

# SIMPOSIO NACIONAL DE ALERGIA A MEDICAMENTOS

## INTRODUCCION

Profesor López-Botet

### MOTIVACIONES DEL SIMPOSIO

Finalidad de esta introducción es explicar el motivo por el que nos hallamos reunidos. El momento actual de la Clínica nos ofrece una situación nueva, un problema cada vez más frecuente, cada vez más importante: el de la alergia a medicamentos.

En los últimos años ha surgido en nuestras consultas un personaje nuevo. Se trata de un individuo que en el momento de recetar saca del bolsillo los recortes de unos envases de específicos, los extiende sobre la mesa, al tiempo que nos dice: "Mire bien lo que receta, porque soy alérgico a estos medicamentos." Se trata de otro individuo que más o menos pintorescamente afirma: "No me dé antibióticos, porque soy alérgico a todos." O bien: "No me dé penicilina ni nada que termina en ina."

Un buen porcentaje acude con su problema y con el de su médico a la consulta del alergólogo, porque ni uno ni otro se atreven a asumir la responsabilidad de administrar un antibiótico

ante una contingencia clínica que haga necesario. No es extraño en nuestros días y en nuestra consulta recibir a un "personaje límite" que pretende ser incapaz de tomar un medicamento, sea el que fuere, sin tener una reacción alérgica.

Psicológicamente, el paciente elabora un núcleo agresivo donde reúne unas vivencias de terror y una sensación íntima de indefensión. De una parte, la visión de una simple jeringuilla cargada aviva el recuerdo de la angustiosa sensación de muerte inminente que le produjo una inyección precedente. De otro lado se siente desarmado y siente la lógica ansiedad del que piensa que ante una nueva enfermedad no podrá utilizar el medicamento adecuado. Su espíritu se rompe en el conflicto "necesidad de fármaco-terror al mismo".

### HISTORIA DE LA ALERGOLOGIA

Hace veinticinco años, cuando yo empecé a ejercer, la alergia a medicamentos era una curiosidad y una rareza; hoy es una realidad cotidiana.

Se reducía entonces a algún que otro paciente incapaz de ingerir una aspirina sin que ésta le desencadenara un edema

angioneurótico, a alguno que otro quien al ingerir yoduros sufría un eritema pruriginoso. Se insistía en los libros de Farmacología sobre la agranulocitosis por piramidón y sobre el "rash" escarlatiniforme que éste alguna vez provoca. Finalmente aprendíamos en los libros que el Neosalvarsán endovenoso producía alguna vez muertes súbitas, y que estos arsenicales, junto a los preparados de bismuto y oro, provocaban en ocasiones eritrodermias. Naturalmente, apenas se insistía en el mecanismo alérgico de todo ello.

La realidad de los años treinta, de los años cuarenta y de los años cincuenta era que el piramidón se ingería masivamente por toda la población como febrífugo y como analgésico y que sus accidentes eran excepcionales. Hoy la alergia al piramidón y a sus derivados es un problema de cada día y de cada médico.

Los metales han pasado, los yoduros se usan poco. La aspirina sigue usándose y sus accidentes alérgicos no han aumentado. En cambio las pirazonas han reducido mucho uso como antipiréticos y lo han aumentado como anti-reumáticos, conservándose además a la cabeza de los analgésicos. Curiosamente, la alergia a pirazonas, junto con la alergia para antibióticos, es hoy en día, con mucho la más frecuente.

Más adelante recogeré esta idea para buscar en este hecho alguna pista para resolver alguna de nuestras muchas incógnitas.

Psicológicamente, el médico se enfrenta con la situación de abrumadora responsabilidad, unas veces como agente involuntario de un accidente incluso mortal y otras veces como terapeuta que precisa administrar una droga temible para un paciente que sufrió ya otra vez algún shock alérgico.

Nuestra finalidad, al reunirnos, es preguntarnos en primer término hasta qué punto somos responsables de esa situación nueva, cuáles son los mecanismos de su génesis y qué podemos hacer

para evitar la alarmante progresividad de su incidencia.

En segundo término, impregnarnos del problema aprendiendo unos de otros. En tercer, pero muy importante, término, decidir ante el problema ya creado y ante el enfermo concreto cuál es nuestra mejor manera de actuar diagnóstica y terapéutica en el momento presente.

Lo que aquí digamos irá recogido en una monografía para todos los médicos de España. Yo propongo y además decido que todos los aquí reunidos volvamos a reunirnos cada cinco años: cada uno volverá a hablar de su tema y cada uno de los presentes aportará lo que la clínica, el estudio y la investigación le hayan enseñado.

