

11237  
2ej  
123



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE**

# UROTERAPIA AUTOLOGA

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
LA ESPECIALIDAD EN:  
PEDIATRIA MEDICA  
P R E S E N T A :  
DR. RODRIGO OSEGUEDA VILLARRUEL



MEXICO, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1986



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

I	INTRODUCCION	1
II.	MARCO TEORICO	4
	Definición del Asma Bronquial	
	Etiopatogenia	
	Fisiopatología	
III.	CLASIFICACION	14
IV.	HIPOTESIS	53
V.	MATERIAL Y METODO	
	a. Procedimiento para la obtención del Antígeno	56
	b. Desarrollo	58
VI.	RESULTADOS	61
VII.	CONCLUSIONES	63
	ANEXOS	
VIII.	BIBLIOGRAFIA	

## I. INTRODUCCION

El asma bronquial es un padecimiento en que se ha registrado un notable incremento en la población pediátrica de la zona metropolitana del valle de México, tanto en consulta externa como de hospitalización. La gran mayoría de los niños con este diagnóstico presentan rebeldías notables al tratamiento con cuadros iterativos, incluso de status asmático a pesar del gran arsenal médico con que se cuenta en una amplia gama de broncodilatadores, antihistamínicos, esteroides y otros como el cromoglicato de sodio, que han representado un gran avance en el tratamiento de estos pacientes.

A pesar de lo anterior, existe todavía una gran dificultad para el control de este padecimiento, principalmente en la población pediátrica, pues en lo que respecta a medicamentos inhalados, no es posible su administración en niños menores de 6 a 7 años.

Pero, al referirnos al asma bronquial, tenemos que hablar de 2 factores que inciden en su aparición: uno que "predispone" y que corresponde al potencial genético (aspectos hereditarios), y el otro compuesto por aspectos externos, principalmente de polución ambiental, la que se ha presentado debido al acelerado desarrollo de nues

tra ciudad, relacionada con el proceso de industrialización.

Es por lo anterior que iniciamos este estudio clínico basados en -- los procedimientos que utiliza el Dr. Maximiliano Ruíz Castañeda, - conocido sabio mexicano, quien es autor de numerosas publicaciones científicas e inventor de gran cantidad de procedimientos de laboratorio, como sus famosas "Pruebas de Fijación en Superficie", para - el diagnóstico de la fiebre tifoidea, brucelosis y tifo, además de pruebas de urodiagnóstico, nombre introducido por él mismo, y que - se refiere a un procedimiento inmunológico en el que se utilizan como antígenos sustancias presentes en la orina de los pacientes.

El procedimiento que explicaremos más adelante con el que es posi-- ble el diagnóstico del síndrome de Down, amibiasis, fiebre reumática, alergias convencionales, parasitosis intestinales, padecimien-- tos mentales, cáncer, enfermedades venéreas, toxoplasmosis y fenómenos de auto inmunidad, los cuales se encuentran descritos en su li-- bro "Pruebas Emergentes de Laboratorio" y que nos sirven de base para el procedimiento terapéutico que utilizaremos el cual denominaremos "Uroterapia Autóloga", siguiendo un método ideado por este mis-- mo autor, además de que seguiremos medidas generales de tratamiento como profilaxia y el uso de los medicamentos usuales para el asma bron

quial, tomando como grupo testigo pacientes con similares características, en los cuales no se utilizará la uroterapia, sino el empleo de vacunas hiposensibilizantes convencionales.

A continuación, pasaremos a definir y explicar el asma bronquial, - su Fisiopatología y Etiopatogenia así como daremos una clasificación que tomaremos como base para desarrollar los conceptos de nuestro estudio.

## II. MARCO TEORICO

4.

### DEFINICION DEL ASMA BRONQUIAL:

Entendemos por asma bronquial una afección que presenta las características siguientes:

1. Disnea espiratoria paroxística.
2. Roncus y sibilancias extendidas a ambos campos pulmonares con prolongación de la espiración.
3. Hiperdilatación de los pulmones con enfisema funcional reversible remitiendo el ataque.
4. Sin lesiones radiológicas, salvo la hiperinflación, con aplanaamiento de los diafragmas en los casos sin complicaciones.
5. Hiperirritabilidad bronquial con los agentes químicos y físicos.
6. Ataques recidivantes de disnea, tos o respiración estertorosa por alérgenos específicos, agentes infecciosos, sustancias irritantes, perturbaciones emocionales, o ejercicio.
7. Restauración total o parcial de las funciones normales de los pulmones una vez que ha cedido el cuadro.

Con esta definición podemos eliminar una serie de cuadros que presentan semejanza, pero no los consideramos sino como cuadros diferenciales; asma cardíaca, traqueomalacia, cuerpo extraño en bronquio, mucoviscidosis, enfisema, bronquitis crónica, obstrucción bronquial intrínseca o extrínseca tumoral, enfermedad de Shurg-Straus, infiltrados fugaces, etc.



## ETIOPATOGENIA:

En primer lugar y fundamentalmente está de acuerdo en considerar a la herencia como factor predisponente, esto se encuentra principalmente en los pacientes en quienes existe una historia familiar de - atopia, pues se ha observado que existe una relación con los antecedentes heredofamiliares y el tipo e intensidad de las crisis asmáticas. Por otra parte, para que este gen se manifieste debe existir la presencia de factores desencadenantes, los cuales pueden ser, en el caso del asma extrínseca, ambientales y/o infecciosos; siendo -- más difícil reconocer estos factores en el caso del asma intrínseca.

Es interesante mencionar que el Dr. Ruíz Castañeda ha encontrado antígenos urinarios específicos para un grupo de pacientes con similares características bien definidas y a las cuales relacionó con genes predisponentes a diferentes tipos de alergias, siendo de importancia hacer notar que no había reacciones cruzadas de los antígenos de estos grupos entre ellos, pero si dentro de los del mismo -- grupo y que por conveniencia le designó a cada antígeno el nombre - del paciente del que por primera vez fué aislado, habiéndose observado que el grupo más numeroso fué el llamado tipo "Olimpia", que se encuentra en pacientes de zonas suburbanas y que presentan marcada

contaminación ambiental. A este grupo pertenecen la mayoría de los pacientes con asma bronquial.

Otro tipo encontrado se denominó "Ivonne", de pacientes provenientes de los litorales, ya sea que hayan sido residentes permanentes o transitorios, los cuales tienden a manifestar reacciones de tipo dermatológico.

Se refieren otros 2 grupos de pacientes, los cuales se denominaron "Guadalupe" y "Claudia", mismos que no definiremos por no ser objeto directo de nuestro estudio, pero lo anterior demuestra que existen poblaciones portadoras de genes claramente definidos que presentan cuadros de atopia y que pueden ser clasificados dentro de grupos con características similares.

**FISIOPATOLOGIA:**

Se conoce que en el paciente asmático existe una hiperirritabilidad bronquial, pues el umbral de excitabilidad a los irritógenos en estos pacientes es bajo, y podemos desglosar la hiperirritabilidad en por lo menos tres aspectos diferentes:

1. La Broncolabilidad; la cual se refiere a la acción preponderante de los mediadores sobre los receptores de la musculatura bronquial.
2. Hiperreactividad; donde se mezclan acciones sobre la musculatura bronquial y sobre los receptores vagales mucosos de las vías superiores.
3. Reflejo Tusígeno Broncomotor; donde el efecto es preponderantemente vagal.

## MECANISMOS DE LA PRODUCCION DE HIPERIRRITABILIDAD:

Seguiremos aquí en gran parte las consideraciones que hacen en una amplia visión del tema H. Boushey, M. Holtzman, J. Sheller y J. Nadel.

Si tenemos en cuenta la anatomía del árbol bronquial (Fig. 1) surgen varias posibilidades de explicar la causa de la hiperirritabilidad:

- a) Los bronquios de los asmáticos están estrechamente con relación a los normales. Al nebulizarlo con el irritógeno, se estrecha aún más. Como la resistencia al flujo del aire es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio (ley de Poiseuille) pequeños aumentos de la obstrucción en el asmático producen efectos muy superiores que en los normales. Por ello, cuando quieren hacerse comparaciones válidas entre grupos de pacientes debe tenerse en cuenta que sus valores basales sean aproximadamente parejos. Sin embargo, aunque ese factor sea muy importante, no explica porqué pacientes con asma en remisión aún después de muchos años y con perfecta permeabilidad de sus vías aéreas siguen siendo hiperirritables en comparación con la población normal.

- b) Por alteración de los receptores vagales. Esta vieja teoría -- ahora nuevamente de moda se basa especialmente en la acción preventiva de la atropina sobre el efecto de diversos irritógenos, como el frío, ejercicio, etc. Pero esa acción es eminentemente irregular y además, usando el hexametonio que anula las terminaciones postsinápticas vagales que van al bronquio no impide en general la acción de la metacolina u otros irritógenos. Pero -- aquí como en las demás discusiones todavía no está aclarado totalmente y deben hacerse más experiencias antes de dar conclusiones.
- c) Por alteración del epitelio bronquial e incluso traqueal, lo -- que rompe las uniones entre las células epiteliales y permite -- la entrada tanto de los alérgenos como de los irritógenos hacia las capas más profundas bronquiales, incluso a la capa muscular. Por ello la hiperirritabilidad aumenta después de la virosis, -- por acción del ozono del  $SO_2$  y otros elementos capaces de lesionar la mucosa. Por otro lado las bronquitis crónicas y la acción del tabaco no suelen presentar hiperirritabilidad o sólo muy discreta.

- d) Por excesiva función de la musculatura lisa bronquial. Es un hallazgo común en los asmáticos crónicos, ya sea por biopsia o necropsia, la presencia de una clara hipertrofia de la musculatura de Reisseisen, aunque hay discusiones si es una hipertrofia o una hiperplasia. De esta manera, frente a estímulos iguales el bronquio del asmático se contrae mucho más que el normal bajando netamente el umbral. Pero con esta teoría no se explica por ejemplo el aumento de la reactividad después de una virosis o de respirar ozono o  $\text{NO}_2$  y su retrogradación en un par de semanas.
- e) Alteración en la respuesta muscular por disregulación de la adenilciclase y el AMP-C y GMP-c. Como es sabido, los ratones son muy poco sensibles al choque anafiláctico o al efecto tóxico de la histamina, la acetilcolina, SRL-A y sólo lo son hasta cierto grado a la serotonina. Parfentjev descubrió que si el ratón es inoculado con *haemophilus pertussis* se hace sensible al choque anafiláctico y en forma paralela a la histamina. Posteriormente se vio que también se hace muy sensible a muchos otros irritógenos que a su vez actúa también en el hombre. Szentivanyi probó que la causa íntima de este fenómeno era el bloqueo de los betareceptores en la musculatura bronquial y en muchos otros tejidos y órganos. De ahí postuló que en la atopia huma-

na la lesión básica era el hipofuncionamiento de la adenilcicla sa o betarreceptor en las membranas celulares. Más adelante mo dificó un tanto la hipótesis en el sentido que más que una alte ración de la adenilciclasa la patología de fondo es la permuta ción de los receptores beta en receptores alfa tanto en la mus- culatura bronquial como en otros tejidos o células. En una u - otra forma, poca duda existe actualmente que una alteración de ese tipo existe en los asmáticos y que constituye una cla- ve para la explicación del acceso asmático. Es enton- ces fácil de aceptar que si el AMP-c está bajo previamente en - la fibra muscular del asmático por alteración de la adenilcicla sa, ese bronquio reaccionará más violentamente que el de un su- jeto con AMP-c normal. Y lo mismo sería si es el GMP-c el que está alto por acción colinérgica. Aunque todo parece coincidir en que esta es la explicación más lógica, quedan dudas importan- tes. Por un lado no hay mediciones de la adenilciclasa y el -- AMPc muscular o en las células linfáticas que se correlacionen claramente con las variaciones de irritabilidad de individuo a individuo o en el mismo individuo en diferentes circunstancias. Por otro lado administrando bloqueadores beta a animales o en - seres humanos se demuestra acción sobre los bronquios sometidos al choque inmunológico pero no aumentos claros en la irritabili- dad. Lo mismo ocurre con la acción de los corticoides.

