

## RESUMEN.

El suero equino sometido a la acción carbohidrática se muestra profundamente modificado en sus propiedades sensibilizantes y desencadenantes respecto del cobaya (pruebas del choque anafiláctico mediante inyección intracardíaca y método de Schultz-Dale), reaccionando la especie humana con las dosis débiles en inyección intradérmica, de otro modo que con el suero bruto no tratado enzimáticamente.

## BIBLIOGRAFIA

1. TAYEAUX y MLE, MARTIN.—Compt. Rend. Soc. Biol., 138, 923, 1944.
2. ROCHE, DERRIEN y MANDEL.—Compt. Rend. Soc. Biol., 138, 715, 600, 634, 671, 665, 676 y 743, 1944.
3. ROCHE, DERRIEN y MANDEL.—Compt. Rend. Soc. Biol., 138, 715, 1944.
4. L. F. HEWITT.—Biochem. J., 30, 2229, 1936.
5. T. L. MAC MEEKIN.—Jour. Amer. Chem. Soc., 62, 3393, 1940.
6. COGHILL, FELL, CREIGHTON y BROWN.—J. Immunol., 39, 207, 1940.
7. KREIS y RENAULT.—Compt. Rend. Soc. Biol., 139, 538, 1945.

## SUMMARY

Equine serum submitted to the action of carbohydrazide exhibits profound modifications in its desensitizing properties and its capacity to produce an anaphylactic shock, in so far as the guinea pig is concerned (tests of anaphylactic shock through intercardiac injection and by the Schultz-Dale method). The human species reacts with weak doses injected intradermically in a different way from that in which it reacts with crude serum not enzymatically treated.

## ZUSAMMENFASSUNG

Pferdeserum, das der Wirkung der Carbohydrazid unterworfen wurde, verändert sich weitgehend in seinen sensibilisierenden und auslösenden Eigenschaften dem Meerschweinchen gegenüber (anaphylaktische Shockproben mittels intracardialer Injektion und Methode von Schultz-Dale). Der Mensch reagiert auf schwache intracutane Dosen anders als auf das nicht enzymatisch behandelte Brutto-Serum.

## R É S U M É

Le sérum équin soumis à l'action carbohydrazique, se montre profondément modifié dans ses propriétés sensibilisantes et déchaînantes en ce qui concerne le cobaye (preuves de choc anaphylactique au moyen d'une injection intracardiacque et méthode de Schultz-Dale), l'espèce humaine réagissant avec des doses faibles en injection intradérmique de manière différente qu'avec le sérum brut non traité enzymatiquement.

## CONTRIBUCION A LA PATOGENIA DEL PRURITO VULVAR

F. BONILLA

Maternidad Provincial de Albacete. Jefe: Dr. F. BONILLA.

Los factores etiológicos capaces de desencadenar un prurito vulvar son numerosísimos. Una clasificación sin más fines que los puramente descriptivos podría esquematizarlos en locales, tóxicos, metabólicos, endocrinos, avitaminósicos y psíquicos. Cada uno de estos grupos, a su vez, implica una serie de causas cuya significación en la génesis del prurito no es siempre idéntica, mas cuya pesquisa resulta imprescindible desde el punto de vista diagnóstico, si queremos liberar a la paciente de su síntoma atormentador, ya que la cronicidad de tantos y tantos pruritos no estriba más que en la persistente actuación de ciertos factores de por sí no enteramente prurígenos, pero capaces de mantener dicha sensación.

Patogénicamente considerados, podríamos hacer con algunos de ellos otra clasificación: factores periféricos y factores centrales.

Conocemos con bastante precisión el mecanismo productor del prurito en tales casos. El desencadenado periféricamente es consecutivo al estímulo inespecífico de los receptores dolorosos de la piel, como lo demuestra la imposibilidad de provocarlo artificialmente en las zonas analgésicas de la lepra, siringomielia, etc. (TÖRÖK<sup>1</sup>, ALRUTZ<sup>2</sup>), siendo las fibras C de ERLANGER<sup>3</sup> las encargadas de su transmisión. El prurito no es más que una forma de dolor protopático (LEWIS y POCHIN<sup>4</sup>), existiendo en realidad una gradación en el complejo de esta clase de sensibilidad que empieza por cosquilleo superficial, sigue como prurito y termina por dolor (PRITCHARD<sup>5</sup>), pudiendo transformarse uno en otro sin cambio crítico de la sensación cuando la intensidad del estímulo aumenta gradualmente, de lo que se deduce que la percepción de estas sensaciones no depende más que de la frecuencia de los impulsos. Hay, además, una particularidad reactiva cutánea ante los estímulos, que explica muchas de las particularidades del prurito, y es el desarrollo de una zona hiperálgica alrededor de un punto traumatizado de la piel (GOLDSCHIEDER<sup>6</sup>), con la característica de que estímulos triviales, como roce, frotamiento suave, etc., provocan un prurito intenso; fenomenología que en las investigaciones experimentales de BICKFORD<sup>7</sup> quedó definida como *prurito espontáneo*, confinado al punto donde actúa el estímulo, y *piel pruriginosa*, zona amplia alrededor del primero, que no prurigna espontáneamente, pero que responde con prurito a estímulos insignificantes. Precisamente esta hiperálgica explica que cambios ligeros de temperatura, la corriente de aire más insignificante, la supresión de vestidos que ejercían cierta presión, etc., etc., como le ocurre a la mujer

al desvestirse, sean capaces de provocar una crisis paroxística. Tal es el mecanismo patogénico de todos los factores etiológicos locales, residan en vulva o en las cavidades de la vecindad.

