

RECIENTES ADQUISICIONES EN MEDICINA INTERNA
EN RELACION CON: CARDIOLOGIA, DERMATO-
LOGIA, GASTROENTEROLOGIA, INMUNOLOGIA,
NEFROLOGIA Y NEUMOLOGIA*

V

DR. MARIO SALAZAR MALLÉN

MUCHO ME complace participar en este "Symposium". El sólo título que con tanto atingencia le escogió el Dr. Luis Gutiérrez Villegas me hace estar seguro de que esta sesión nos brindará la oportunidad de enterarnos de lo que es importante y reciente en Medicina, alejándonos saludablemente de escuchar disertaciones sobre asuntos de técnica o temas con interés exclusivamente circunstancial.

Antes de entrar en materia quiero advertir que se han abierto en el campo de la Inmunología, en los dos últimos años, perspectivas de tanto interés, que la descripción de cada una de las mismas merecería cuando menos un trabajo completo. Como con el tiempo del que disponemos sólo será posible que yo haga una descripción esquemática, invito a quienes deseen profundizar en estos temas a consultar las fuentes originales aprovechando la bibliografía al final de este texto.

Me importa también informar que aún no he tenido oportunidad de llevar al cabo investigaciones personales sobre ninguno de los asuntos que ocuparán mi exposición, aunque aliento la esperanza de que en un futuro próximo sí me será posible presentar a ustedes algunas observaciones en relación con el interesante trabajo de Shelley, sobre la desgranulación de los leucocitos basófilos, como consecuencia de su contacto con los antígenos.

ADQUISICIONES QUE PERTENECEN AL DOMINIO DE
LA PATOLOGÍA GENERAL

1. *La función del timo en la inmunidad.* Desde hace ya más de 50 años Beard (Miller, 1963) supuso que el timo participaba decisivamente en la info-

citogénesis del organismo adulto, pero fue hasta 1961 que Miller comprobó que la extirpación de este órgano en los ratones recién nacidos resultaba en la ausencia del habitual aumento post-natal de los linfocitos circulantes y en una mayor susceptibilidad de los animales para las infecciones y de su tolerancia para los injertos.

Recientemente (Miller, 1963) el mismo autor ha puntualizado que ciertas cepas de ratones son más susceptibles que otras a la timectomía, resultando esta intervención si es practicada en la primera semana de vida y en los animales más susceptibles, en un síndrome parecido al del "encanijamiento".

En lo tocante a explicar el modo de actuar de la glándula, Miller, sin decidirse, apunta dos posibilidades, a saber: la de que el timo podría proporcionar al organismo las células precursoras de los linfocitos, o bien la de que su intervención resultaría del efecto de un factor no celular capaz de influir sobre la producción y la maduración de los últimos.

Parece que el timo del animal adulto, es importante para el rechazo de los aloinjertos, que su falta puede corregirse mediante el trasplante o la inyección de linfocitos normales y que en su ausencia la inyección de médula ósea no produce en los animales sometidos a irradiación total, recuperación inmunológica.

Sábese, en fin, que los trasplantes de timo no funcionan proporcionando células colonizadoras de las estructuras linfoides, ya que si se emplean células marcadas cromosómicamente, se fracasa casi siempre en recuperarlas tanto en el timo mismo como en los tejidos linfoides.

En el campo de la Patología Humana el timo cobra en la actualidad nuevo interés, en virtud de que se tiende a asociar su mayor actividad al desarrollo de enfermedades con autoagresión por mecanismo inmune, y por la sugerencia hecha por Simposon (1960) y por White y Marshall (1962), en el sentido de considerar la posibilidad de que en la miastenia grave la glándula se comportara como órgano formador de anticuerpos agresores de las placas motoras o del tejido muscular, hipótesis que de comprobarse colocaría a esta enfermedad junto con la tiroiditis de Hashimoto y el L.E.S. entre las causadas por un mecanismo de auto-sensibilización o auto-inmunidad.