Cada cinco años todos los médicos españoles recibirán el suplemento monográfico que mantenga sus conocimientos en los límites de la actualidad sobre el problema. El progreso de la terapéutica y nuestra actuación de acuerdo con él han creado esta situación y nos sentimos obligados a afrontarla.

Pero volvamos a nuestra semiojeada histórica. En los accidentes por sulfamidas se deslindó pronto lo que era toxicidad, lo que era intolerancia y lo que eran reacciones alérgicas. A los dermatólogos hay que agradecer al mérito de haber señalado, como uno de los posibles mecanismos de sensibilización, el uso de pomadas de sulfamidas. El fármaco, junto a las proteínas alteradas de los exudados, ingresaría en el organismo como hapteno, utilizando aquéllas como soporte proteico.

Recuerdo cómo, al leer estos argumentos, encontré explicación para la génesis de dos eritrodermias exudativas que yo había vivido como estudiante en las salas de Patología general en la Facultad. El Neosalvarsón y el Orosanil intravenoso que respectivamente yo había administrado y que inexpertamente alguna vez dejé salir de la vena serían los haptenos que, incorporados al exudado por ellos provocado, habían sensibilizado a los pacientes.

La explicación era tan lógica como simplista. Cuántos alérgicos a sulfamidas no utilizaron jamás pomadas que llevaran dicha sustancia. Cuántos otros tratados con Neosalvarsán que habían sufrido reacción inflamatoria local por extravasación del medicamento no presentaron jamás alergia para el mismo.

Sin dejar de valorar el mecanismo de haptización, había, pues, que valorar el factor terreno y el factor personalidad. El afirmar que no es alérgico el que quiere, sino el que puede, es una solución tan fácil como provisional, sin embargo.

## EL MOMENTO ACTUAL

En efecto, la masividad de la alergia a medicamentos en el momento actual deja flotando en el aire, como algo evidente en la mente de todos, el que personalidad y herencia son un factor más para explicarla, pero, desde luego, ni el más frecuente ni el más importante.

Por el contrario, resulta cada vez más necesario valorar la personalidad físico-química del fármaco como base de una mayor o menor agresividad sensibilizadora.

El tamaño de la molécula puede tener valor, pero al adjudicar mayor capacidad alergizante a las moléculas grandes no debemos olvidar el tamaño bien pequeño de la molécula de aspirina o de yoduro sódico.

Es sin duda más importante la personalidad del fármaco como expresión de su estructura quien le confiere su carácter más o menos alergizador.

Esta realidad nos la ha enseñado bien esa gran droga con la que Fleming dió a tantos seres la oportunidad de salvar su vida: la penicilina; es sin duda el medicamento que más vidas ha salvado y por curiosa paradoja el que más accidentes mortales ha producido. Por ello hay que buscar en su molécula el secreto de ese poder alergizador, mayor sin duda que el de todos los fármacos conocidos.

Cuando empezaron a divulgarse los accidentes graves por alergia penicilínica se achacaron injustamente a la combinación con procaína, que le confería el necesario efecto "retard". Gracias a ello la procaína adquirió una mala prensa, de la que todavía goza. El vulgo médico y los que lo formamos olvidamos fácilmente los buenos servicios sin apenas accidentes que la procaína rindió durante muchos años en Cirugía menor y en Odontología, para recordar sólo el desprestigio que la propaganda nos imbuyó. Es hora ya de rehabilitar el fármaco dejando su culpabilidad alergológica, que tiene indudablemente, en su verdadero sitio, en su verdadera frecuencia y en su verdadero riesgo.

El gran problema surge en nuestro momento actual cuando los antibióticos, que podrían suplir a la penicilina al prodigarse su uso, se muestran también sensibilizadores y cada día más.

## PERSPECTIVAS DEL PROBLEMA

En el momento actual yo veo planteado el problema bajo estas tres perspectivas:

1.<sup>a</sup> Existe un misterio genético de un lado y muy probablemente una clave de azar inmunológico que tienen como consecuencia una realidad clínica como la siguiente: un paciente es sensible al piramidón y no a la aspirina, o viceversa, pese a haber usado con igual asiduidad ambos productos como analgésicos.

2.<sup>a</sup> Existe un misterio químico que hace de la molécula penicilina un agente mucho más sensibilizador que la molécula de estreptomycin. No vale decir que la penicilina ha sensibilizado más porque se ha usado más, ya que penicilina y estreptomycin, por su gran eficacia complementaria todavía vigente, desde hace mucho las hemos usado y las usamos aún todos en preparados siempre valiosos y que recetamos con

mayor asiduidad que la penicilina aislada. Es innegable, y salta al rostro, la desigualdad sensibilizante de uno y otro antibiótico.

