOS INMUNOLÓGICOS



sustancias de que se trata, sobre los síntomas agudos; unas cuantas horas tras la inyección del ACTH o de la ingestión de cortisona, por ejemplo, cesa un estado asmático grave, desaparecen los síntomas cutáneos de alergia o se reducen y borran las alteraciones de la mucosa nasal, imputables a la alergización y, sin embargo, la reactividad cutánea persiste, tanto frente a los alérgenos, como frente a la histamina, lo cual contrasta, dicho sea de paso, con el efecto indudable de los antihistamínicos sobre la última, pese a su efecto casi despreciable en el asma alérgico.

El hecho es que los glucocorticoides actúan sobre la reacción tisular y que no es a través de la disminución de los anticuerpos donde hay que buscar su efecto inmediato. El papel antiinflamatorio de la cortisona, ha sido verificado minuciosamente tratándose de las lesiones tuberculosas y las consecutivas al empleo de sueros heterólogos en el ojo, pero se trata de un efecto inespecífico ya que el resultado es comparable si se aplica como irritante la glicerina.

Lejos de estar agotado con lo dicho el tema, pues, ábrense nuevas inte-

rogaciones que tocan a la cuestión fundamental del modo de acción de los corticoides sobre las células irritadas, sobre cuáles de sus receptores saturan o qué enzimas o cadenas enzimáticas paralizan o protegen. Se trata de acercarse al mecanismo íntimo de los cambios químicos producidos por las drogas de origen hormonal, problema cuya contestación ha de trascender al tratamiento hormonal mismo y abrir nuevos y tal vez no sospechados caminos en el conocimiento de la reacción alérgica.

TABLA N° 1

## ANTICUERPOS EN LA ALERGIA

<i>Denominación</i>	<i>Localización</i>	<i>reacción</i>	<i>importancia patológica</i>
Reagina (sensibilizante de la piel)	plasma tejidos de choque	vásculo-edematosa muscular	rinitis alérgica asma alérgica dermatitis alérgica otras alergias
Incompletos	plasma	hemolisis	eritroblastosis fetal algunas anemias hemolíticas algunas hemopatías
Celulares (1)	células sanguíneas	inflamatoria	tuberculosis micosis sífilis lepra reumatismo, etc.
Celulares (2)	células epiteliales	espongiosis vesiculación	eczema (contacto)

En el desarrollo de las disciplinas científicas, las antiguas observaciones y los nuevos descubrimientos constituyen materiales para el ejercicio dialéctico, pues al aceptarse las recientes respuestas, surgen nuevos elementos para la investigación, a favor de los cuales continúa en la actividad no detenida el hombre de estudio. La inmunología no escapa a la regla y los escalones desde donde ahora contemplamos lo adelantado en medio siglo de pesquisas, no hacen sino descubrir nuevas alturas y metas todavía lejanas.

## RESUMEN

El autor sitúa a la alergia específicamente dentro del campo de la inmunología, es decir, como interesada en la interacción antígeno-anticuerpo.

La confusión creada por el uso de términos como "hipersensibilización" y "choque anafiláctico", es más semántica que real, ya que el fenómeno anafiláctico no es, en realidad, sino una manifestación violenta de alergia.

El efecto de las sustancias corticoides sobre los procesos alérgicos es también discutido.

## SUMMARY

The author places allergy specifically within the field of immunology, as it deals mainly with the interrelationship antigen-antibody.

The confusion created by the usage of such expressions as "hypersensibility" and "anaphylactic shock" is more semantic than real, since the anaphylactic phenomenon is, in reality, only an acute, violent manifestation of allergy.

The effect of corticoid extracts on allergic conditions is also discussed.