2. *La desgranulación por mecanismo inmunológico, a los leucocitos basófilos.* Mucho se ha adelantado en los últimos años, en el conocimiento de las funciones del leucocito basófilo, célula que en común con la cebada de los tejidos, es portadora de sustancias tan importantes como la heparina y la histamina (Braunsteiner, 1962), las cuales se ponen en libertad bajo la influencia de numerosos estímulos incluyendo el choque peptónico (Riley, 1959). Ahora bien, los estudios de Shelley y col. (Shelley y Juhlin, 1961 y 1962) han demostrado que los basófilos del sensibilizado y del individuo con alergia de "tipo anafiláctico" pierden sus granulaciones "in vitro", en contacto con el antígeno específico.

Si se relaciona el anterior descubrimiento con las observaciones más antiguas de Winqvist (Winqvist, 1960) y las posteriores de Rorsman (Rorsman, 1962), en el sentido del aumento del número de basófilos en el curso de la sensibilización y su descenso en el choque anafiláctico, puede sin dificultad hacerse una "integración" del proceso alérgico (alergia de tipo inmediato), al nivel celular, haciendo valer cómo la introducción de antígenos resulta en un aumento de la basofilogénesis y por lo tanto en una mayor carga del organismo de sustancias farmacológicamente activas e importantes desde el punto de vista de la coagulación de la sangre, del tono de la musculatura lisa, de la permeabilidad de los capilares y de la recuperación del tejido conjuntivo (Riley, 1962). El choque anafiláctico resultaría de la unión del antígeno con el anticuerpo y de la brusca desintegración de las granulaciones basófilas, con descarga de su contenido y con la correspondiente sintomatología: histamínica predominantemente (cobayo), heparínica e histamínica (perro) o sobre todo serotoninica (rata ?).

Desde el punto de vista de la Patología Humana y además de la participación de este sistema "mastocito-basófilo" (como Shelley le llama) en las alergias de tipo inmediato, serían de tomarse en cuenta como padecimientos genuinamente relacionados con el comportamiento de las células que nos ocupan, la reacción urticariana al frío, en la que Shelley y Juhlin observan fenómeno de desgranulación específica de los basófilos, y la urticaria pigmentosa, enfermedad sistemática característicamente definida por la infiltración de mastocitos en diferentes tejidos.

3. *Ligamentos del sistema X_g de grupo sanguíneo, el cromosoma "X" del sexo.*
Los antígenos de los glóbulos rojos han resultado ser valiosos elementos no

Los antígenos de los glóbulos rojos han resultado ser valiosos elementos no sólo para el desarrollo de la teoría y de la técnica inmunológicas, sino también para el progreso en el campo de la Genética Humana, al extremo que no considero exagerado afirmar que es merced a la Inmunohematología como ha sido posible comprobar en el hombre el cumplimiento de las leyes de Mendel y ejemplificar los fenómenos del alelismo, alelismo múltiple, ligamiento, sobrecrecimiento, mutación, supresión y delección.

En 1962 (Mann y col. 1962) se descubrió el antígeno de grupo sanguíneo X_a , producido por un gene perteneciente al cromosoma "X". Véase en el cuadro número "1" tomado de Race (Race y Sanger, 1962) cómo el aglutinógeno que nos ocupa es mucho más frecuente en las mujeres, portadoras de dos cromosomas X y además de ello y sobre todo, que su transmisión sigue puntualmente las leyes conocidas o sea que:

1. Puesto que las hijas reciben siempre uno de sus cromosomas "X" del padre, en la unión madre positiva y padre positivo, todas las mujeres son posi-

CUADRO 1

DETERMINACIONES CON EL SUERO ANTI- X_s^a EN 1,008 MUESTRAS DE SANGRE DE INDIVIDUOS BRITANICOS*

	Hombres	%	Mujeres	%
X_s^a (+)	325	62.9	439	89.4
X_s^a (—)	192		52	

* Tomado de Sanger y col., 1962.

tivas, pero como dentro de este tipo de unión las madres pueden ser heterozigotas $X_s^a X_g$, algunos de los hijos pueden resultar negativos.