Existe, además, un prurito desencadenado centralmente, como lo demuestra la inyección intracisternal de morfina (MEHES<sup>8</sup>, KOENIGSTEIN<sup>9</sup>, WINIWARTER<sup>10</sup>) a un gato. Minutos después comienza el animal a rascarse violentamente una de las orejas o ambas con uno de los miembros posteriores. De este modo se explicarían algunos pruritos observados en ciertas enfermedades del sistema nervioso central, como tabes, demencia paralítica y, más raramente, en psicosis maniaco-depresivas, idiocia y epilepsia. Este sería también el mecanismo de los pruritos psíquicos y psicosexuales. Por lo demás, la excitabilidad del SNC influye decisivamente sobre la intensidad de toda clase de prurito, incluso del desencadenado periféricamente. Recordando que muchas personas se rasan al ver una chinche, podrá comprenderse que una hiperreceptividad del SNC resaltará un prurito insignificante, y, al contrario, la sensibilidad obtusa fácilmente desviará la atención del sujeto, haciendo pasar desapercibida la sensación pruriginosa cuando ésta no sea muy intensa (WINKLER<sup>11</sup>).

Por prolijos que sean estos conocimientos, queda una incógnita por descifrar: la causa de aquellos pruritos que ni son centrales ni muestran tampoco una lesión cutánea del tipo que fuere, incluso analizados histopatológicamente, capaz de explicarnos dicho síntoma. Son los casos designados antiguamente con el calificativo de *esenciales* y también con el epígrafe de *pruritus sine materia*.

En la actualidad, desglosamos de este capítulo pruritos de etiología tan perfilada como el diabético, icterico, uricémico, tóxico (intoxicaciones metálicas, medicamentosas, alimenticias, etc.), el producido por discrasias sanguíneas, etc.

Tratándose de trastornos perfectamente conocidos, era lógico relacionar patogénicamente el prurito con la alteración metabólica específica, y así se supuso para la diabetes, que la orina azucarada favorecería los procesos de fermentación y descomposición del esmegma, y al mismo tiempo sería un excelente medio de cultivo para los hongos (LABHARDT<sup>12</sup>), todo lo cual traería como consecuencia una irritación de la piel vulvar. Sin embargo, VEIT<sup>13</sup> fracasó al intentar desencadenar el prurito colocando compresas empapadas en una solución glucosada sobre la vulva de mujeres sanas. La escasa relación del prurito con el nivel sanguíneo del azúcar lo demuestra el hecho de coincidir también con crisis hipoglucémicas (GAY PRIETO<sup>14</sup>). Es cierto que existe un indudable aumento de glucosa en la piel de los diabéticos (CARRIE y KOENIG<sup>15</sup>), lo que explicaría la facilidad de producción de piodermitis en estos enfermos, y por

ende, del prurito; mas nada aclara la patogenia de aquellos casos en que no se demuestra lesión cutánea alguna.

Han fracasado igualmente cuantos intentos se han hecho de explicar el prurito icterico como consecuencia de la excitación que sobre las terminaciones nerviosas cutáneas ejercerían las sales biliares. Clínicamente se mantiene en pie la observación de HEBRA<sup>16</sup> de la falta absoluta de paralelismo entre la intensidad del picor y la gravedad de la ictericia, máxime cuando el prurito puede preceder muchos días a la ictericia y desaparecer con la presentación de la misma (URBACH<sup>17</sup>). La inyección de sales biliares conduce a resultados negativos, tanto en animales de experimentación (ROSENTHAL<sup>18</sup>) como en seres humanos (CHABROL<sup>19</sup>), pues no es posible ni aumentar la intensidad del prurito ni desencadenarlo en aquellos enfermos que no aquejan dicho síntoma (EPPINGER<sup>20</sup>). Ni el nivel de la bilirrubina sanguínea (POZZI<sup>21</sup>) ni el de los colesteroles (BRULE y COTTET<sup>22</sup>) desempeñan el menor papel.