## BIBLIOGRAFIA

1. Williams, H. I.: A phylogenetic concept of allergy. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 24: 516, 1947.
2. Jiménez Díaz, C.: El asma y otras enfermedades alérgicas. España, Madrid, 1932. p. 45.
3. Jaros, S. H.: A hypothesis of the physicochemical pathogenesis of hypersensitivity states and collagenous diseases. Ann. of All. 9: 133, 1951.
4. Ruiz Moreno, G.: No hay alergia sin alérgeno. Alergia. 2: 91, 1955.
5. Doerr, R.: La anafilaxia. Revista de Occidente. Madrid, 1954. (Volúmenes 1 y 2).
6. Haurowitz, F.: Theories of antibody formation, en Pappenheimer. The nature and significance of the antibody response, Columbia Univ. Press. Nueva York. 1953. p. 5.
7. Coombs, R. R.: Methods for the detection of incomplete antibodies and their diagnostic significance. Swiss J. of Pathol. and Bacteriol. 17: 424, 1954.
8. Coca, A.: Asthma and hay fever in theory and in practice. Thomas, Springfield, Ill. 1931. p. 69.
9. Coca, A.: Familial non-reaginic food allergy. Thomas, Springfield, Ill. 1943. p. 10.
10. Wittich, F.: Spontaneous allergy in the lower animal. Jour. of All. 12: 247, 1941.
11. Ruiz Moreno, G.: Report of a case of spontaneous animal allergy. Ann. of All. 3: 61, 1945.
12. Dale, H., y Laidlaw, P. P.: The physiological action of B-imidazolylethylamine. Journ. of Physiol. 41: 318, 1910.
13. Dragstedt, C. A., y Mead, F. B.: The role of histamine in canine anaphylactic shock. Journ. Pharmacol. and Exp. Ther. 57: 419, 1936.
14. Rocha e Silva, M.: Histamina e anafilaxia. Edigraf. Sao Paulo, 1946.
15. Pappenheimer, A. M.: Anti-egg albumin antibody in the horse. The Journ. of Exp. Med. 71: 263, 1940.
16. Race, R., y Sanger, R.: Los grupos sanguíneos humanos. Prensa Médica Mexicana. 1952. p. 156.
17. Kellaway, C. H., y Trethewie, E. R.: The liberation of a slow reacting smooth muscle stimulating substance in anaphylaxis. Quart. Journ. Exp. Physiol. 30: 121, 1940.
18. Katz, G., y Cohen, S.: Experimental evidence for histamine release in allergy. The Journ. of the Amer. Med. Assn. 117: 1782, 1941.
19. Danielópolu, D.: Phylaxie, paraphylaxie et maladie spécifique. Masson, Paris. 1946. Citado por Doerr en La Anafilaxia.
20. Rocha e Silva, M.: Recent advances concerning the histamine problem. Journ. of All. 15: 399, 1944.
21. Rocha e Silva, M.: Concerning the mechanism of anaphylactic and tryptic shock. Journ. of Immunol. 40: 399, 1941.
22. Bronfenbrenner, J.: The mechanism of desensibilization. Ann. of All. 2: 472, 1944.

23. Dubos, R.: Biochemical determinants of microbial disease. Harvard Univ. Press. Cambridge. U.S.A. 1954.
24. Ungar, C., y Damgaard, E.: Tissue reactions to anaphylactic and anaphylactoid stimuli: proteolysis and release of histamine and heparin. The Journ. of Exp. Med. 101: 1, 1955.
25. Holmes, T. H., Goodell, H., Wolf, S., y Wolff, H.: The Nose. Thomas, Springfield. 1950.
26. Faulkner, A.: Bronchial spasm: bronchoscopic observation of changes due to psychic factors, report of one case. Pacific Coast. Med. Mayo, 1941.
27. Schild, H. O., Hawkins, D. F., Mangar, J. L., y Herxheimer, H.: Reactions of isolated asthmatic lung and bronchial tissue to a specific antigen. Histamin release and muscular contraction. Lancet 2: 376, 1951.
28. Felton, D.: The significance of antigen in animal tissues. Journ. of Immunol. 61: 107, 1949.
29. Dixon, F., y Maurer, P.: Immunologic unresponsiveness induced by protein antigens. The Journ. of Exp. Med. 101: 245, 1955.
30. Fischel, E. E.: Adrenal hormones and the development of antibody and hypersensitivity, en The effect of ACTH and cortisone upon infection and resistance. Columbia, Univ. Press. 1953. p. 46.
31. Fagraeus, A., y Berglund, K.: Citados por Fischel. p. 64.
32. Kabat, E., Wolf, A., y Bezer, E. A.: Studies on acute disseminated encephalomyelitis produced experimentally in rhesus monkeys. The Journ. of Immunol. 63: 265, 1952.
33. Dienes, L. Citado por Coca en: Hay fever in theory and in practice. 7, p. 89.