Con lo anterior, hemos expuesto el mecanismo por el cual pueden ser explicadas las crisis del asma bronquial y es actuando sobre cada uno de los puntos antes mencionados, con medidas específicas con los que podemos modular este fenómeno.



### III. CLASIFICACION

Como es sabido, una clasificación correcta de una enfermedad o de un síndrome es de ayuda inestimable para su ulterior tratamiento, meta final y decisiva de la tarea médica.

Durante muchos años se siguió la clasificación americana que divide los casos de asma bronquial en dos grandes grupos:

Asma extrínseca

Asma intrínseca

Como es bien conocido, asma extrínseca es la producida por alérgenos externos bien caracterizados o por presentar varias pruebas cutáneas claramente positivas.

Asma intrínseca es aquella que no presenta las características de la anterior.

Pero sin desconocer la validez de esta división, se cree que a través de los años ha demostrado ser excesivamente sumaria, pues como en muchos otros terrenos de la biología o de la física, después de

una simplificación unificadora, los nuevos conocimientos obligan a sobrepasar éstas y poner de relieve las complejidades que se esconden detrás, por lo que se propone la siguiente clasificación:

#### ASMA BRONQUIAL.

INMUNOLOGICAS (basada en la clasificación de Gell y Coombs).

Forma I) INMEDIATAS O ATOPICAS.

A.- Mediadas por el IgE. Con bajo AMP-c

- a) Precedida por eccema
- b) Precedida por rinitis
- c) Irritativa-inflamatoria
- d) Monoetiológica

B.- Mediada por IgG citoflítica

C.- Bifásica (inmediata y tardía)

Por exceso de IgE

Por IgG

Por factor mastocítico leucocitario

Forma II) CITOTOXICA O AUTOINMUNE.

A.- Anticuerpos autoinmunes contra tejidos

B.- Anticuerpos autoinmunes contra beta-receptores

Forma III) POR COMPLEJOS INMUNES TIPO ARTHUS.

- A.- Alveolitis intersticial por alergenos exógenos (en ocasiones combinadas con las formas I y IV)
- B.- Asma de aparición diferida, mediada por complejos IgE o IgG

Forma IV) MEDIADAS POR CELULAS.

- A.- Precedidas por infecciones a repetición (sino-faríngeo-bronquiales)
- B.- Mixto en la forma I sin infecciones bacterianas.

NO INMUNOLOGICAS

1. PSICOGENETICAS.

PURAS (muy poco comunes)

SUPERPUESTAS A LAS FORMAS INMUNOLOGICAS (muy comunes)

2. POR ASPIRINA Y ANTIINFLAMATORIOS (probable falla en el mecanismo de las prostaglandinas)

PURAS (muy poco comunes)

MIXTAS (con las formas inmunológicas, mas frecuentes)

3. POR EL EJERCICIO, LA RISA Y EL SUEÑO (probablemente colinérgicas)

PURAS (poco frecuentes)

MIXTAS (muy frecuentes)

4. POR EXCITANTES EXTERNOS FRIO, GASES, OLORES FUERTES (excitación irritativa de los receptores bronquiales)  
PURAS (muy poco frecuentes)  
MIXTAS (muy frecuentes)
5. PREMENSTRUALES (de mecanismo desconocido)  
PURAS (poco frecuentes)  
MIXTAS (muy frecuentes)
6. CON AURAS PREASMTICAS (disrritmia cortical difusa en el E.E.G.)
7. EPIDEMICAS (factores meteorológicos con polutantes)
8. PRECIPITADA POR CIERTAS DROGAS (betabloqueadores)
9. DESENCADENADA POR VIRUS DEL ARBOL RESPIRATORIO

#### INMUNOLOGICAS:

En este grupo se colocan aquellos casos que de acuerdo con los conocimientos actuales, pueden considerarse razonablemente que tienen una base inmunológica en su mecanismo fisiopatológico. Con fines de ordenamiento didáctico se ha seguido la clasificación de los cuadros inmunológicos de Gell y Coombs.

## FORMA I.

Asma atópica. Este nombre es un retorno a la primitiva idea de Co- ca de la atopia o afección exclusiva del hombre, producida solamen- te por alergenios que penetran por las vías naturales del organismo, mediados por un anticuerpo peculiar que solo existe en el ser huma- no y con una carga hereditaria como factor predominante. Ahora se sabe que el Ac característico del atópico es la IgE y que esta in- munoglobulina es la responsable de la reacción atópica. Actualmen- te se puede sensibilizar a los animales a los alergenios clásicos, - pero con dificultad contrastando con la facilidad que puede hacerse con el grupo humano, quedando de relieve la influencia genética que en el atópico toma un lugar primordial en su afección. Hoy se -- señala como asma atópica aquella que se acompaña de una serie de - particularidades: intensa influencia de la predisposición heredita- ria, es producida por alergenios de muy débil poder antigénico, pre- sentes generalmente en cantidad ínfima en el medio ambiente del pa- ciente y que, por regla general, lo alcanza por vías naturales res- piratorias o digestivas, aparece en menores de 10 años en el 35% y en los mayores de esa edad en el 65%, y sola o en combinación con - otras formas mencionadas más adelante es la más común de asma bron- quial, especialmente en combinación con la forma IV con alergia de infección, representan el 95% de los pacientes que se ven en la clí

nica cotidiana. Además se añaden otros atributos: eosinofilia en sangre y esputos en alrededor del 60% de los casos, IgE elevada en sangre en el 75%, y bajo AMPc en la gran mayoría, tanto en tejido pulmonar como en los linfocitos. También es remarcable la gran influencia de los problemas psicógenos sobre el desencadenamiento de los síntomas asmáticos en esta categoría de pacientes. Dentro de la forma atópica se distinguen algunos rasgos diferenciales:

a.- Comienza como eccema húmedo en la lactancia, seguida luego por asma con desaparición o no del eccema, puede proseguir y transformarse en Prúrigo de Besnier por el rascado, especialmente en pliegues de codos y rodillas, con lesiones peribucales. Según Wiener se debería a que estos pacientes presentan el gen alérgico en forma homocigota y, por lo tanto, tienen antecedentes abundantes de carácter alérgico en ambas ramas familiares. Las características de esta forma de asma son: presentación precoz antes de los 2 años de edad e inclusive en la lactancia. Ausencia de factor desencadenante en el primer acceso de asma, presentación de los accesos en cualquier época del año y en cualquier lugar geográfico sin incidencia de los factores meteorológicos, psíquicos, etc. Respuesta favorable al tratamiento de desensibilización inmunoalérgica, hecho durante tiempo prolongado.

b.- Precedida de rinitis. Esta aparece generalmente después de -- los 2 años, pudiendo ocurrir también en la adolescencia, en la edad adulta o en la ancianidad. Después de varios meses o años de rinitis, aparecen accesos de asma, a veces desencadenados por el frío -- con una infección bronquial y otras espontáneamente. De acuerdo -- con Wiener, serían pacientes que tiene un sólo gen alérgico, son he terocigotas. Por eso tienen menor correlación de herencia alérgica y generalmente en una sola rama familiar. Las características son: rinitis continúa prácticamente anual. Accesos intermitentes de asma empeorando con los cambios de estación y caídas bruscas de tempe ratura. Ausencia de otras formas de alergia en piel. El tratamien to inmuno-alérgico produce remisión de los síntomas asmáticos des-- pués de unos meses o un par de años pero la rinitis es más rebelde y puede prolongarse mucho más tiempo.

c.- Forma irritativa-inflamatoria. Se ha observado en niños que - nunca habían presentado síntomas rino-traqueo-bronquiales, después de una virosis broncopulmonar, de una coqueluche, o de un sarampión, quedan con una tos seca, y a las pocas semanas, esa simple tos se - acompaña de sibilancias con accesos asmáticos francos. También se refieren casos documentados en la literatura donde soldados de la - la. Guerra Mundial que sufrieron los gases tóxicos quedaban luego - asmáticos. Se cree también que a esa forma corresponden los bien -

conocidos casos post-amigdalectomía. A todo este grupo se le ha de nominado irritativo-inflamatorio. En un principio se creía que no eran alérgicos, pero posteriormente se reconoció que la mayoría de estos pacientes transcurrido el tiempo padecían también de rinitis de tipo alérgico. Es por ello que actualmente se cree que son pacientes heterocigotos alérgicos semejantes al grupo b. Este asma irritativo-inflamatorio presenta algunas características: pocos antecedentes familiares y personales, accesos muy intensos en otoño y en primavera y más leves en el resto del año aunque casi continuos, aumentan más no se desencadenan con la risa, la tos y el ejercicio; muy sensibles a los olores fuertes, factores psicogénicos y cambios de temperatura, peor de noche, responden poco a los beta-estimulantes y necesitan con frecuencia corticoesteroides por largo tiempo. La desensibilización inmuno-específica mejora poco o necesita plazos mayores que en los casos anteriores.

d.- Asma monoetiológica. Los pacientes incluidos en este grupo -- son representantes típicos del "asma exógena" de la clasificación norteamericana con alérgenos externos fácilmente reconocidos e IgE específica para esos alérgenos. Presentan herencia alérgica familiar y antecedentes alérgicos personales variables, desde muy intensos hasta poco notables. Su particularidad reside en el hecho de que es producida por un solo alérgeno, cuya investigación se hace -



por la anamnesis con cierta facilidad y se corrobora en la enorme mayoría de los casos con las pruebas cutáneas y el RAST. Entre ellas está el asma polínica, (que por otra parte es típicamente atópica en la opinión de Coca), los asmáticos laborales (por polvos de harina de trigo, los textiles, los obreros de la madera, del papel, etc.), los provocados por alimento o por una droga. Estos casos, pues, se diferencian por algunas particularidades: no son influenciados por las estaciones del año o el cambio de la temperatura y muy poco por problemas emocionales. Pero la diferencia principal con las formas a.-, b.- y c.- reside en la evolución y en el tratamiento. Salvo el asma-polínico, los demás no requieren tratamiento desensibilizante y la desaparición total de los síntomas se produce apenas se aleja al paciente de su alérgeno (supresión de alimentos o medicamentos, cambio de trabajo, etc.).