Un hecho que realmente llama la atención en medio del confusiónismo en que nos desenvolvemos es la gran diversidad de procesos endocrinos, metabólicos, tóxicos, etc., que van acompañados de dicho síntoma. Siendo imposible encontrar para cada uno de ellos una explicación que concuerde con su patogenia, parece lógico, en pura hipótesis, suponer un denominador común que permitiera contemplar bajo el mismo panorama afecciones tan dispares. Lógico es también suponer que dicho denominador común sea de naturaleza química y que los estímulos pruriginosos no actúen directamente sobre las terminaciones nerviosas en estos casos, sino más bien liberando una sustancia que se encargaría de tal misión. En apoyo de esta hipótesis podía citarse la observación de LEWIS, GRANT y MARWIN<sup>23</sup>, quienes interrumpiendo la circulación de un brazo y estimulando simultáneamente ambas extremidades, provocan un prurito más intenso y de mayor duración en el miembro congestionado, persistiendo el prurito todo el tiempo que duraba la fase congestiva. Tal fenómeno sería difícil de interpretar sin suponer la liberación de una sustancia desencadenante del prurito que actúa sobre las terminaciones nerviosas, en tanto dura la interrupción circulatoria (LEWIS<sup>24</sup>).

Las mayores probabilidades recaían a favor de la histamina, pues a sus conocidas acciones locales de vasodilatación y formación de un habón inflamatorio une su capacidad pruriginosa intensa. Si recordamos que las lesiones alérgicas cutáneas en sus dos formas características de urticaria y vesículas eczematiformes, no son más que fenómenos histamínicos locales caracterizados por la tríada de enrojecimiento, habón y prurito, y si recordamos que el prurito puede ser el primero o incluso el único síntoma del shock anafiláctico (KLINKERT<sup>25</sup>), nada más fácil que suponer una patogenia idéntica para un gran número de pruritos provocados por le-

siones cutáneas basadas en reacciones hipersensibles (ROTHMAN<sup>26</sup>). Y así el concepto de urticaria de ERBECKE<sup>27</sup>, quien la considera como un "shock anafiláctico local", se identificaría con el de "reacción alérgica mínima", con que califica DOERR al prurito.

Por seductoras que parezcan estas suposiciones, necesitábamos una confirmación de las mismas. El primer postulado que establecimos, o sea, el que los estímulos pruriginosos actuaran liberando histamina, parece ser cierto, pues recientemente se ha podido aislar dicha sustancia en trozos de piel sometidos previamente a un estímulo eléctrico doloroso (ROSENTHAL y MINARD<sup>28</sup>). Sin embargo, diluciones de histamina a la concentración de 1 : 600.000 a 1 : 1.000.000, producen el clásico habón sin determinar dolor ni prurito.

Estos hechos contradictorios precisan una explicación, que no puede ser más que la siguiente: el prurito de las lesiones cutáneas basadas en una hipersensibilidad alérgica puede ser mediatizado por la liberación de histamina o de una sustancia histaminoide; pero sería falso querer invocar la misma patogenia para todos los casos de prurito (KENEDY<sup>29</sup>), pues hay muchos de éstos, como hepatopatías, diabetes, etcétera, sin cambios macroscópicos ni microscópicos de la piel, y acabamos de ver que la histamina a concentraciones que no desencadenan el prurito, provoca fenómenos locales ostensibles.

Descartada la histamina, consideraciones diversas llevaron nuestro ánimo a fijarnos en las porfirinas. Data de algunos años la observación de HAUSMANN<sup>30</sup>, según la cual tras la inyección de hematoporfirina a ratones aparece fotofobia, coloración roja de la piel e *intenso picor y escozor, que obligaba al animal a rasarse y morderse en distintas zonas cutáneas*, sin que este último dato despertara interés. Al metabolismo de las porfirinas, en cambio, se le ha prestado recientemente más atención al demostrarse porfirinuria en la pelagra (MASSA<sup>31</sup>, etcétera), eliminadas en parte bajo la forma de porfirinógenos (SPIES, COOPER y BLANKENHORN<sup>32</sup>, DOBRINER, STRAIN y LOCALIO<sup>33</sup>), intentándose establecer un paralelismo absoluto entre la intensidad de la porfirinuria y la gravedad de la pelagra (STEPP, KUEHNAU y SCHROEDER<sup>34</sup>), aseveración que no es enteramente cierta (BASSI<sup>35</sup>), y, sobre todo, cuando se demostró que el ácido nicotínico tiene una acción tan eficaz sobre este trastorno metabólico, que incluso administrado por vía bucal, regulariza en pocos días la porfirinuria (GRANT, ZSCHIESCHE y SPIES<sup>36</sup>) y la porfirinemia (FRONTALI<sup>37</sup>).