2. Siguiendo el mismo razonamiento, de la unión padre positivo con madre negativa, todas las hijas heredan el carácter paterno, y son positivas, mientras que todos los hijos reciben su cromosoma X de su madre, y son negativos y

3. Del matrimonio padre negativo y madre positiva, pueden resultar toda clase de descendientes (hijos o hijas positivos y negativos).

Una vez que resultó verificado el ligamiento del nuevo sistema de grupo sanguíneo, los investigadores ingleses y norteamericanos han aprovechado su comprobación para buscar la solución de dos problemas, a saber:

a) Validez de la teoría de Lyon (Sanger y col., 1962): de acuerdo con esta teoría uno de cualquiera de los dos cromosomas "X" de la mujer se inactiva precozmente (a los 16 días de la vida aproximadamente), manteniéndose así en toda la prole.

De ser cierta la tesis de Lyon podría suceder por el simple juego del azar, que en las mujeres heterozigotas para X_g se inactivara el cromosoma portador del carácter positivo, resultando un exceso de negativas, y también casos de mujeres negativas hijas de padres positivos; ya hemos visto que ninguna de las dos cosas ocurre y por lo tanto tenemos que abonar estas observaciones en contra de la teoría de Lyon.

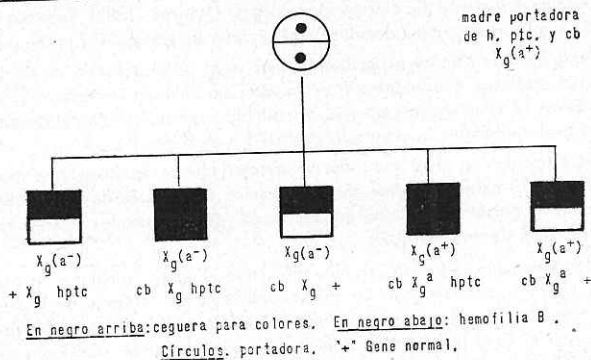
b) El mapa del cromosoma "X" y la demostración del sobrecruzamiento en el hombre (Graham y col. 1962):

Mediante el estudio de una familia con una madre heterozigota para X_g , hemofilia B (h.ptc) y ceguera para los colores (cb), todos resultado de genes pertenecientes al cromosoma X, se registraron cinco hijos con combinaciones diferentes de los precitados factores y cada uno producto de uno o de dos sobrecruzamientos (esquema "1"), fenómeno por primera vez comprobado en la especie humana.

Además de lo dicho y aprovechando otros estudios, es de imaginarse el mapa del cromosoma "X", según una sucesión como la que presenta el esquema 2, pero sabiendo que la separación entre los genes cb, X_g y h.ptc debe ser, en vista del sobrecruzamiento observado, de magnitud importante.

ESQUEMA # 1.

SEGREGACION DE TRES PARES DE GENES LIGADOS EN "X_g" (Graham y col.)



ESQUEMA # 2

INTENTO DE REPRESENTACION DEL CROMOSOMA "X"



A ... hemofilia "A"
 cb ... ceguera colores
 g-6pd ... dehidrogenasa-glucosa-6-fosfato
 X_g ... X_g
 h.ptc ... hemofilia "B"

SEGMENTO DEL BRAZO CORTO

ADQUISICIONES DE INTERÉS PATOLÓGICO Y CLÍNICO

1. *El edema angioneurótico hereditario, padecimiento por un error enzimático.* Se trata de un síndrome raro, de grave pronóstico y que se transmite como carácter dominante. Su descripción se debe a Quincke (1882), pero fue Osler en 1888 quien insistió y quien documentó el carácter hereditario del padecimiento.

En una reciente comunicación Landerman y col. (1962) hacen un detallado análisis del síndrome, puntualizando su carácter no alérgico y verificando la insuficiencia en el suero de su paciente, del inhibidor normal de la calicreína, enzima capaz de aumentar la permeabilidad de los capilares.

El experimento "in vivo" consistió en inyectar plasma autólogo y en diferentes diluciones, 10 minutos después de la aplicación intravenosa de azul de Evans. El aumento de permeabilidad fue patente en la enferma, siendo negativo en los 11 sujetos usados como controles.