#### FORMA I CON IgE.

Entre los pacientes asmáticos que aparentan pertenecer típicamente al grupo anterior, un grupo importante de los mismos (25%), tiene IgE baja, inclusive IgE específica medida por el RAST. También llama la atención que, mientras la mayoría de los niños asmáticos responden favorablemente al cromoglicato disódico, algunos no lo hacen. Experiencias recientes parecen demostrar que mientras suero de los

pacientes con IgE se transmite a la piel de ciertos monos produciendo una reacción pasiva a las 24 horas (que puede mantenerse por largo tiempo: un mes), algunos de estos pacientes con IgE baja y resistentes al cromoglicato, presentan una IgG que, en contra de lo conocido hasta ahora, es capaz de producir también transmisión pasiva en los monos; es decir, que tienen la capacidad de ser citofílicas para el mastocito como clásicamente se conocía en los cobayos. La diferencia de esta IgG citofílica con la IgE habitual es que sólo puede sensibilizar por corto tiempo (horas), lo que lo asemeja también al anticuerpo citofílico IgG del cobayo. Estas experiencias parecería que permiten diferenciar del conjunto de los pacientes asmáticos un grupo especial e inclusive, como observa Freedman predecir los casos que serán buenos reactivos del cromoglicato y los que no lo son. Se pone a consideración si no estarán comprendidos en este grupo especial los pacientes que no responden a la vacunación inmunodesensibilizante puesto que ella va dirigida a la formación de IgE protectora y a la disminución de IgE. Incluso en estos pacientes, la vacunación podría ser contraproducente y producir empeoramiento, lo que se comprobó a veces. El interés de estos hechos es pues obvio. Pero hasta ahora los casos descritos son muy pocos para tener una idea clara de su valor, lo cual es debido a las dificultades técnicas. El uso de pruebas "in vivo" o "in vitro" más sencillas, podrá dar próximamente, informaciones muy im-

portantes para el manejo clínico de esos asmáticos.

#### FORMA I BIFÁSICA:

En muchos pacientes con asma Tipo I indudable, por ejemplo en enfermos con asma polínica o por polvo de habitación y además con IgE -- elevada se observa que la inyección I.D. del alérgeno se traduce en la pápula inmediata tal como se esperaba. Pero luego, reaparece de 6 a 20 horas después. Paralelamente, la provocación experimental -- mediante nebulizaciones con el alérgeno produce un acceso inmediato y otro varias horas después, a veces mucho más importante que el -- primero. Este tipo de asma, al parecer producido en presencia de -- altas cantidades de IgE, responde generalmente bien a el cromogli-- cato en sus dos fases, bien a los beta-estimulantes en la etapa pre-- coz y a los corticoides en la etapa tardía. En otros pacientes la causa de los accesos bifásicos podría ser la presencia de IgE no ho-- mocitotrópica, formando complejos. Se hablará sobre esto más ade-- lante.

Ultimamente se investigó intensivamente una nueva causa del asma bi-- fásica. Se encontró que el mastocito sensibilizado, además de libe-- rar los mediadores químicos clásicos causantes de la contracción -- muscular lisa y de la dilatación de los precapilares así como el --

factor de atracción de eosinófilos, libera también en presencia del antígeno un FACTOR LEUCOTACTICO que puede dosarse en la sangre de los asmáticos minutos después del contacto con el alérgeno y cuya presencia se sigue detectando 24 ó 28 horas después de esa única -- provocación.

El factor leucotáctico atrae leucocitos y otros elementos a las paredes de los bronquios que de este modo presentan anatomopatológicamente el aspecto de la inflamación clásica no alérgica. Pero a su vez, esta inflamación, por la liberación de las enzimas leucocitarias, produce una contracción tardía de los bronquios, a veces de mayor envergadura que el acceso precoz, resistente a la acción del -- cromoglicato, con respuesta pobre a los beta-estimulantes. Últimamente se ha mencionado la posibilidad de anular la reacción tardía de estos pacientes con el uso de antihistamínicos  $H_1$  y  $H_2$  simultáneamente.

FORMA II  
Citotóxica o Autoinmune:

La observación de un grupo de asmáticos cuyos síntomas suelen empezar en la edad adulta o ya en la ancianidad; que tienen como características ser progresivas y rebeldes a toda terapéutica (Jiménez Díaz) hizo sospechar que hubiera factores autoinmunes condicionando este cuadro. Hace muchos años Mendez en Brasil, investigó la posibilidad de que existieran autoanticuerpos contra factores específicos en el esputo del asmático, sin llegar a conclusiones precisas. Por esa misma época, Quintero Fossas afirmó haber encontrado en una serie de asmáticos irreductibles con sinusitis concomitantes, autoanticuerpos contra la mucosa sinusal. Tampoco este trabajo tuvo corroboración posterior. Con el tiempo hubo otras tentativas buscando anticuerpos antipulmón. Recientemente Turner, Warwick y Aslan hallaron mediante inmunofluorescencia que en un grupo de asmáticos no extrínsecos, el 21% presentaba anticuerpos contra la musculatura lisa, lo que se podía demostrar claramente en cortes de estómago de rata (interespecies). Posteriormente Oehling y colaboradores obtuvieron los mismos resultados en el 19% de los casos. También hallaron estos anticuerpos en el 25% de las bronquitis crónicas. Los títulos para la reacción de inmunofluorescencia eran más altos cuanto más corticoides dependiente era el enfermo asmático. Por otro lado, y hace muy poco tiempo, C.M. Frazer y colaboradores encontraron autoanticuerpos contra los receptores

betaadrenérgicos en dos asmáticos y en uno con rinitis. La incubación de los sueros de estos enfermos en concentraciones diversas con membranas celulares de diferentes especies animales, demuestra que en éstas se produjo una disminución importante de los beta-receptores cuando se les estudió con un beta-bloqueante marcado con tritio. Esa disminución es proporcional a la dilución de los sueros. En cambio estos anticuerpos no tienen acción contra los beta-receptores cardíacos. Si este trabajo recibe confirmación, se abre un amplísimo campo al entendimiento de la fisiopatología del asma.

FORMA III  
Por complejos Ag-Ac

A) Alveolitis intersticial por alergen<sup>os</sup> exógen<sup>os</sup>

Esta forma conocida desde hace tiempo, sólo pudo estudiarse correctamente, cuando Pepys demostró ciertos fenómenos inmunológicos característicos en esta afección. Estos pacientes se caracterizan clínicamente por manifestar en presencia del alergen<sup>o</sup>, un cuadro de disnea con sibilancias escasas, rales húmedos y estertores, fiebre, decaimiento general y leucocitosis. En el examen radiológico se observa un aspecto algodonado, especialmente hacia los vértices. Todos estos síntomas remiten una vez alejado al enfermo de su alergen<sup>o</sup> específico. Pero si ello tarda demasiado, el proceso se hace crónico, la disnea es permanente, generalmente sin sibilancias y, radiológicamente se observan bandas de esclerosis, especialmente en los vértices, que, al entrecruzarse dejan un aspecto de panal de abejas. La espirograffa indica insuficiencia respiratoria de tipo restrictivo. Como se ve, estos enfermos tienen un problema de su aparato respiratorio que no es obstructivo propiamente dicho, con alteraciones importantes y lesiones radiológicas. No se parece, por lo tanto, a ninguna de las otras formas de asma descritas hasta ahora ni a las que se describen más adelante y no responden a la definición de asma bronquial dada al principio. Probablemente, con el tiempo esta forma será separada de los cuadros de asma y colocada junto al

resto de las alveolitis intersticiales (neumoconiosis, silicosis, - T.B.C., etc.). Pero de todos modos se trata de una enfermedad inmunológica. Pepys demostró en estos pacientes que al hacer la prueba I.D. con el alérgeno sospechado, la pápula no se presentaba de inmediato, sino varias horas después, recordando a la pápula de la reacción de Arthus y la biopsia mostraba infiltración de neutrófilos y eosinófilos. Si estos pacientes son nebulizados con el antígeno, la fatiga se presenta de 8 a 12 horas después, a veces con fiebre y malestar general. Por otro lado, el suero de estos enfermos, puesto en presencia del alérgeno en placas de Outcherlony, mostró bandas típicas de precipitación de Ag-Ac. También se demostró la desviación del Complemento. De esta forma se llegó a la conclusión que esos pacientes presentaban una alveolitis intersticial producida por el mecanismo Tipo III o sea por complejos Ag-Ac. Sin embargo, en las necropsias, rara vez se observan lesiones de vasculitis aunque a veces se vio deposición de inmunoglobulinas y de complemento en los pequeños vasos mediante inmunofluorescencia. Por otra parte, se observan a menudo infiltrados linfocíticos o lesiones granulomatosas más ligadas al Tipo IV de la Inmunidad Celular. Por otro lado, se observó en muchos pacientes con alveolitis que la prueba I.D. produce una pápula inmediata a los 20 minutos, luego desaparece reapareciendo varias horas después. La provocación en estos mismos pacientes con el antígeno por nebulización, produce un acceso inmediato de asma que -



cede luego para reaparecer varias horas después (reacción dual). Es por ello que actualmente se admite como lo hace Oheling que si bien esta alveolitis es producida primordialmente por complejos inmunes - interviene también a menudo un mecanismo de Tipo I y probablemente - también de Tipo IV. En cuanto a los alérgenos responsables en un -- primer momento se atribuyó a ciertos hongos que eran respirados por el paciente en cantidades considerables, muy por encima de las con-- centraciones del polen, polvo de habitación y epitelios de los autén-- ticos alérgicos. Pero pronto se vio que no eran solamente hongos -- (Thermoactinomyces V.M. Phaeni, Aspergillius, Penicillium, Alterna-- rias, etc.), sino también otros materiales biológicos como las deyec-- ciones de palomas y otras aves, el polvo de hipófisis de uso en la - diabetes insípida. La resina del arco en un violinista, etc. Y úl-- timamente, también se estudiaron casos de alveolitis producidas en - obreros de la industria por sales de platino, níquel, alfa metil-dopa, diisocianato de tolueno, etc., respirados en su lugar de trabajo. De modo que el cuadro de la alveolitis intersticial para alérgenos ex-- ternos reducido al principio al estudio del PULMON DEL GRANJERO y su antígeno específico el Thermoactynomices, actualmente se amplió ex-- traordinariamente. De todas maneras, no debe olvidarse que en el -- conjunto de las disneas crónicas es sólo un pequeño porcentaje de ca-- sos excepcionales.

B) Complejo Ag-Ac en pacientes asmáticos. Asma mediata.

Al hablar de la Forma I se refiere a numerosos casos de enfermos asmáticos que presentaban asma dual (inmediata y mediata) o asma diferenciada solamente, después de la provocación con alérgenos típicos (polen, polvo habitacional, dermatofagoides, etc.) de los asmáticos exógenos de la clasificación americana. En ese capítulo se hace notar que puede haber varias explicaciones para ese hecho, como ser un exceso de IgG. Otra explicación sería la presencia de complejos Ag-Ac circulantes o sea IgG o IgM. Los datos son hasta ahora escasos y a veces contradictorios. Algunos autores encontraron complejos circulantes en los asmáticos, mientras que otros obtuvieron resultados negativos. Por lo tanto, aunque en algunas biopsias y necropsias se encontraron depósitos de IgG e IgM con complemento en los pequeños bronquios mediante inmunofluorescencia se necesitan datos completos antes de poder decidir acerca de esta forma de asma bronquial.