Como al trastorno porfirínico había que achacar la fotosensibilidad de los enfermos pelagrosos, quedaba trazada la pauta para ulteriores investigaciones, las que concordantemente demostraron porfirinuria en las dermatosis lumínicas, como hidroa vacciniiforme, prurigo venéreo, urticaria fotogénica, etc. (WENDLBER-

GER<sup>38</sup>, TROPP<sup>39</sup>, GOTTRON y LEMBDT<sup>40</sup>), en aquellas otras que son influenciadas desfavorablemente por la luz, como el lupus eritematoso (KUEHNAU<sup>41</sup>, KEINING y OLDACH<sup>42</sup>), e incluso en eczemas recidivantes crónicos, dermatitis salvarsánica (MARQUARDT<sup>43</sup>, HUEBNER<sup>44</sup>, CARRIE y SCHUMACHER<sup>45</sup>), eczemas húmedos (URBACH<sup>46</sup>), etcétera, en los que la acción lumínica no parece tan evidente. La porfirinuria y el trastorno cutáneo van tan paralelos, que aquella disminuye cuando regresan los fenómenos inflamatorios o no existe si la extensión de los mismos es pequeña (CARRIE<sup>47</sup>).

Destaquemos, por la importancia que tiene el hecho para nuestra argumentación, que todas estas dermatosis se caracterizan por ser altamente pruriginosas y en todas ellas existe de común un trastorno del metabolismo porfirínico.

La porfirinuria como factor pruriginoso patógeno alcanza perspectivas mucho más amplias de lo que pudiéramos sospechar, pues se la encuentra en una serie de enfermedades y trastornos que estamos acostumbrados a considerar como factores etiológicos del prurito. Tal ocurre con la ictericia y cirrosis hepática (DOBRINER<sup>48</sup>, VIGLIANI y LIBOWITZKY<sup>49</sup>, WATSON<sup>50</sup>, BRUGSCH<sup>51</sup>), anemia perniciosa (TAYLOR<sup>52</sup>, GUENTHER<sup>53</sup>, FISCHER y ZERWECK<sup>54</sup>, WATSON<sup>55</sup>, etcétera), leucemias (LORENTE y SCHOLDERER<sup>56</sup>), tirototoxicosis (HEISING<sup>57</sup>), diabetes (SPIES, GROSS y SASAKI<sup>58</sup>) y en ciertas intoxicaciones, como alcohol (BRUGSCH y KEYS<sup>59</sup>), plomo (BENKO<sup>60</sup>), fósforo (LORENTE y SCHOLDERER<sup>56</sup>, PERUTZ<sup>61</sup>, THOMAS<sup>62</sup>), barbitúricos (HAXTHAUSEN<sup>63</sup>), etc.

Otros datos vienen a completar el círculo de nuestra argumentación. Recordemos que la amida del ácido nicotínico es uno de los elementos integrantes del coenzima de WARBURG y de la coenzima de EULER, precisándose, por lo tanto, para la formación de estos cofermentos. Disminución sanguínea de dichas codehidrasas se halla en las leucemias (VANOTTI<sup>64</sup>), en la diabetes (VILTER, VILTER y SPIES<sup>65</sup>), etc., trastorno que fácilmente se repara administrando ácido nicotínico (SPIES y KOCH<sup>66</sup>, SPIES, GROSS y SASAKI<sup>58</sup>). En la ictericia y cirrosis hepática no hay sólo porfirinuria, sino además una disminución considerable de la nicotinamida y de los ésteres del colesterol. Si se controla la marcha del tratamiento con ácido nicotínico, se observa, primero, aumento del colesterol, después de la nicotinamida y, en último término, disminución de la porfirinuria.

La misma función ovárica deja sentir su influencia sobre el metabolismo porfirínico, como lo indica el que la porfirinuria aguda, no la congénita, naturalmente, se presenta casi con exclusividad en el sexo femenino (GUENTHER<sup>67</sup>, GEISSLER<sup>68</sup>). No se han observado nunca ataques de porfirinuria antes de la pubertad. Hay un caso relatado por ZORN<sup>69</sup> altamente demostrativo. Se trataba de una mujer de treinta años de edad, en la que de un modo cíclico y siempre coincidiendo con la menstruación, apa-

recían ataques de porfirinuria aguda. Una castración roentgenterápica temporal suprimió radicalmente los ataques, disminuyendo al mismo tiempo la porfirinuria. Seis meses después, cuando teóricamente podía reanudarse la función ovárica, notó la enferma los síntomas del molimen menstrual, coincidiendo un nuevo ataque con la aparición de los mismos.

Sin querer atribuir a esta historia clínica todo el valor de la demostración experimental, por actuar la menstruación inespecíficamente desencadenando una serie de trastornos, tampoco convendría menoscabar su importancia, ya que, paralelamente al ciclo genital, existen oscilaciones en la eliminación de porfirinas (FIKENTSCHER <sup>70</sup>), con un aumento durante la fase premenstrual y primeros días de la regla. Hecho que muy bien pudiera explicar el prurito premenstrual de tantas mujeres.

Hablemos, por último, aunque sea resumidamente, del prurito gravídico. Su frecuencia no es grande. Sus causas, ignoradas. Realmente, la gestación se presta a la colonización de hongos y parásitos, como lo prueba el que con una frecuencia muchísimo mayor que en las ginecopatías se halle *oidium*, *leptotrix*, etc., en la cavidad vaginal de las embarazadas. Además, el flujo existente anteriormente aumenta en cantidad durante el embarazo. Pero prescindiendo de estos hechos locales, que ni explican siempre el prurito vulvar gravídico ni mucho menos el generalizado, nada sabemos de la patogenia del mismo.