3.ª El tercer misterio, inicialmente más fácil de desvelar con una lógica elemental, lo esbozamos al principio. Las pirazonas, primero como antipirina y luego como piramidón, las tomaron como febrifugos de gran eficacia, las tomaron de modo masivo, todos los seres humanos, y varias veces al año, en la era preantibiótica. No obstante, es hoy en día cuando sus accidentes alérgicos nos ocupan y nos preocupan en pacientes que por su edad no pertenecen a aquella edad de oro de los microbios, en la que toda la Humanidad se expuso a una experiencia masiva de sensibilización experimental al piramidón.

Al menos parcialmente, la solución a esta incógnita puede buscarse en la forma de administración. Antaño todos tomamos tabletas de piramidón. Hogaño nuestros pacientes reciben piramidón y butazolidina como inyectables o supositorios.

Los fabricantes de antiespasmódicos, conscientes de la virtud analgésica del piramidón, lo incorporan a sus supositorios y sus inyectables de espasmolíticos añadiendo o no la calificación de "compositum". Los elaboradores de medicación antirreumática aprovechan la comodidad del supositorio o la eficacia en parte mitificada del inyectable para administrar piramidón, butazolidina y derivados. Otros, con notorio éxito comercial y cuestionable eficacia, inundan el mercado con supositorios, presuntas panaceas para gripes y faringitis, que combinan en su fórmula dosis insuficientes y con irregular absorción de antibióticos, sales de bismuto de ilusoria actividad y un piramidón analgésico y antipirético que les garantiza un éxito sintomático.

En definitiva una droga que durante muchos años apenas sensibilizó administrada por vía oral, ahora lo hace y

mucho, seguramente porque su forma de administración se salta la barrera hepática y porque al ser inyectada provoca reacciones locales inflamatorias que facilitan su haptización.

## POLISENSIBILIZACION

Otro gran misterio de la alergia a medicamentos y de la alergia en general es el de la polisensibilización.

Es interesante y curioso el comprobar cómo al estudiar la sensibilidad alérgica de un paciente después de un shock alérgico por un antibiótico, hallamos sensibilidades e intolerancias comprobadas por provocación para otros antibióticos que antes toleró y en ocasiones para alguno que nunca se inyectó. Es también un hecho clínico que después de una reacción alérgica por un medicamento, y en nuestra experiencia sobre todo por suero antitetánico o penicilina, el paciente pone en marcha una urticaria que adquiere con frecuencia caracteres de cronicidad.

Daralergia y metalergia son palabras que apenas sirven para disimular nuestra ignorancia. Es seguro que el shock alérgico deja al individuo hiperrreactivo y que esta reactividad exaltada puede poner en evidencia sensibilidades latentes y subclínicas, pero además colocarlo en situación de reaccionar inespecíficamente.

Es muy probable que los basófilos, que después del shock alérgico no han vaciado sus granulaciones liberando histamina y restantes mediadores de la alergia, queden en estado de facilitación máxima para hacerlo. Pero esta hipótesis precisa de confirmación experimental para dejar de ser mera elucubración.

Respuesta a estas incógnitas y a otras muchas, planteamiento de bastantes más, seguramente más interesantes, espero escucharlas de los labios de los participantes y asistentes a este Simposio. Espero seguir aprendiendo cuando

nos reunamos aquí otra vez dentro de cinco años.

Mientras tanto, pensando, discutiendo, investigando, trabajando en nuestro quehacer médico y ocupándonos de esta parcela que nos interesa muy especialmente, seguiremos cumpliendo nuestro destino intentando algo útil para nosotros y para los demás. En la intención y en el esfuerzo es donde se encuentra el verdadero éxito de cualquier empresa.

## **FARMACOGENETICA**

**Profesor Carmena**

La Genética es fundamental para la preparación del terreno adecuado en la génesis de muchas enfermedades. Hoy en día se sabe positivamente, por ejemplo, que un 2 por 100 de personas están predispuestas genéticamente para desarrollar unas anginas seguido de un reuma.

Existen en la Farmacogenética descritos individuos que por falta de succinil colinesterasa reaccionan excesivamente ante la succinilcolina y este carácter lo transmiten por herencia recesiva.

La falta de seis-fosfatodeshidrogenasa ha demostrado ser la base de muchas anemias hemolíticas por nitrofurantoina y primáquina y base también de los cuadros hemolíticos febriles del fabismo.