TIPO IV  
Mediadas por células

A) Frecuentemente se presenta a la consulta un niño con las siguientes características: entre la lactancia y los 3 o 4 años presenta cuadros a repetición del bronquitis con hiprepirexia en otoño e invierno. Durante el curso de uno de esos cuadros infecciosos se agrega disnea intensa y se auscultan sibilancias bilaterales. Si es un lactante, el pediatra lo califica de bronquiolitis, si es mayorcito, de bronquitis aguda. En este caso se le administra antibióticos y en pocas horas, todo pasa. Algunas semanas después repite el cuadro de bronquitis, disnea con sibilancias y temperatura. Nueva administración de antibióticos y remisión. Poco después de algunos episodios similares, el niño se despierta de improviso de madrugada con fatiga pero sin fiebre y a veces sin bronquitis catarral. El proceso puede seguir durante muchos años en la misma forma que, con el cuadro en pleno, se encuentra en un niño con pocos antecedentes familiares o personales de alergia, que tiene acceso solamente en otoño-invierno, con o sin fiebre y generalmente rinitis mucopurulenta, bronquitis con tos y expectoración mucosa o mucopurulenta en los intervalos de los accesos. El estudio radiográfico revela a menudo una sinusopatía importante, especialmente en los senos maxilares, mientras que en el tórax se encuentra solamente un aumento de la trama broncopulmonar, algo más --

acentuada que en el resto de los niños asmáticos. La mejoría de los accesos, a menudo no es completa si no se agrega simultáneamente antibióticos y es frecuente la caída en mal asmático, especialmente en otoño. El tratamiento con autovacunas sinofaringo-bronquiales y con vacunas "sotck" simultáneamente, con maniobras de Proetz, y antibióticos suele hacer remitir los síntomas de estos pacientes en forma satisfactoria en dos o tres años.

B) En un grupo importante de pacientes asmáticos Tipo I, al hacerle las testificaciones se encuentran reacciones positivas a las 48 horas a bacterias catarrales o a intestinales o a ambas a la vez y también *Cándida*, estos enfermos no suelen tener sinusitis, infección del árbol respiratorio a repetición y no mejoran totalmente en verano aunque empeoran en otoño. A este grupo se le considera como alergia mixta a inhalantes hongos y bacterias. En un trabajo hecho en equipo por varios alergistas argentinos encabezados por el Dr. Herrai Ballesteros se llegó a la conclusión que el asma por alérgenos exógenos representa el 20% del total (al menos en la ciudad de Buenos Aires), el asma bacteriana con bronquitis y sino-faringitis, el 32% y la forma mixta por inhalantes hongos y bacterias, el 46%. Cueva en México, llega a una conclusión semejante. De manera que la forma I por sí sola o asociada a la bacteriana, constituye en esa estadística el 96% del total de los asmáticos y son por lo tanto, los

pacientes predominantes en toda consulta previa u hospitalaria. Junto con el asma por infección bacteriana, representan el 98% de los casos. El porcentaje restante, una ínfima minoría está constituido por las alveolitis intersticiales por alergenos extrínsecos y por algunas formas no inmunológicas que se detallan en el capítulo siguiente.

El problema doctrinario es intentar clasificar este tipo de asma, -- puesto que aún se discute si existe el asma por sensibilización bacteriana. En efecto, los alergistas americanos y escandinavos niegan la existencia de un asma bacteriano, así como la eficacia del tratamiento inmunodesensibilizante. En cambio en la Argentina, España, -- Francia y otros países se la acepta ampliamente y la aplicación simultánea de vacunas de inhalantes, hongos y gérmenes bacterianos, es un hecho corriente. ¿Son realmente específicas estas vacunas bacterianas? Además de la opinión a menudo subjetiva de los alergistas que emplean estas vacunas y que consideran que hay una mejoría clínica -- de sus pacientes corroborada por estudios realizados en Centros -- Alergológicos importantes, existen también dos hechos que pueden -- orientar a ese respecto.

1. Todos los especialistas que usan las vacunas bacterianas observan a menudo que pacientes que recibieron una dosis excesiva (dosis

desencadenante) presentan una exacerbación de sus síntomas nasales y bronquiales, a veces muy intensas y en ocasiones peligrosas. Es característico de esta exacerbación que se presenta entre las 22 y 18 horas de la aplicación de vacunas por vía S.C. Aplicando placebos, no se reproduce esa exacerbación.

2. Jorge Bacigaluppi y col. combinó las pruebas intradérmicas a bacterias con la prueba de provocación mediante dosis altas de esas mismas bacterias. Tomando el grupo de asmáticos positivos a ambas pruebas, pudo demostrar en forma muy clara que se puede obtener MIF positivo con los leucocitos de esos pacientes, en presencia de la bacteria específica. En cambio, eran negativas en todos los casos testigos. Aunque es verdad que los Linfocitos B pueden liberar en ocasiones, productos con propiedades similares al MIF, éste en general, se produce por los Linfocitos T. Por lo tanto, la presencia simultánea en los mismos pacientes asmáticos de prueba intradérmica positivas a las 48 horas y el MIF positivo al mismo antígeno bacteriano, autoriza a considerar que estos casos de asma son mediados por el Linfocito T, o sea del grupo IV, solos o combinados con el grupo I. ¿Cómo puede ser que una sensibilización Tipo IV provoque los síntomas de la rinitis y el asma, con contracción del músculo liso, edema de las mucosas e hipersecreción mucosa? Podría explicarse de varias maneras. La más sencilla es recurrir a los traba-

jos de Girar y Cuevas que encontraron que los Linfocitos T pueden -- producir un factor de degranulación de los mastocitos B.D.F. (Baso-- phil Degranulation Factor) con liberación de histamina y SRL-a.

## NO INMUNOLOGICAS:

En esta segunda parte de la clasificación, se han colocado las formas de asma en las que no parece existir un mecanismo fisiopatológico de tipo inmunológico. Sin embargo, se debe hacer notar que todas ellas, por lo menos en parte, se observan en pacientes que presentan asma Tipo I al Tipo IV. Por ello, quizá sería mejor llamarla: asma probablemente no inmunológica o factores no inmunológicos capaces de desencadenar accesos asmáticos en enfermos con asma inmunológica.

### 1. Psicogénicos:

La importancia de los factores psicogénicos es ampliamente conocida y fuera de discusión como productores de accesos, ya sea por simples paroxismos de cólera, temor, excitación preescolar, celos a los hermanos, etc., o bien por problemas más profundos del inconsciente. El aspecto más importante de esta patogenia y que ha generado largas y repetidas discusiones, es saber si constituyen una etiología "per se" como consideran muchos clínicos, y pediatras, o son factores desencadenantes en pacientes ya condicionados a su enfermedad. Gran mayoría de los enfermos presentan:



a) antecedentes alérgicos familiares o personales. Es difícil concebir porqué un niño tiene asma por causas psicológicas y tuvieron también la misma enfermedad sus padres y abuelos, aún en los casos de no convivencia en el mismo hogar. Por otra parte, si el asma fuera un llanto reprimido o algo semejante, es difícil explicar sus relaciones con el eccema y la urticaria que coexiste a menudo en el mismo paciente.

b) Un porcentaje importante de los asmáticos tiene eosinofilia en la sangre y en el esputo (bastante altas), la IgE suele estar alta y el AMP-c suele estar bajo. Se sabe, al menos por ahora, de qué manera los factores psíquicos pueden influir en esos parámetros.

c) La mayoría de los pacientes empeora en otoño y primavera. Es fácil explicar esto en el otoño, atribuyéndole al comienzo de las clases, la finalización de la vacaciones, etc. Pero es más difícil explicar las recaídas en primavera.

d) Estudios efectuados en Argentina demuestran que en Buenos Aires, en ciertos días claves, una gran cantidad de asmáticos presentan accesos simultáneamente, al parecer ligados a factores de temperatura ambiental.

e) Muy pocas veces se puede detener un acceso asmático intenso con

diazepóxidos u otros sedantes similares y, por el contrario, su uso excesivo es peligroso para el paciente. En cambio la mayoría de los accesos ceden casi instantáneamente con dosis adecuadas de corticoides parenterales, pese a que no son sedantes, sino que por el contrario, pueden alcanzar a producir excitación o aún psicosis. Actualmente parece comprobado que los corticoides actúan por transformación de los receptores alfa-adrenérgicos de los bronquios, en beta-adrenérgicos.

Por ello se cree que, siendo el asmático un sujeto con gran irritabilidad de su sistema bronquial, el factor psicogénico es un irritante más capaz de desencadenar accesos en niños condicionados genéticamente.

Sin embargo, no se tiene seguridad absoluta que en ciertos pacientes con IgE baja, sin eosinofilia y sin relación estacional, pocos antecedentes alérgicos, su asma pudiera ser de origen psicogénico en forma predominante; por lo cual se coloca a la psicogénesis entre las formas posibles de causas no inmunológicas pero haciendo la salvedad, de que en la mayoría de los casos sólo actúa como desencadenante.

2. Por aspirina y antiinflamatorios. Por aditivos, colorantes de alimentos.

Hace muchos años Cooke llamó la atención sobre una triada característica en ciertos asmáticos, especialmente en mujeres, en adultos y en ancianos: sinusopatía maxilar doble productiva, poliposis nasal y de encadenamiento de accesos de asma grave, a veces mortales, por ingestión de aspirina. A través del tiempo se pudo profundizar el cuadro comprobándose:

a) Ese empeoramiento asmático, no sólo era producido por la aspirina, sino también por otros productos antiinflamatorios como la indometacina, el diclofenat, el napoxan, el mefenámico, el paracetamol, etc., e inclusive por aditivos colorantes de los alimentos (especialmente la tartrazina).

b) Había numerosos casos de reacción asmática a estos productos, especialmente a la aspirina, sin presencia de sinusopatía ni pólipos nasales.

c) Podía presentarse también en los niños. Ya Cooke negó que esta reacción a la aspirina fuera de origen alérgico. El hecho de que en el mismo paciente pueda obtenerse la reacción asmática con una amplia variedad de productos químicamente diferentes, parece confirmarlo.

Es por eso que se investigaron otras causas no alérgicas y hubo, en

tal sentido, hallazgos importantes en los últimos años que parecerían señalar que estos pacientes tienen un trastorno en el metabolismo de las Prostaglandinas (¿congénito? ¿adquirido?) de tal manera -- que, en presencia de los antiinflamatorios o los colorantes, se acumulan PGF-2 alfa con espasmo bronquial, lo más interesante de ese trabajo es que el trastorno enzimático del metabolismo de las PG sigue una vía paralela a la acción de las mismas en el asma del enfermo: - primero las aspirinas, segunda la indometacina, tercero los mefenámicos, cuarto el paracetamol, etc. Estos resultados deberían ser corroborados antes de ser aceptados definitivamente.