La introducción de la terapéutica foliculínica en el prurito fué seguida poco después por su derivación hacia el campo gravídico, merced a FRIEDRICH <sup>71</sup>. Los resultados excelentes referidos por este autor en una serie corta de casos, y la confirmación de los mismos por ANSELMINO <sup>72</sup>, con caustica no más amplia, produjeron sorpresa, pues no era fácil explicar el fundamento patogénico de su empleo ni aun recurriendo al subterfugio de la inactivación foliculínica durante el embarazo. Al difundirse este método terapéutico se comprobó que está muy lejos de mostrar la regularidad deseada (GIESSEN <sup>73</sup>).

Para nosotros está fuera de toda duda que la patogenia del mismo queda subordinada a la porfirinuria gravídica. Si es cierto que en la gestación normal no puede hablarse con absoluta seguridad de un aumento de la eliminación porfirínica (CARRIE y HEROLD <sup>74</sup>, MITTELSTRASS <sup>75</sup>), sí existe, en cambio, en las toxemias (FIKENTSCHER <sup>76</sup>), y nuestros casos de prurito gravídico mostraban todos algunas particularidades que obligaba a catalogarlos dentro de este grupo. El aumento del recambio sanguíneo, la coincidencia de una anemia con las gestosis o tal vez su causalidad y, sobre todo, las alteraciones de la función hepática en estos casos, explican más que suficientemente el que aquel hecho tenga lugar.

Resumiendo cuanto llevamos escrito, pode-

mos decir que en toda una serie de trastornos metabólicos, endocrinos, tóxicos, etc., caracterizados por la presencia de prurito en su sintomatología, existe un trastorno del metabolismo porfirínico que se traduce por porfirinuria y disminución sanguínea de las codehidrasas, hecho sugestivo por la intensa capacidad pruriginosa de tales cuerpos.

#### ACCIÓN DEL ÁCIDO NICOTÍNICO.

Demostrado que muchos factores pruriginosos podrían ser reducidos patogénicamente a un denominador común, habría que aportar la prueba incontrovertible de que durante la crisis pruriginosa existe una descarga porfirínica. Tal demostración no ha sido hecha ni es fácil para el clínico que sólo dispone de medios burdos de trabajo. Por lo demás, el problema presenta sus dificultades, debidas en parte a la amplitud de oscilaciones con que se eliminan estos cuerpos y la posibilidad de que lo hagan bajo la forma de porfirinógenos. Un método indirecto de resolver la cuestión pudiera haber sido el estudio del balance del ácido nicotínico, mas varía tanto su recambio, que hasta el momento actual no puede tener aplicación práctica (KULLSTRUNG y STEITZ <sup>77</sup>).

Si pues por ahora no puede ser aportada una prueba directa, no dejará por ello de ser interesante investigar qué resultados proporciona el ácido nicotínico en el tratamiento del prurito vulvar. Anticipemos que sería ilógico pretender descubrir una terapia magna, pues no debemos perder de vista la existencia de pruritos periféricos en los que mientras exista el proceso inflamatorio o degenerativo habrá una irritación cutánea y una zona hiperalgésica, coexista o no con porfirinuria. Incluso en las enfermedades internas podrá el ácido nicotínico normalizar la porfirinuria y elevar el nivel sanguíneo de las codehidrasas, mas no por ello hemos de suponer que normalizaremos el metabolismo de una diabética simplemente con ácido nicotínico o su amida. Si el prurito desaparece con rapidez, tendremos un argumento más en favor de nuestra tesis, aunque como remedio terapéutico no sea más que un simple coadyuvante y hayamos de seguir usando el adecuado a la patogenia de la enfermedad.

En total, 29 casos han sido tratados con ácido nicotínico, preferentemente en forma de amida, a la dosis de 100 mgr. diarios por espacio mínimo de quince días. Adjuntamos los resultados obtenidos:

Diagnóstico	Casos	Curación	Mejoría	Nulo
Insuficiencia ovárica...	8	2	3	3
Leucoplasia.....	3	—	—	3
Gravídico .....	3	3	—	—
Hepatopatía .....	2	1	1	—
Diabetes .....	2	1	1	—
Dermatosis .....	9	1	4	4
Idiopático .....	2	1	1	—
TOTAL.....	29	9	10	10

Las cifras totales con 9 curaciones, 10 mejorías y 10 fracasos, serían desalentadoras si nos pasara desapercibido que proceden de la suma de datos heterogéneos. Muchos de los casos tratados de esta forma presentan una lesión fundamental de la epidermis, y ya dijimos que no son idóneos para juzgar del resultado. Si queremos obtener una impresión real de los mismos, precisa hacer una separación de los factores etiológicos en dos grupos, incluyendo en el primero las dermatosis, la leucoplasia y los casos de insuficiencia ovárica. Justificamos la inclusión de los últimos pensando que lo decisivo en la producción del prurito de esta etiología debieran ser las alteraciones atróficas consecutivas al déficit endocrino, el que, a su vez, no puede determinar una descarga porfirínica, según comentamos.