La determinación "in vitro" se hizo diluyendo el suero (mediante lo cual se pone en libertad calicreinógeno) y añadiéndole acetona (a favor de lo cual el calicreinógeno se transforma en calicreína). La sustancia activa y debidamente titulada (1.5 U Frey por ml.), se dejó incubar con diferentes diluciones de los sueros problema, procediéndose entonces a ensayar su actividad biológica en el perro.

Siguiendo otro método e "in vitro" también, se estudió el poder enzimático de la calicreína frente al éter metílico del p-toluen-sulfonil-l-arginina y con cantidades variables de suero de la enferma y de sujetos normales, empleados como inhibidores.

Tanto la determinación biológica en el perro, como el estudio de la actividad proteolítica, revelaron la disminución del poder inhibidor del suero de la paciente, en una proporción de cuando menos seis veces menos en comparación con el de los sueros normales.

La conclusión en el sentido de afirmar que esta forma de edema es imputable a una lesión bioquímica genéticamente condicionada (Landerman y col. 1962), trasciende probablemente el caso restringido de la enfermedad de Quincke, ya que siendo este último un ejemplo de manifestación de "tipo alérgico" (es decir *sintómicamente* comparable a otros edemas de tipo alérgico), puede como hipótesis sostenerse la participación de mecanismos análogos en las alergias verdaderas (especialmente en las formas con predominio de edema), en el edema angioneurótico genuino, en el dermatografismo, etc.

Trátase, como se ve de una ruta nueva (aunque ciertamente no imprevista) cuya exploración se impone tratándose de una serie de síndromes cuya patogénesis es aún oscura. Lamentablemente, este tipo de estudios supone el empleo de

técnicas cuya realización desborda la actividad usual de los laboratorios de investigación inmunológica, pero frente a su relativa complejidad, se ofrece su ventaja de obligar a pasar de los procedimientos inmunológicos convencionales a los más provechosos sin duda, de inmunquímica y de patología al nivel enzimático.

ADELANTO EN RELACIÓN CON EL MEJOR CONOCIMIENTO DE ALGUNOS SÍNDROMES DE TIPO ALÉRGICO

1. *Epidemias de asma bronquial grave y no alérgica.* Los sobresalientes descubrimientos del papel de los alérgenos inhalantes y en particular de los pólenes y del polvo casero como causa de alergias de las vías respiratorias, oscurecieron durante algunos años la posibilidad de que casos no menos típicos ni menos importantes de asma bronquial, pudieran deberse a la intervención de factores no alérgicos, ni tampoco infecciosos (bronquitis asmática, asma microbiana propiamente alérgica).

No pasó mucho tiempo, sin embargo, para que terminado el inventario de los pólenes y de los esporos de hongos de la atmósfera, se observará que en algunos lugares se presentaban con persistencia casos de asma típica, estacionales inclusive, y que no podían relacionarse etiológicamente con alérgenos conocidos.

Un ejemplo muy ilustrativo es el de los brotes asmáticos de verano (mayo a julio) observados en Nueva Orleans en los últimos años.

En un minucioso estudio sobre el particular, Lewis y col. (Lewis y col., 1962) llegan a la conclusión de que los síntomas de sus pacientes solamente pudieron relacionarse con la presencia en el aire de partículas silicosas, producto de la combustión imperfecta de la basura, fenómeno que gráficamente ilustran en un esquema que presenta paralelamente el número de llamadas a los bomberos para extinguir incendios de los basureros y el de ingresos de emergencia por asma, durante el lapso comprendido desde 1956 hasta 1961.

Como punto de referencia y para que se conozca la magnitud que pueden alcanzar problemas como el descrito, señalaremos que en la última "epidemia de asma" de Nueva Orleans del año pasado (Lewis y col. 1962) murieron 9 asmáticos en solamente una semana.

2. *Cuadros asmáticos de la infancia, ocasionados por un virus "específico".* El asma del niño se presenta con frecuencia como un síndrome infeccioso, es decir, con fiebre, malestar general, faringitis etc.; en estos casos el primer diagnóstico es el de "bronquitis asmática", aunque en presencia de estertores alveolares o de sombras sospechosas en las playas pulmonares la mayor parte de los clínicos diagnostican bronconeumonía.