3. Por excitantes externos, frío, gases, olores fuertes.

Es sabido que los asmáticos presentan una irritabilidad exacerbada de su árbol respiratorio. Desde los trabajos de Tiffenueau hacia 1965, se sabe que el umbral de excitación a variados agentes químicos (acetilcolina, metilcolina, histamina, ácido cítrico, etc) administrados en nebulizaciones a concentraciones crecientes es bajo en los asmáticos y esa disminución está proporcionada a la frecuencia y seriedad de los accesos que presentan. Del mismo modo se constató con frecuencia, la aparición y recrudecimiento de los accesos al pasar de un ambiente cálido a uno frío e, igualmente, cuando la temperatura media de la estación cae más de 3° de lo que corresponde a

ese momento. Los gases y olores fuertes, son también característicos en ese sentido, en especial los tóxicos empleados contra los insectos, tanto domésticos como en la agricultura. Un olor que frecuentemente produce accesos asmáticos en sujetos predispuestos (rinitis alérgica) o exacerbadión en sujetos asmáticos, es el olor de la pintura sintética. Por ello es aconsejable que esas personas dejen su casa una semana, cuando procedan a pintarla.

#### 4. Premenstruales.

De todas las variedades de asma, esta es una de las más curiosas y difíciles de entender. Desde hace mucho tiempo, las mismas pacientes habían advertido a sus médicos sobre la aparición o el recrudecimiento, no sólo de sus síntomas asmáticos, sino también de urticaria, eccema, jaquecas, etc., con relación a los periodos menstruales.

Zondek y Bemberg practicaron pruebas a un grupo de estas mujeres con estrógenos, con progesterona y con hormonas hipofisiarias, así como a hombres en un periodo supuestamente climatérico con testosterona. Comunicaron un alto grado de reacciones positivas. Además todos los pacientes mejoraban notoriamente de sus síntomas, con una especie de vacunación a dosis progresivas de estas hormonas. Como todos los alergistas tienen pacientes con síntomas relacionados con los periodos menstruales, esta comunicación despertó un interés enorme y ese sistema

diagnóstico y terapéutico se difundió rápidamente. Sin embargo, surgieron dificultades. Otros autores han realizado pruebas con las mismas hormonas que Zondek y además con varios aceites comestibles, a un grupo numeroso de niñas prepúberes, mujeres con sus menarcas, y otras en la menopausia y a un grupo más reducido de hombres de distintas edades y comprobaron con sorpresa que se producían reacciones positivas inmediatas, a las 48 horas y a los 30-60 y 90 días (reacciones clínicas), en la misma proporción porcentual con los aceites comestibles que con las hormonas en vehículos oleosos. En cambio, todas las intradermoreacciones hechas con hormonas solubles en agua, resultaron negativas. Por otro lado las reacciones positivas se presentaron en la misma proporción en los tres grupos femeninos así como en los hombres. Llegando de este modo a la conclusión de que las reacciones intradérmicas positivas son inespecíficas y se deben a los aceites, no teniendo relación causal alguna con las hormonas como lo supone Zondek. Como la enorme mayoría de las asmas, relacionadas con el período menstrual, se producían en los días previos al mismo (premenstruales), independientemente de la reacción intradérmica, positiva o no, se pensó que el problema debía ser por sensibilidad a la progesterona. Sin embargo, se encontró que este fenómeno ocurre también en mujeres con ciclo anovulatorio. De tal manera, actualmente sólo

se puede decir que el mecanismo etiopatogénico del asma premenstrual y de las demás alergias premenstruales, es totalmente desconocido.

Llama en cambio la atención, la relativa facilidad con que puede controlarse este cuadro, en un número importante de casos (70%). Para ello se utilizan tres métodos: a) suero sanguíneo extraído durante el periodo menstrual y aplicado diariamente a la paciente en dosis pequeñas por vía intradérmica. b) Mediante la medicación con ovulotáticos. Este tratamiento es transitorio. c) Aplicando una emulsión de progesterona en varios aceites comestibles dos veces por semana por vía intramuscular, en dosis crecientes desde 5 microgramos hasta 20 microgramos manteniendo esta última dosis durante seis meses. En este lapso se comprueba en los casos favorables que las asmas que -- aparecen exclusivamente en el premenstruo pueden mejorar totalmente, en las pacientes con asma diaria, desaparecen estas exacerbaciones y siguen los accesos habituales del resto del mes. No sobrepasando -- las dosis indicadas, no se comprueban trastornos del ciclo. Se ha pensado que este método actúa, no por desensibilización inmunológica, sino por una acción fisiológica a nivel del hipotálamo.

5. Por ejercicio, por la risa y por el sueño.

Desde hace muchos años los clínicos habían advertido que un grupo nu

meroso de niños presentaban discreta disnea con sibilancias, después de hacer ejercicios físicos con cierta intensidad. Podría ser un -- síntoma aislado o más frecuentemente estar asociado a un cuadro asmá tico habitual. El descubrimiento de que el cromglicato de sodio --- (CGDS) podría inhibir estas manifestaciones reabrió el interés cien- tífico sobre este problema. Puesto que esta droga protege la membra na del mastocito evitando la liberación de mediadores, todo parece-- ría indicar que la causa del asma por ejercicio, podría ser la degra nulación mastocitaria. Sin embargo, numerosas experiencias recien-- tes no dilucidaron el problema. Algunos autores, creen hallar incre- mento de la histamina, otros atribuyen el fenómeno a la acetilcolina, algunos se refieren a alteraciones de los vasos sanguíneos o de la temperatura de las mucosas o del ejercicio violento; y así Chand- ler y col. piensan que está alterado el intercambio calórico a nivel de la mucosa respiratoria. Es oportuno hacer notar aquí como un de- talle muy importante, que el acceso de asma bronquial se produce con un retardo de varios minutos después de realizado el ejercicio, inclu so hasta media hora después. Es difícil concebir, como puede demo-- rar tanto en degranularse un mastocito o en liberarse histamina o -- acetil-colina. Más lógico sería atribuir este fenómeno a un trastor no de la regulación vaso-neuro-vegetativa respiratoria.

También se sabe hace mucho que la mayoría de los enfermos asmáticos tienen sus accesos únicamente en la cama y en la madrugada, o al me



nos empeoran durante este periodo. No es solamente la posición decúbito horizontal la responsable, porque el acostarse durante la siesta no produce efecto tan marcado. Por lo cual es muy probable que se trate también de una alteración de la regulación respiratoria vinculada con los ciclos circadianos, pero, se sabe muy poco al respecto.

También existe un grupo de enfermos cuyos accesos aparecen cuando ocurren exageradamente. Ello ocurre en especial en el grupo irritativo inflamatorio. Herxheimer sostiene que se debe a la hiperventilación y, si se hace respirar al enfermo en un aparato de circuito cerrado su propio aire evitando la pérdida de anhídrido carbónico, se evita el acceso.

c) Con auras preasmáticas.

Algunos autores creyeron encontrar alteraciones del E.E.G. en la mayoría de los niños con asma o con eccema atópico. A medida que se conocieron mejor las pequeñas diferencias individuales fisiológicas del E.E.G. del infante, estos trabajos cayeron en descrédito y se olvidaron. Sin embargo, el interrogatorio cuidadoso de los padres de niños asmáticos permite delimitar un pequeño grupo en el que se pudieron hallar cambios de carácter, retraimiento, llanto, agresividad hacia los hermanos, etc., seguidos a las 24 o 48 horas por un acceso

intenso de asma. Esos accesos duran varias horas y pasan casi súbitamente en ocasiones acompañados de poliuria. Durante semanas o meses el niño continúa sin la menor manifestación de rinitis o asma -- hasta que repentinamente aparece otro acceso, precedido igualmente -- por los cambios de carácter mencionados. El estudio electroencefalográfico de estos enfermos, demuestra en algunos de ellos pero no en todos, trastornos focales o generalizados de hiperexcitabilidad cortical con disrritmia. El tratamiento con hidantoinatos como medicación única, consigue espaciar notablemente los accesos, los que a veces desaparecen.

#### 7. Asma epidemiológica.

Se registraron en sitios bien determinados, brotes de asma epidémica entre la población. En Africa y en Brasil, en aldeas donde había -- factorías dedicadas al procesamiento de semillas de ricino, estas -- eran peladas por la maquinaria y la cáscara arrojada a la atmósfera por los aspiradores. Pero en ciertos días de condiciones meteorológicas especiales, estos desechos quedaban a la altura del suelo y el 80% de los pobladores de esas aldeas tuvieron rinitis, asma y algunos murieron de mal asmático. Las pruebas cutáneas y por P-K demostraron reacciones sumamente intensas. Por lo tanto se trata del típico asma Tipo I en una situación especial en que la gran acumulación de antígenos alérgicos sensibilizan a la mayoría de la pobla-

ción, venciendo las barreras genéticas, o sea sin tener en cuenta si eran individuos genéticamente atópicos o no. Posiblemente la misma causa originó la epidemia descrita por Frugoni y Ancona entre un grupo de estibadores en un puerto de Italia que presentaron asma simultáneamente demostrándose que era producida por ácaros que parasitaban los granos que descargaban en ese momento.

Por otra parte, en algunas ciudades grandes (Tacoma, New Orleans, Tokio, Yokohama) se registró también el fenómeno de asma colectiva ocurrido durante algunos días entre una parte importante de la población. En estos casos, los estudios efectuados encontraron a veces eosinofilia sanguínea o antecedentes familiares y personales de alergia en esos pacientes. No pudieron incriminar concretamente a un factor alérgico determinado (polen, hongos, aerógenos, etc.) y parecen más bien debidos a las condiciones meteorológicas tales que permiten a los contaminantes aéreos (smog) habituales en estas ciudades, bajar inesperadamente hasta la altura de pocos centímetros del suelo, produciendo intensos trastornos respiratorios por irritación bronquial, muy semejante al asma verdadero.

#### 8. Desencadenado por virus del árbol respiratorio.

Al igual que los neumólogos y alergistas en general, se ha observado

que muchos pacientes desencadenaban sus accesos o los empeoraban cuando padecían afecciones rino-bronquiales agudas. En principio se creía que eran producidas por infecciones catarrales bacterianas a causa de una sensibilización bacteriana. Pero en 1960, el Grupo de Mathov hizo un estudio en la ciudad de Buenos Aires llegando a la conclusión que durante las epidemias catarrales bacterianas que ocurren generalmente en julio-agosto, no se incrementaban los accesos asmáticos en la población. Ese incremento ocurría en abril-mayo. Como en esta época generalmente se considera que hay recrudecimiento de los cuadros virales, concluyeron lo siguiente: las infecciones bacterianas con anginas pultáceas y altas temperaturas que ceden fácilmente con la administración de antibióticos, difícilmente provocan el desencadenamiento del asma en los niños mayores y en los adultos. Atribuyendo este hecho a que la hiperpirexia actúa como un alarmógeno, produciendo el "stress" de Selye y, por lo tanto, contrarresta por esta vía el espasmo bronquial y la inflamación mucosa, evitando el asma. En cambio en otoño se producen pequeñas infecciones virales que alteran también la mucosa endobronquial, pero, al no producir fiebre o al ser ésta muy escasa, no es alarmógena y el umbral de excitabilidad baja, apareciendo el acceso asmático. Ya en los últimos años se encontró, que en grupos de asmáticos aumentaban las infecciones virósicas. Estaban aumentadas en forma paralela al aumento de accesos asmáticos, que no ocurre con las infecciones bacterianas. A

su vez, Minor entre 15 casos con infección respiratoria por Influenza A<sub>2</sub> Hong-Kong, 14 tuvieron accesos de asma, mientras que McIntosh encuentra que los episodios asmáticos en un grupo de niños estudiados por él, estuvieron vinculados al virus sincicial respiratorio y al parainfluenza Tipo 2, pero, en contraposición a Minor no encontró relación con el Influenza A<sub>2</sub> Hong-Kong. También Empey encontró evidente acción virósica sobre el asma y cree que es debida a un estímulo de los receptores de irritación de las vías aéreas que pueden ser bloqueados con atropina. Sin embargo, después de haberla empleado a menudo, se piensa que la atropina influye muy poco en la tos y en la fatiga de estos pequeños: por su parte Szentivanyi y otros creen que la acción es por bloqueo de los beta-receptores. Ahora se dispone de técnicas precisas para medir el número de receptores beta en las células y los tejidos y pronto podrá ser comprobada la validez de esa opinión.