## GRUPO I

Diagnóstico	Casos	Curación	Mejoría	Nulo
Insuficiencia ovárica...	8	2	3	3
Leucoplasia .....	3	—	—	3
Dermatosis .....	9	1	4	4
TOTAL.....	20	3	7	10

## GRUPO II

Diagnóstico	Casos	Curación	Mejoría	Nulo
Gravídico .....	3	3	—	—
Hepatopatía .....	2	1	1	—
Diabetes .....	2	1	1	—
Idiopático .....	2	1	1	—
TOTAL.....	9	6	3	—

Comparando entre sí ambos grupos, se observa claramente que los fracasos corresponden íntegramente al primero. Hay en él algunas mejorías pasajeras y curaciones escasas, aun siendo el número total sensiblemente mayor que en el segundo. En éste, por el contrario, se invierten los términos. Destaquemos los resultados correspondientes a los tres casos de prurito gravídico e incluso la acción favorable sobre los idiopáticos, correspondientes a etiología desconocida, pero indudablemente de orden interno.

La fuerza probatoria de estas cifras sería mayor si el número de casos fuera semejante en ambos grupos, pero piénsese en la dificultad de reunir pruritos de estas etiologías, y se comprenderá lo difícil que es equipararlos.

Los resultados tan dispares obtenidos en los casos de insuficiencia ovárica, cuando teóricamente no cabía pensar en una acción favorable de la nicotinamida, obliga a reflexionar sobre la posible inclusión en dicho apartado de en-

fermas consideradas a la ligera como deficitarias ováricas por hallarse en la menopausia y coincidir su prurito con esta fase de la vida genital de la mujer, pero que probablemente no deben corresponder a esta etiología.

Resumamos estas consideraciones diciendo que el ácido nicotínico suprime o mejora el prurito de la mayoría de casos en que está justificado su empleo, e incluso en algunos cuya etiología es indescifrable.

¿Por qué no se presenta de modo constante el prurito en todas las enfermedades diabéticas, hipertiroides, ictericas, etc.? Indudablemente desempeña cierto papel un factor individual, ligado a la sensibilidad de la paciente misma; mas hay, además, ciertas particularidades en el metabolismo de las porfirinas causantes de algunas paradojas, que no debemos pasar en silencio en atención a lo que pueden ayudarnos a comprender aquellas discrepancias.

La acción sensibilizante para la luz que poseen las porfirinas determina una hipersensibilidad cutánea a los rayos ultravioleta en los casos de prurigo veraniego (ELLINGER, SCHAU-MANN y LINDHOLM<sup>78</sup>); en cambio, en la hidroa vacciniforme, que como aquél va acompañada de porfirinuria, está disminuida la sensibilidad lumínica, según demostraron de modo irrefutable GOTTRON y ELLINGER<sup>79</sup>, contra la opinión contraria admitida como hecho más lógico desde las experiencias de HAUSMANN y HAXTHAUSEN<sup>80</sup>. Otro hecho discrepante lo proporcionan las intoxicaciones. En la producida por el plomo, aumenta la sensibilidad cutánea en cuanto se presenta la porfirinuria (SCHREUS y CARRIE<sup>81</sup>) mientras no existe aquella en la barbitúrica, a pesar de que también va acompañada de una mayor eliminación de porfirinas (ELLINGER y RIESSER<sup>82</sup>).

Si queremos comprender estas discrepancias, es preciso no olvidar que las porfirinas pueden eliminarse bajo la forma de porfirinógenos completamente inactivos. Incluso experimentalmente se les puede hacer perder su capacidad sensibilizante combinando las porfirinas con albúminas (SCHIBUYA<sup>83</sup>), hierro (HAUROWITZ<sup>84</sup>), etc. Con frecuencia se lee que en casos de hidroa vacciniforme, prurigo veraniego, etc., no había porfirinuria, siendo lo más probable que aquella se eliminara bajo la forma de porfirinógenos. Por lo que a nuestro punto de vista respecta, indudablemente puede ser una explicación, mas dada la incertidumbre en que todavía nos desenvolvemos sobre tantas particularidades del metabolismo porfirínico, tendremos que confiar al futuro la resolución de estos detalles.

## BIBLIOGRAFIA

1. TÖRÖK.—Ztschr. Psychol. Physiol. Sinnesorg. Abt. II, 46, 23, 1907.
2. ALRUTZ.—Skand. Acta Physiol., 17, 422, 1905.
3. ERLANGER.—Cit. ROTHMAN.
4. LEWIS y POCHIN.—Clin. Sci., 3, 67, 1937-38.
5. PRITCHARD.—Proc. Roy. Soc. Med., 26, 697, 1932-33.
6. GOLDSCHIEDER.—Pflügers Arch., 163, 1, 1916.
7. BICKFORD.—Clin. Sci., 3, 377, 1937.