En 1956, sin embargo, Morris y col. descubrieron que el virus inicial respiratorio, daba lugar a cuadros de bronquiolitis infantil, hallazgo comprobado en Australia y cuyo contenido acaba de merecer verificación en Inglaterra por Holzel y col. (1963) y por Moss y col. (1963).

Es de interés señalar que el cuadro clínico de los niños infectados correspondió al del asma bronquial, sin excluir los estertores audibles a distancia, la disnea espiratoria con taquipnea y la cianosis, y que en los pacientes se encontró *H. influenzae* como invasor secundario de los tejidos infectados.

También se justifica resaltar que en un buen número de casos los pacientes tenían antecedentes familiares de asma, siendo sostenible la razón constitucional de la fisonomía clínica y, en fin, que hacia los 5 años de edad la mayor parte (el 93%) de los sueros estudiados, contenían anticuerpos para el virus S.R., fenómeno en relación con el carácter "infantil" de esta asma producida por un virus.

3. *Sustancias gaseosas que actúan como factores asmógenos y como alérgenos.* Ha sido idea extendida que en los padecimientos alérgicos como el asma, los alérgenos están constituidos por moléculas grandes y en especial por sustancias de tipo protéico.

En la actualidad se discute el concepto anterior para el caso del alérgeno del polvo (probablemente un polisacárido) y para los pólenes, y se cuenta con numerosos ejemplos de sustancias de peso molecular bajo que actúan como antígenos y cuyo tejido de choque está en el árbol respiratorio (paraferniliendamina, ácido acetilsalicílico, penicilina), pero es de interés recordar que ciertos gases como el dióxido de azufre (anhidrido sulfuroso) pueden ser motivo de síntomas asmáticos y saber que recientemente se han tenido pruebas circunstanciales de que otro gas, el di-isocianato de tolueno, puede actuar como antígeno, produciendo asma y púrpura trombocitopénica.

Se debe a Zapp (Trenchard, 1963) la observación del poder sensibilizante de concentraciones del compuesto que nos ocupa, superiores al 0.1 por millón, pero recientemente Thenchard y Harris (1963) hacen la descripción de 14 casos en trabajadores de la industria del "hule espuma", señalando la confusión inicial del cuadro clínico con el de la bronquitis común y puntualizando la necesidad de tomar medidas precautorias y de retirar a los sujetos sensibilizados del ambiente desfavorable.

En relación con lo anterior Jennings y Gower (1963) describen otros dos casos de asma, pero en los que a los síntomas de las vías respiratorias se añadió un cuadro de púrpura trombocitopénica que apareció tardíamente y que en un paciente obligó a practicar la esplenectomía.

Aunque en ninguno de estos enfermos fue posible demostrar anticuerpos para el di-isocianato de tolueno, las circunstancias de aparición de las molestias y la

relación de las mismas con la exposición al gas permitieron asegurar el diagnóstico clínico.

En mi opinión este ejemplo, además de su interés teórico, constituye otra llamada de atención acerca de un capítulo olvidado por nuestras leyes del trabajo, o sea el de las alergias profesionales y de la urgente necesidad de llevar al cabo estudios sobre el particular, precisamente ahora, cuando avanzamos con rapidez hacia la industrialización.

ADELANTOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES DE TIPO ALERGÉNICO

1. *El tratamiento del asma, mediante la extirpación quirúrgica del cuerpo carotídeo.* Nakayama propuso en 1942 el tratamiento quirúrgico del asma mediante la extirpación uni o bilateral del cuerpo carotídeo, ofreciendo en 1962 una estadística de curación en algunos millares de sujetos, y con un tiempo de observación de los mismos suficientemente prolongado.

Posteriormente Overholt (1962) habló de sus resultados en el mismo respecto llegando a conclusiones favorables, aunque no tan optimistas como las del cirujano japonés.