#### 9. Asma precipitada por ciertas drogas.

Desde hace años, se sabe que la medicación con beta-bloqueantes del tipo de los derivados del propanolol, del tipo de los usados habitualmente en cardiología, pueden producir, en ocasiones, accesos de asma en individuos que solo tenían hasta ese momento, rinitis alérgica. Pero es más frecuente observar el desencadenamiento de los acce

sos en pacientes que son asmáticos habituales Tipo I, Tipo IV o de Tipos mixtos.

Desde los trabajos de Szentivanyi esas reacciones se explican fácilmente, considerando que el bloqueo de los beta-receptores es un momento decisivo en la aparición de los accesos asmáticos. Por otro lado, se introdujo en farmacología recientemente la cimetidina, un bloqueador de los receptores  $H_2$  en el estómago, destinado al tratamiento de las hiperclorhidrias de origen histamínico. Estudios posteriores demostraron que también en los mastocitos hay receptores  $H_2$ . Cuando se libera histamina endógena, esta histamina se une a los receptores  $H_2$  inhibiendo parcialmente la liberación de mediadores del mastocito, inclusive la histamina misma. De modo que se trataría de un mecanismo de liberación homeostático destinado a evitar que, en presencia de un alérgeno, los mastocitos sensibilizados liberen mediadores en cantidades excesivas o por periodos limitados. Por lo tanto, si un paciente alérgico está tomando dosis importantes de Cimetidina por su problema gástrico y entra en contacto con pequeñas cantidades de alérgenos que habitualmente no le producen síntoma alguno, es posible teóricamente que el bloqueo de los receptores  $H_2$  en el mastocito, aumente lo suficiente la liberación de histamina, llegando a provocar un acceso asmático post-drogas.

Hasta ahora no se publicaron comunicaciones al respecto y, por el --  
contrario, algunos autores creen encontrar acción terapéutica favorable  
ble sobre la urticaria y el asma.

#### IV. HIPOTESIS

Basados en el urodiagnóstico el cual es un procedimiento inmunológico en el que se utiliza como antígeno sustancias presentes en la orina de los pacientes, las cuales reaccionan en forma positiva en las pruebas de fijación de superficie en donde es posible reconocer la simultánea presencia de antígenos y sus correspondientes anticuerpos en pacientes que sufren infecciones por ciertas bacterias (*N. gonorrhoeae*, sífilis, protozoarios como *E. Histolytica*, *Toxoplasma gondii*, padecimientos mentales como esquizofrenia y epilepsia, anomalías genéticas como síndrome de Down).

De la orina de estos pacientes se aislaron sustancias de propiedades antigénicas específicas para estos padecimientos, siendo de particular interés que de la orina de cancerosos se obtuvieron antígenos para cada tipo de cancer. Pruebas practicadas con antígenos urinarios han permitido conocer más de 4 tipos de alergias en más de 250 casos estudiados, con el siguiente método:

Fijación en superficie para el urodiagnóstico:

Los antígenos urinarios pueden revelarse, sea directamente de la orina o por tratamiento de ésta, según se indica a continuación: a un -



mínimo de 500 ml. de orina se agregan cuatro volúmenes de alcohol -- etílico que, al cabo de 24-48 horas darán origen a un precipitado -- que pueda concentrarse por centrifugación después de haber decantado el sobrenadante alcohólico. El sedimento puede ser tratado con un -- pequeño volúmen de solución salina, obteniendo de esta manera un pro-- ducto adecuado para la prueba.

Sobre una lámina de vidrio se preparan mezclas del suero problema y de un suero positivo y otro negativo, con el antígeno urinario que -- se desee investigar. Las mezclas se diluyen agregando pequeñas por-- ciones de solución salina, las que se aplican sobre el papel LKB -- Schleicher & Schull No. 2043, Whatman No. 1 y 40, y papel de electro-- foresis.

El papel conteniendo las series de diluciones de las mezclas se some-- te a tinción con una solución a 0.2% y azul de bromofenol durante -- uno a tres minutos, tratándose en seguida con alcohol etílico al 50% conteniendo 10% de ácido acético, y colocando el papel sobre una lá-- mina de vidrio se somete a lavado bajo el chorro de agua de la llave.

La serie conteniendo el control negativo deberá borrarse, en tanto -- que, el control positivo quedará intensamente teñido, y por lo que -- ocurra en la prueba problema se juzgará por contraste con los contro--

les. La figura adjunta da idea de lo que se observa mediante la aplicación de la prueba de fijación en superficie. (Fig. 2).

La prueba puede practicarse empleando muestras de un suero conocido con un doble de volumen de orina problema, lo que facilita el reconocimiento del antígeno circulante.

Por lo tanto, una vez demostrada la presencia del antígeno en orina, es posible utilizar éste en forma de vacuna hiposensibilizante de un modo idéntico al empleo de alergenos como el polen, hongos, polvo, etc., teniendo la ventaja de que el antígeno sería específico como desencadenante de la reacción alérgica, por lo que una vez lograda la desensibilización a una dosis óptima que llamaremos neutralizante, el paciente deberá dejar de presentar la sintomatología ocasionada por su respuesta atópica, es decir se habrá desensibilizado como hemos dicho anteriormente, en la misma forma como actúan las vacunas convencionales, a base de alergenos ambientales, solo que de manera mucho más específica, ya que el antígeno es obtenido de la orina del mismo paciente al que se le aplicará.

A continuación, explicaremos el método para la obtención de este antígeno y su modo de aplicación.

## V. MATERIAL Y METODO

a) Procedimiento para la obtención del Antígeno.

## MATERIAL:

1. Un litro de orina del paciente la cual puede ser recolectada en -  
24 horas.
2. Alcohol puro de 96°
3. Formaldehído al 1%
4. Fenol al 0.5%
5. Solución Salina Estéril al 0.9%
6. Tubos de Ensayo
7. Pipetas
8. Centrífuga

## METODO:

Se emplea un litro de orina del paciente a la que se le ha agregado previamente  $\frac{1}{2}$  de litro de alcohol de 96° como preservador, al que se le añaden 3 volúmenes de alcohol puro de 96° (3 lts.), con lo que se obtiene inmediatamente un precipitado turbio el cual se deja sedimentar durante 48 horas, dejándose decantar el sobrenadante al cabo de este periodo, dejando únicamente el sedimento, que se obtiene en cantidad variable de acuerdo a la presencia de más o menos antígeno -- existente en la orina. Este sedimento se centrifuga a 3000 R.P.M.

de 20 a 30 min., obteniéndose un sedimento concentrado y decantándose nuevamente el sobrenadante. A este sedimento concentrado se le agregan 3 volúmenes de formaldehído al 1%, se agita y se deja reposar durante otras 48 horas, al cabo de las cuales se centrifuga nuevamente a 3000 R.P.M. de 20 a 30 min. y, en esta ocasión se utiliza el sobrenadante (desechándose el sedimento), el cual es un líquido claro color agua de roca y en ocasiones con una ligera coloración -- amarillo cetrino, mismo que se encuentra carente de células y elementos formes ya que han quedado atrapados en el sedimento. Dicho sobrenadante se diluye en 100 c.c. de sol. salina estéril en donde se han diluído previamente 0.5 ml. de Fenol cristalino y con técnica estéril es envasado y posteriormente fraccionado en botellas más pequeñas de 5 ml. aproximadamente y selladas. Se toma muestra para prueba de esterilidad, que se lee a las 48 horas y si no existe desarrollo de gérmenes está listo para aplicarse al paciente, en forma subcutánea en dosis que van desde 0.1 ml. 2 veces por semana hasta 0.5 ml. de acuerdo a dosis-respuesta.

## b) Desarrollo

Para nuestro estudio se utilizó un universo de 15 pacientes los cuales debían llenar las siguientes características:

### Incluyentes

- 1) Ser derechohabientes de esta Unidad.
- 2) Edad comprendida entre 12 meses y 13 años de edad.
- 3) Pacientes portadores de asma bronquial, rebelde al tratamiento convencional.

### Excluyentes

- 1) Pacientes con patología renal o de vías urinarias.
- 2) Madres no cooperadoras.

### De Eliminación

- 1) Pacientes con mala respuesta al tratamiento.
- 2) Pacientes que no sigan las indicaciones.
- 3) Deserciones.

## SELECCION Y CONTROL DE PACIENTES.

Para seleccionar a nuestro grupo utilizamos a pacientes con las características anteriores, los cuales han tenido crisis de asma bronquial severa, en las que se ha requerido hospitalización, siendo el

cuadro en todos ellos caracterizado por rinorrea, tos, disnea, sibilancias e insuficiencia respiratoria de moderada a severa. La edad de inicio de sus cuadros es variable al igual que la frecuencia de los mismos así como el factor desencadenante y el tratamiento establecido.

A estos pacientes se les realizó historia clínica de alergia con interrogatorio indirecto a la madre o al familiar más allegado, se realizaron pruebas cutáneas de escarificación con alérgenos convencionales en los que había fuerte sospecha de asma monoetiológica, además se realizaron de rutina biometría hemática con fórmula blanca diferencial, exámen general de orina, búsqueda de eosinófilos en moco nasal, placa tele de torax en todos ellos y de senos paranasales en los que cursaban con cuadros obstructivos de vías aéreas superiores, además de exámen coproparasitológico seriado, descartándose aquellos pacientes que presentaban alguna anomalía en su exámen general de orina o sintomatología renal y/o urinaria y se les suministró tratamiento antiparasitario en quienes se encontró resultados positivos en el coproparasitológico.

A todos estos pacientes se les aplicó la uroterapia con dosis inicial de 1/10 ml. 2 veces por semana, aumentando hasta 5/10 ml. (según ma anexo); además recibieron tratamiento profiláctico con medidas higiénicas generales y dietéticas como evitar el contacto con polvos, pólenes, alérgenos, cambios bruscos de temperatura y los factores -

que se consideraran desencadenantes en cada tipo especial, dando información a los padres para que pudieran tener mayor conocimiento y control sobre el padecimiento. También se administraron broncodilatadores, salbutamol o aminofilina según el caso a dosis habituales en presencia de cuadros broncoespasmódicos.