8. MEHES.—Arch. exper. Path., 188, 650, 1938.
9. KOENIGSTEIN.—En Arzt-Zlehr's Handb. Haut-Geschlechtskr., 1, 141, Berlin u. Wien, 1934; y Arch. intern. Pharm., 62, 1, 1939.
10. WINIWARTER.—Arch. intern. Pharm., 62, 42, 1939.
11. WINKLER.—Arch. Derm. Syph., 99, 570, 1909.
12. LABHARDT.—Biologie und Pathologie des Weibes, de Halban-Seitz, III Bd. s. 1214; y Zbl. Gynäk., 53, 197, 1929.
13. VEIT.—Handbuch der Gynäkologie. Bergmann. München.
14. GAY PRIETO.—Dermatología y Venereología. Editorial Científico-Médica. Barcelona, 1942.
15. CARRIE y KOENIG.—Arch. für Dermatologie, 177, 169, 1938.
16. HEBRA.—Cit. URRUTIA.
17. URBACH.—Arch. für Dermatologie, 175, 767, 1937.
18. ROSENTHAL.—Therap. Gegenw., 70, 297, 1929.
19. CHABROL, BERNARD y SARIETY.—Presse méd., 36, 849, 1938.
20. EPPINGER.—Cit. BRULE y COTTET.
21. POZZI.—Il Policlinico, 49, 593, 1937.
22. BRULE y COTTET.—Presse méd., 50, 369, 1942.
23. LEWIS, GRANT y MARWIN.—Heart, 14, 139, 1929.
24. LEWIS.—Cit. ROTHMAN.
25. KLINKERT.—Dtsch. med. Wschr., 49, 787, 1923.
26. ROTHMAN.—En Jadassohn's Hdb. Haut. etc., 14, I. T., pág. 664.
27. ERBECKE.—Ergeb. Physiol., 22, 401, 1923.
28. ROSENTHAL y MINARD.—J. Exp. Med., 70, 415, 1939.
29. KENEDY.—Ref. Zbl. Haut-Geschlechtskr., 62, 301, 1939; y 63, 98, 1939.
30. HAUSMANN.—Wien. klin. Wschr., 182, 1929.
31. MASSA.—Riforma med., 1669, 1932.
32. SPIES, COOPER y BLANKENHORN.—Journ. Am. Med. Ass., 110, 622, 1938.
33. DOBRINER, STRAIN y LOCALIO.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 38, 748, 1938.
34. STEPP, KUEHNAU y SCHROEDER.—Las vitaminas y su utilización clínica. Ediciones "Bayer". Barcelona, página 139.
35. BASSI.—Clin. med. ital., 65, 241, 1934.
36. GRANT, ZSCHIESCHE y SPIES.—Lancet, 939, 1938.
37. FRONTALI.—Arch. ital. med. sper., 2, 745, 1939; Minerva med., 2, 133, 1938.
38. WENDBERGER.—Arch. f. Dermat., 176, 522, 1938; y 177, 124, 1938.
39. TROPP.—Arch. f. Dermat., 177, 112, 1938.
40. GOTTRON y LEMMET.—Arch. f. Dermat., 179, 308, 1939.
41. KUEHNAU.—Klin. Wschr., 18, 1117, 1939.
42. KRINING y OLDACH.—Derm. Wschr., 491, 1939.
43. MARQUARDT.—Zbl. Hautkrankh., 52, 525, 1936.
44. HUEBNER.—Arch. f. Dermat., 174, 38, 1936.
45. CARRIE y SCHUMACHER.—Derm. Wschr., 1027, 1939.
46. URBACH.—Klin. Wschr., 17, 304, 1938.
47. CARRIE.—Klin. Wschr., 19, 54, 1940.
48. DOBRINER.—J. biol. Chem., 113, 1, 1936.
49. VIGLIANI y LIBOWITZKY.—Klin. Wschr., 16, 1243, 1937.
50. WATSON.—J. Clin. Inv., 14, 106, 1935.
51. BRUSCH.—Erg. inn. Med., 51, 86, 1936.
52. TAYLOR.—Zbl. a. H. inn. Med., 18, 873, 1897.
53. GUENTHER.—Erg. allg. Path., 20, 608, 1922.
54. FISCHER y ZERWICK.—Ztschr. physiol. Chem., 132, 12, 1924.
55. WATSON.—J. Clin. Inv., 16, 383, 1937.
56. LORENTE y SCHOLDERER.—Arch. Verdauungskrh., 59, 188, 1936.
57. HEISING.—Klin. Wschr., 19, 940, 1940.
58. SPIES, GROSS y SASAKI.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 38, 178, 1938.
59. BRUSCH y KEYS.—Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 12, 609, 1937.
60. BENKÖ.—Dtsch. med. Wschr., 58, 271, 1942.
61. PERUTZ.—Arch. Dermat. and Syph., 124, 531, 1917.
62. THOMAS.—Bull. Soc. chim. biol., 20, 471, 635, 878, 1058, 1300; 1939.
63. HAXTHAUSEN.—Dermat. Wschr., 84, 827, 1927.
64. VANOTTI.—Porphyrine und Porphyrinrankheiten. Springer. Berlin, 1937.
65. VILTER, VILTER y SPIES.—Amer. J. Med. Sci., 197, 322, 1939.
66. SPIES y KOCH.—Citados por STEPP, KUEHNAU y SCHROEDER.
67. GUENTHER.—Münch. med. Wschr., 534, 1939; Enzykl. klin. Med., 112, 1925.
68. GEISSLER.—Klin. Wschr., 18, 378, 1939.
69. ZORN.—Klin. Wschr., 17, 1576, 1938.
70. FIKENTSCHER.—Arch. Gynäk., 168, 331, 1939.
71. FRIEDRICH.—Zbl. Gynäk., 62, 1289, 1938; id. 64, 1308, 1940.
72. ANSELMINO.—Zbl. Gynäk., 63, 1481, 1939.
73. GIESSEN.—Geb. Frauenhk., 2, 360, 1940.
74. CARRIE y HEROLD.—Klin. Wschr., 14, 196, 1935.
75. MITTELSTRASS.—Ztschr. Geb. Gynäk., 112, 309, 1936.
76. FIKENTSCHER.—Klin. Wschr., 14, 569, 1935; Ztschr. Geb. Gynäk., 111, 164 y 210, 1935; loc. cit.
77. KULLSTRUNG y STEITZ.—Klin. Wschr., 20, 612, 1941.
78. ELLINGER, SCHAUMANN y LINDHOLM.—Ann. Inst. Actin. Paris, 6, 93, 1932.
79. GOTTRON y ELLINGER.—Arch. f. Dermat., 164, 12, 1931.
80. HAUSMANN y HAXTHAUSEN.—Die Lichterkrankungen der Haut. Sonderbd. Strahlentherap. XI., 1929.
81. SCHREUS y CARRIE.—Ztschr. klin. Med., 125, 330, 1933.
82. ELLINGER y RIESER.—Hoppe-Seyler's Ztschr., 98, 1, 1916.
83. SCHIBUYA.—Strahlentherap., 18, 710, 1924.
84. HAUROWITZ.—Klin. Wschr., 13, 321, 1934.