Es interesante que ni uno ni otro de los autores explican el mecanismo de acción de la intervención quirúrgica, ni amparan su realización en experimentos hechos en animales sensibilizados, pero de todos modos quedaría en pie como promesa de este procedimiento empírico, la posibilidad de mejorar la situación de tantos asmáticos cuyo diagnóstico y manejo mediante los métodos habituales se perfila todavía como uno de los más difíciles ejercicios terapéuticos.

Aunque con la repugnancia de utilizar un método carente de base científica, hemos accedido desde el año pasado a proponer la intervención a algunos de nuestros pacientes con asma intratable. La operación es técnicamente sencilla, exenta de riesgo operatorio importante y parece que no se acompaña de complicaciones post-operatorias.

Nuestro material es limitado, pues consta de 3 pacientes nada más, pero de éstos solamente en uno se hizo la extirpación bilateral. Los resultados no han sido muy favorables, pues sólo en dos enfermos se ha producido alguna mejoría, siguiendo el tercero en el mismo estado, pero nos proponemos terminar la intervención en quienes solamente sufrieron la primera parte de la misma y continuar proponiendo a nuevos pacientes en situación como la apuntada, el ensayo del nuevo tratamiento quirúrgico; entiendo que nuestro consocio, el Dr. Julio Cueva, desea hablar a ustedes en una próxima ocasión, acerca de tan interesante tema.

2. *El nuevo método de inmunización en las alergias de las vías respiratorias, empleando "vacunas en emulsión"*. Desde Freund (1942), se conoce el papel que los "coadyuvantes" juegan para reforzar o hacer expedita la respuesta a los antígenos, siendo el mérito de Loveless (1957) haber iniciado el tratamiento de las polinosis empleando antígenos en emulsión.

Las ventajas de este nuevo método de inmunizar son de índole práctico y consisten en la simplificación, con importante reducción del número de inyecciones inmunizante, y probablemente en la mejor protección de los sujetos inmunizados (Gaillard y col 1963); las desventajas están en que la técnica de preparación de las emulsiones es delicada, en la posibilidad de que algunos preparados (sobre todo los que tienen vaselina líquida o "arlacel-drakeol") produzcan reacciones locales y, sobre todo, en el riesgo de reacciones "constitucionales".

El procedimiento está sin duda en su fase experimental y ya se vislumbran simplificaciones en lo tocante a la preparación de los extractos, así como normas razonables para seleccionar a los pacientes y escoger, sin tener mayores riesgos, los vehículos y las dosis de los alérgenos, por lo cual no es precipitado anunciar que este procedimiento se hará usual dentro de algunos meses o, a más tardar, dentro de algunos y muy pocos años.

Los nuevos estudios o descubrimientos de los que he hablado a ustedes no pertenecen o sólo lo hacen en parte y algunos de ellos, al dominio propiamente científico, ya que se trata de comunicaciones recientes o todavía no plenamente verificadas, pero estoy seguro de que algunas de ellas sí merecerán la sanción del tiempo, pasando a constituir piedras angulares en el dominio de la Inmunología y de la Biología.

BIBLIOGRAFÍA

- Beard, J. (citado por Miller, 1963): *Immunity and the Thymus*. Lancet I, 7271, 43.
- Braunsteiner, H. y Zucker Franklin, D.: (1962) *The Physiology and Pathology of Leucocytes*. Grunne & Stratton.
- Freund, J.; Thompson, K. T.; Hough, B. H.; Sommer, E. H. y Pisani, T. M. (1948): *Antibody formation and sensibilization with the aid of adjuvants*. J. of Immunology, 60: 383.
- Gaillard, G. E.; Schellin, R., y Mayers, R. (1963): *A comparative Study of a New Alum-Precipitated Pyridine-Linked Ragweed Pollen Extract in Saline with an Emulsified Ragweed Pollen Extract*. Ann. of Allergy. 21: 145.
- Graham, J.; Tarleton, H.; Race, R., y Sanger, R. (1962): *A Human Double Cross-Over*. Nature. 195: 834.
- Holzel, A.; Parker, L.; Patterson, W. H.; White, L. L. R.; Thompson, K. M., y Tobin, J. (1963): *The isolation of Respiratory Syncytial Virus from Children with Acute Respiratory Disease*. Lancet I, 7276: 295.
- Jennings, G. H., y Gower, N. D. (1963): *Thrombocytopenic Purpura in Toluene Diisocyanate Workers*. Lancet I, 7278, 406.
- Landerman, N. S. (1962): *Hereditary Angioneurotic Edema*. J. Allergy. 33: 316.
- Landerman, N. S.; Webster, M.; Becker, E., y Ratcliffe, H. (1962): *Hereditary Angioneurotic Edema. II. Deficiency of Inhibitor for Serum Globulin Permeability Factor and Plasma Kallikrein*. J. of Allergy. 33: 330.