En pacientes mayores de 7 años se administró cromoglicato con turbohinalador en forma profiláctica y se dió tratamiento antimicrobiano con penicilina procaínica en los pacientes que presentaban cuadros de faringoamigdalitis; también se administró cromoglicato instilado en forma de gotas nasales en los que el síntoma predominante era la rinitis alérgica. Se utilizó un grupo testigo con similares características que recibieron tratamiento con los mismos medicamentos, siendo la variable que éste último grupo utilizó vacunas convencionales hiposensibilizantes.

## VI. RESULTADOS

Se observó mejoría clínica en prácticamente todos los pacientes, tomando en cuenta que todos habían requerido ser hospitalizados al menos 2 ó 3 veces por año. Algunos presentaban una periodicidad de - por lo menos 1 acceso severo al mes o que presentaban sibilancias - casi constantemente. Durante el periodo que fue realizado nuestro estudio -3 meses- sólomente 2 pacientes requirieron ser hospitalizados en una sola ocasión por crisis asmática al inicio del estudio - pero, posteriormente no la han vuelto a presentar; se ha notado mejoría incluso en presencia del factor desencadenante como: cambios de temperatura, alérgenos y principalmente infecciones de vías aéreas superiores, las que a pesar de presentarse después de iniciado el tratamiento ya no desencadenaban cuadros de broncoespasmo.

Se observó también una marcada disminución en la rinorrea, aunque - esta parece ser el síntoma más difícil de tratar. Los cuadros tusígenos tuvieron una marcada remisión, pero es en el síntoma sibilancias donde se encontró una mejoría notable, pues después de aplicado el tratamiento ningún paciente presentó cuadro de broncoespasmo severo ni de insuficiencia respiratoria y ninguno de ellos requirió hospitalización, excepto los 2 mencionados anteriormente, llevando



hasta el momento una vida prácticamente normal con capacidad para realizar todas las actividades propias de su edad, incluso ejercicio.

Respecto a los parámetros de laboratorio encontramos que, inicialmente, el 80% de ellos presentaban eosinofilia en sangre periférica la que disminuyó al 60% después de 3 meses de tratamiento.

La eosinofilia en moco nasal fue positiva en 90% de los pacientes, con hasta un 20% de celularidad, cifra que disminuyó notablemente - hasta el 50%, se observó tendencia a la negatividad de las reacciones cutáneas que anteriormente habían resultado positivas.

Se hizo estudio comparativo con 15 pacientes de la consulta externa que presentaban asma bronquial, del mismo rango de edad y con sintomatología similar, siendo tratado prácticamente con los mismos medicamentos y la única variable es la aplicación de vacunas con alérgenos convencionales en este segundo grupo, observándose estadísticamente una respuesta similar en los pacientes con asma considerada como monoetiológica, y ligeramente mayor eficacia en pacientes en que se encontraban dos o más factores desencadenantes, lo que estadísticamente demuestra una mejoría relativamente mayor en el 5% de nuestros pacientes.

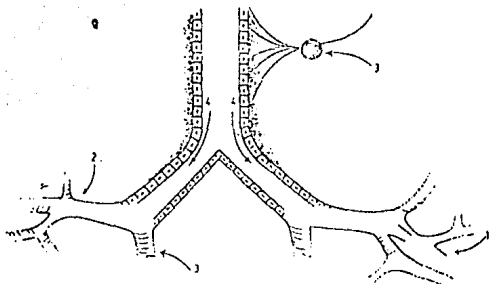
## VII, CONCLUSIONES

Entre los parámetros principales que tomamos en cuenta para la efectividad del procedimiento, el más importante es la disminución de la frecuencia e intensidad de las crisis asmáticas, lo que finalmente es el objeto de nuestro estudio, principalmente clínico, con lo que concluimos que existe respuesta positiva desde el punto de vista clínico, mejorando la sintomatología en general con este método, el cual tiene la ventaja de su bajo costo y su especificidad, con lo que se encuentra al alcance de un gran número de pacientes de escasos recursos económicos y que puede ser elaborado en un laboratorio sin tecnología compleja y tan sólo con elementos sencillos y baratos con personal que puede ser adiestrado en forma fácil y rápida, con lo que en esta época de crisis y escasos recursos materiales podríamos contar con un método terapéutico efectivo y al alcance de la gran mayoría, atacando así un problema que actualmente ya es de salud pública por su elevada frecuencia en esta gigantesca y contaminada metrópoli.

Es recomendable en un futuro próximo efectuar un estudio desde el punto de vista bioquímico para determinar las características cuantitativas y no sólo cualitativas de este antígeno del que ha sido demostrada su existencia en las pruebas de urodiagnóstico, empleando mé

todos más sofisticados de laboratorio con los cuales no contamos - por el momento como son la espectrofotometría y la ultrasedimentación, con las que se podrían determinar algunas de las características fisicoquímicas que nos ayuden a comprender más claramente el mecanismo de acción de este procedimiento lo cual no es motivo del presente estudio que, como dijimos anteriormente es puramente clínico, por lo que queda abierta la interrogante a despejar en futuros estudios.

## ANEXOS



1. Bronquiolos estrechados ( $P = \frac{1}{14}$ )
2. Musculatura de Reissner hipertrofiada
3. Fisiología alterada de la musculatura de Reissner por disminución de la adenilciclasa y el AMP-c
3. Fisiología alterada de la musculatura de Reissner por excitación vagal y aumento de GMP-c
4. Lesión de la mucosa endobronquial y traqueal.

Figura 1.

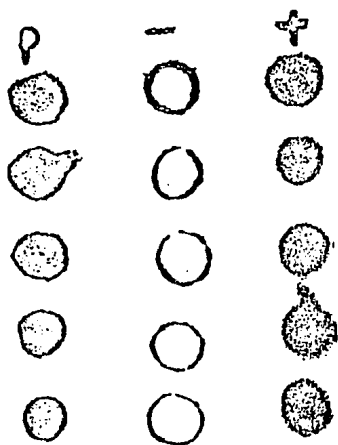
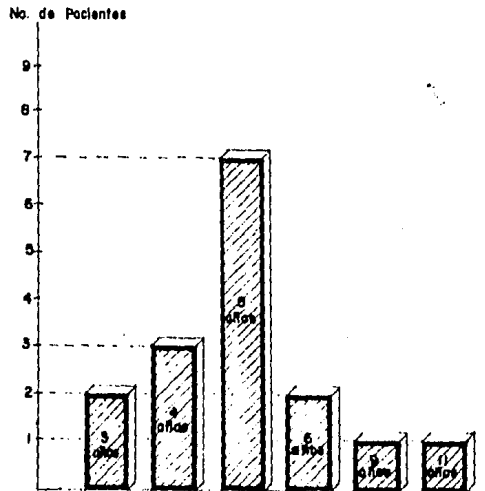


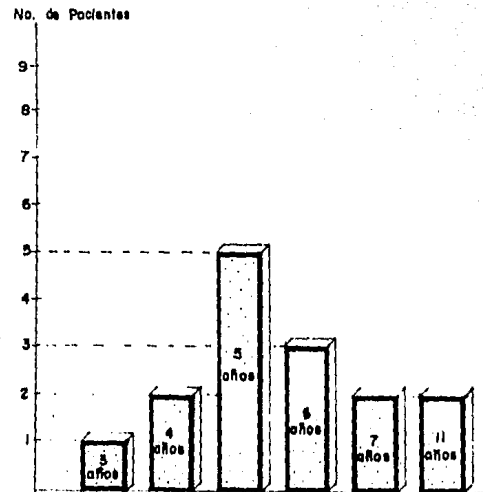
Ilustración de la prueba de fijación en superficie en la que a la derecha se presenta un control positivo, en el centro un control negativo y a la izquierda una reacción problema.

Figura 2.