## SUMMARY

The author, after reviewing all the etiological causes capable of producing vulvar pruritus concludes that in many of them porphyrinuria exists as a common denominator. On this finding he treats these cases with nicotinic acid and obtains good results. He believes that in the future it will be possible to clarify even more the relations which exist between pruritus and the metabolism of porphyrins.

## ZUSAMMENFASSUNG

Nachdem von dem Autor die verschiedenen ätiologischen Ursachen des Pruritus vulvae besprochen worden sind, kommt er zu dem Schluss, dass in vielen Fällen die gemeinsame Ursache einer Porphyrinurie besteht. Deshalb benutzt er in diesen Fällen mit gutem Erfolg Nikotinsäure. Man nimmt an, dass in der Zukunft die Beziehungen, die zwischen den Pruritus und dem Stoffwechsel der Porphyrine besteht, noch weitgehend aufgeklärt werden können.

## RÉSUMÉ

L'auteur, après avoir passé en revue toutes les causes étiologiques capables de produire un prurit vulvaire, conclue que chez beaucoup d'elles on trouve le dénominateur commun d'avoir porfirinurie. Se basant sur ce fait, il emploie le traitement de ces cas avec acide nicotinique, obtenant de bons résultats. Il croit que dans l'avenir on pourra éclaircir encore d'avantage les relations qui existent entre les prurits et le métabolisme des porphyrines.

## NOTA HISTORICA SOBRE LA CANNABOSIS

E. PEÑUELAS HERAS

Sección de Historia de la Medicina del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Director: Prof. P. LAIN ENTRALGO.

En 30 de junio de 1944, los doctores BARBERO y FLORES publicaron en esta misma Revista, y más tarde en la *Revista Española de Tuberculosis*, un avance de sus estudios sobre la enfermedad descrita en 1930 por JIMÉNEZ DÍAZ, y denominada por él cannabis o enfermedad del cáñamo. En la breve reseña histórica que hacen de la enfermedad, refieren que el doctor DANTÍN GALLEGO les ha proporcionado dos citas bibliográficas, extraídas del *Contributo bibliografico alla storia della pneumoconiosis, silicosis, Rass. de Medicina Industriale*, 1941-42, del Prof. L. CAROZZI, según las cuales ya RAMAZZINI y MORGAGNI indicaron, el primero, la acción nociva del polvo del trabajo del lino y