- Lewis, R.; M. Glikeson, y McCaldin, R. (1962): *Air pollution and New Orleans Asthma. A Preliminary Report*. Pub. Health Reports. 77: 947.
- Loveless, M. (1957): *Repository Immunization in Pollen Allergy*. J. Immunology. 79: 68.
- Mann, J. D.; Cahan, A.; Gelb, A. G.; Fisher, Nathalie, Hamper, Jean, Tippet, Patricia, Sanger Ruth y Race, R. R. (1962): *A sex-linked blood group*. Lancet I, 8-10.
- Miller, J. F. (1961): *Immunological Function of the Thymus*. Lancet I, 7271, 43.
- Miller, J. F. (1963): *Immunity and the Thymus*. Lancet I, 7276, 295.
- Morris, J. A. (citado por Holzel, A. y col., 1963): *The isolation of Respiratory Syncytial Virus from Children with Acute Respiratory Disease*. Lancet I, 7276: 295.
- Moss, P. D.; Adams, M., y Tobin, J. (1936): *Serological Studies with Respiratory Syncytial Virus*. Lancet I, 7276, 298.
- Nakayama, K. (1961): *Surgical removal of the carotid body for bronchial asthma*. Dis. Chest. 40: 595-604, Dic. (reporte original en Japón, en 1942).
- Osler, W. (citado por Landerman, N. S., 1962): *Hereditary Angioneurotic Edema*. J. Allergy. 33: 316.
- Overholt, R. H. (1962): *Resection of carotid body (cervical glomectomy) for asthma*. JAMA. 180: 809-12 Junio.
- Quincke, H. (citado por Landerman, N. S., 1962): *Hereditary Angio neurotic Edema*. J. Allergy. 33: 316.
- Race, R. R., y Sanger R. (1962): *Blood Groups in Man*. Backwell 4a. edición.
- Riley, J. F. (1959): *The Mast Cell*. E. & S. Livingston Ltd. Edinburgh and London.
- Riley, J. F. (1962): *Histamine and Heparin in Mast Cells*. Lancet II, 7245, 40.
- Rorsman, H. (1962): *Besophils and Other Leucocytes in Allergic Reaction in Rabbits*. Acta Allerg. 16: 302-308.
- Sanger, R.; Race, R. R.; Tippet, P.; Hamper, J.; Gavin, J., y Cleghorn, T. E. (1962): *The X-linked Blood Group System X_s More Test on Unrelated People and on Families*. Vox Sanguinis. 7: 571.
- Shelley, W. B.; Juhlin, L. (1961-62): *New Test for detecting Anaphylactic Sensitivity: Basophil Reaction*. Nature. 191, 1056.
- Shelley, W. B.; William A. Caro (1962): *Detection of Anaphylactic Sensitivity by the Basophil Degranulation Response*. JAMA. 182: 2, 172-176.
- Simpson, J. A. (citado por White R. G. y Marshall, A. H., 1962): *The Autoimmune Response in Myasthenia Gravis*. Lancet II, 7247, 120.
- Trenchard, H. J., y Harris, W. C. (1963): *An Outbreak of Respiratory Symptoms Caused by Toluene Di-isocyanato*. Lancet I, 7278, 404.
- White, R. G., y Marshall, A. H. (1962): *The Autoimmune Response in Myasthenia Gravis*. Lancet II, 7247, 120.
- Winqvist, G. (1960): *Experimental Production of Basophil Granulocytes in Guinea Pig*. Exp. Cell Res. 19: 7.