# EDADES



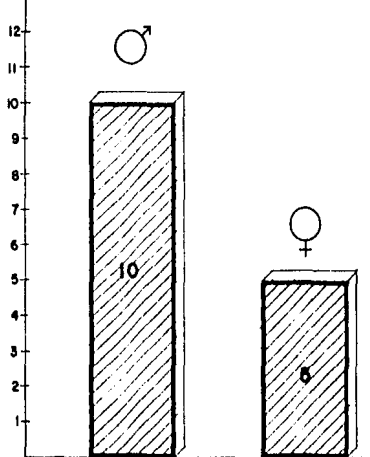
UROTHERAPIA



GRUPO TESTIGO

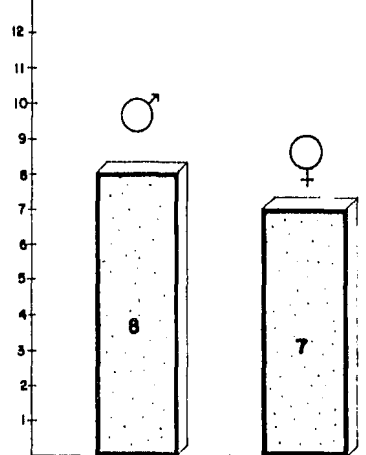
# S E X O S

No. de Pacientes



U R O T E R A P I A

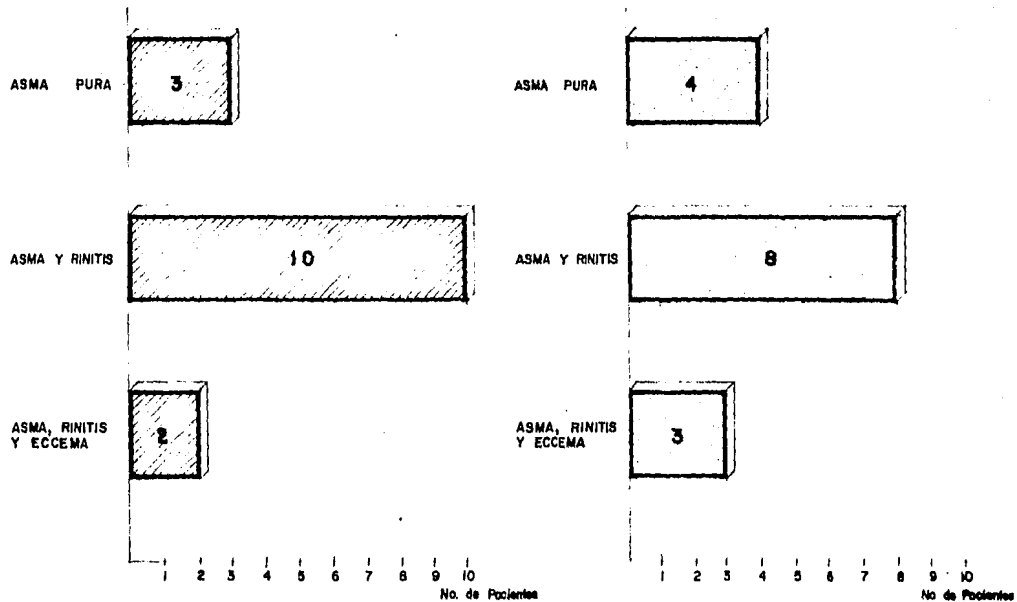
No. de Pacientes



GRUPO TESTIGO



# DIAGNOSTICO

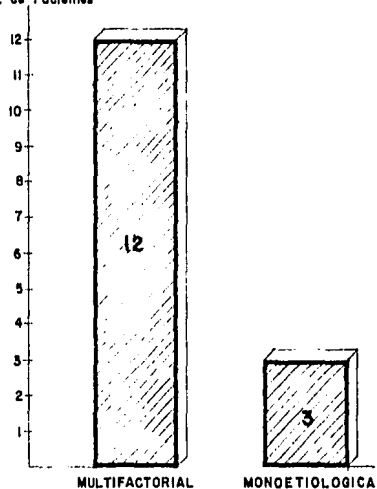


UROTERAPIA

GRUPO TESTIGO

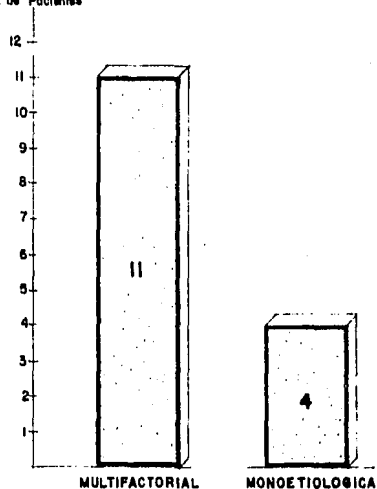
# ETIOLOGIA

No. de Pacientes



U R O T E R A P I A

No. de Pacientes



GRUPO TESTIGO

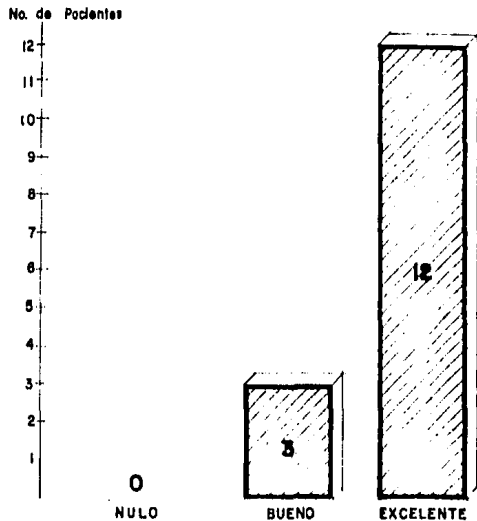
# R E S U L T A D O S:

**NULO**- No existe mejoría

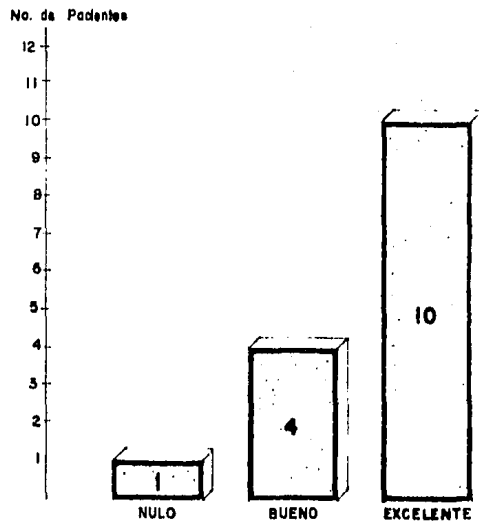
**BUENO**- Disminución de los síntomas

**EXCELENTE**- Remisión de los síntomas

# DISNEA



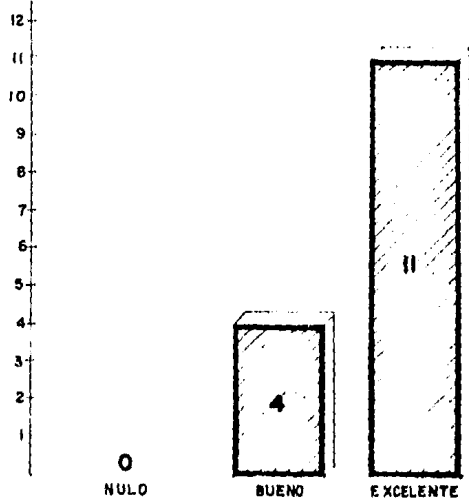
U R O T E R A P I A



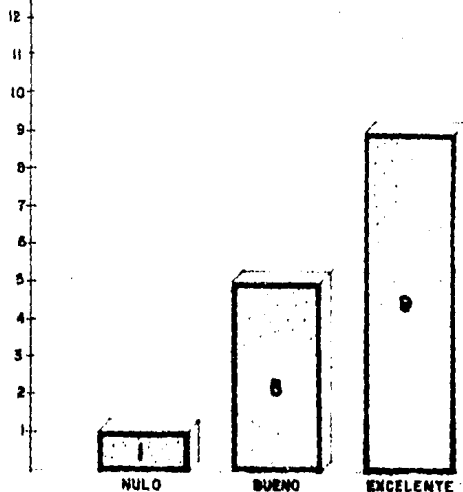
GRUPO TESTIGO

# SIBILANCIAS

No. de Pacientes



No. de Pacientes



UROTHERAPIA

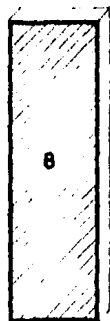
GRUPO TESTIGO

# T O S

No. de Pacientes

12  
11  
10  
9  
8  
7  
6  
5  
4  
3  
2  
1

0  
NULO



BUENO



EXCELENTE

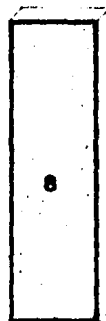
UROTERAPIA

No. de Pacientes

12  
11  
10  
9  
8  
7  
6  
5  
4  
3  
2  
1



NULO



BUENO

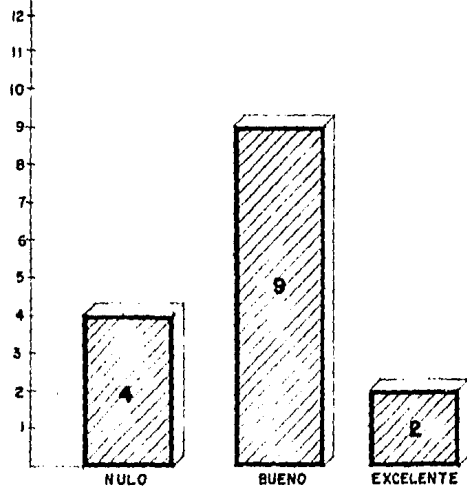


EXCELENTE

GRUPO TESTIGO

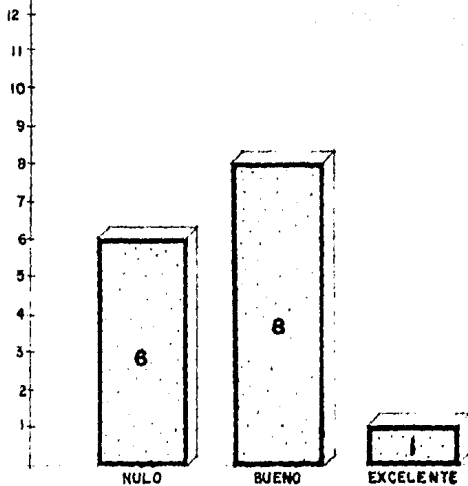
# RINORRREA

No. de Pacientes



UROTHERAPIA

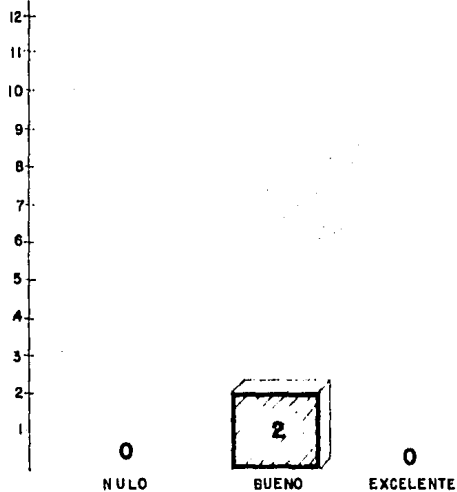
No. de Pacientes



GRUPO TESTIGO

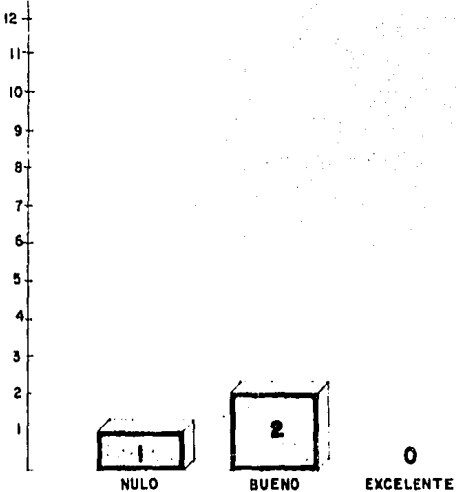
# ECCEMA

No. de Pacientes



U R O T E R A P I A

No. de Pacientes



GRUPO TESTIGO



## BIBLIOGRAFIA

Mathov, E.; Clasificación del asma bronquial; *Alergia, Revista Iberoamericana de Alergología*, Vol. 28, No. 1 p.p. 23-45, México, 1981.

.....; La hipersensibilidad bronquial. Su papel en la fisiopatogenia del asma bronquial. *Alergia, Revista Iberoamericana de Alergología*, Vol. 29, No. 4, p.p. 129-132, México, 1982.

Ortega Gómez, H., Osegueda, A; Prevención del asma, *Alergia, Revista Iberoamericana de Alergología*, Vol. 29, No. 1, p.p. 5-10, México, 1982.

Pérez Martín, J.; Madariaga Márquez, J; Tratamiento de la crisis aguda del asma en el niño; *Alergia, Revista Iberoamericana de Alergología*, Vol. 31, No. 4, p.p. 117-122, México, 1984.

Ruíz Castañeda, M.; Pruebas emergentes de laboratorio. *Revista Médica Hospital Infantil de México*; p.p. 62-63; 1984.

..... Naranjo L., Y.: Rapid test for diagnosis of syphilis by means of the surface fixation method using as antigens VDRL and *Treponema pallidum* (strain Nichols). *Arch. Invest. Méd. (México)* 9;4, 1978.

..... M, De la Torre M.; Aubanel M.: Investigación de antígenos circulantes en amibiasis invasiva. *Gac. Méd., Méx.*, 1976; - 112:393.

..... Fijación en superficie; una prueba rápida para diagnóstico de toxoplasma. *Arch. Invest. Méd. Méx.*, 1977; 8:1.

..... Reacción de fijación en superficie con sueros mezclados de madres y sus productos con síndrome de Down. *Arch. Invest. Méd. Méx.*, 1979; 10:231.

..... Vargas, E. J.; López Merino, A.: Reacciones inmunológicas en esquizofrenia *Gac. Méd. Méx.*, 1981; 117:364.

..... Método rápido para la investigación de reacciones específicas y no específicas en el cáncer. *Arch. Invest. Méd., México*, 1980 11:83.