Hay pacientes cuya incapacidad para acetilar la isoniacida origina polineuritis por ésta. Otro tanto sucede con la sulfometacina y la hidralacina.

El número de enzimopatías descrito es extraordinario. De todas ellas, la única dependiente del cromosoma X es la falta de seis-fosfatodeshidrogenasa; las demás son autosómicas.

Las hidantoínas son tóxicas si genéticamente falta la enzima necesaria para su hidroxilación.

Las sulfonamidas son perjudiciales en pacientes con hemoglobinas patológicas,

y en las porfirinurias hay intolerancia a barbitúricos.

Las anemias aplásicas por cloranfenicol son también debidas a una insuficiencia genético-hereditaria de su médula ósea. Posiblemente tiene también este origen la pielonefritis por fenacetina.

En la alergia, el factor genético es fundamental, pero hay que desglosar de los accidentes alérgicos por medicamentos los que en realidad son pseudoalérgicos o alergomiméticos por enzimopatías genéticas. El campo de la Farmacogenética se abre como algo todavía en gran parte desconocido, pero que explicará muchos fenómenos hasta ahora poco claros.

## **PATOGENIA DE LA ALERGIA MEDICAMENTOSA**

**Doctor F. Laoz-Navarro**

Al considerar los factores que pueden dar lugar a hipersensibilidad medicamentosa hemos de clasificarlos en estos tres grupos:

### **CONDICIONES POR PARTE DEL PACIENTE**

Aunque suele decirse que los jóvenes son menos susceptibles que los adultos, y las mujeres más que los varones, el análisis de la amplia casuística de la literatura permite concluir que la hipersensibilidad medicamentosa puede ocurrir en cualquier edad e independiente del sexo.

No existe evidencia de que la constitución alérgica del sujeto influye de forma definitiva. Nuestra experiencia, en un estudio que hicimos sobre manifestaciones alérgicas entre el personal de una fábrica de antibióticos, apoyaba este

punto de vista, ya que encontramos un 17,4 por 100 de sujetos sensibilizados, con antecedentes familiares alérgicos, frente a un 16,4 por 100 del grupo sin constitución alérgica. Sin embargo, parece que la personalidad favorece las reacciones a drogas, en las que predomina clínicamente la urticaria, el asma y el shock.

### **INFLUENCIA DE LA ENFERMEDAD PÁDECIDA Y POR LA QUE SE ADMINISTRA EL MEDICAMENTO**

En este sentido debemos subrayar:

1. Mayor incidencia de fotosensibilización a las sulfamidas en sujetos vacunados recientemente. (Watkinson y Hillis.)

2. Los enfermos con L. E. D. tienen mayor susceptibilidad a reacciones medicamentosas. (Harvey.)

3. Sarcoidosis: Existe incidencia disminuida de dermatitis de contacto.

4. Hipogammaglobulinemia: Disminución de reacciones mediadas por anticuerpos humorales (penicilina).

5. Enfermos del tiroides y/o con anticuerpos tiroideos tienen mayor tendencia a desarrollar reacciones de hipersensibilidad a penicilina. (Blizzard, Hamwi, Skillman, Wheeler.)

### **NATURALEZA O CUALIDADES RELACIONADAS CON LA MISMA DROGA**

Es preciso tener aquí en cuenta:

1. La capacidad de la droga o sus metabolitos para combinarse con las proteínas y formar un antígeno completo (inmunógeno).

2. La estructura química del fármaco o sus metabolitos mediante la cual

actuarán más o menos fácilmente como haptenos.

3. Las dosis altas y períodos de administración prolongada facilitan la sensibilización.

A continuación expresamos en forma de cuadro los mecanismos inmunológicos de la alergia a medicamentos, con algunos ejemplos representativos:

#### **Reacción tipo I (anafiláctica o reagina dependiente)**

1. Choque anafiláctico inducido por drogas (penicilina, pirazonas, quinina, cloramfenicol).

2. Cuadros clínicos en los que predomina el asma y urticaria.

#### **Reacción tipo II (citotóxica)**

El anticuerpo reacciona con antígenos o haptenos absorbidos o combinados con las células.

1. Púrpura trombocitopénica (sedormid, quinina, quinidina, sulfamidas, tiazidas).

2. Anemia hemolítica (pas, fenacetina, quinina, sulfamidas, penicilina).

3. Agranulocitosis (?).

4. Anemia aplásica (?).

#### **Reacción tipo III (tipo Arthus, daño inducido por complejos tóxicos)**

1. Reacción tipo Arthus (antitoxinas, insulina).

2. Enfermedad del suero (sueros-antitoxinas, penicilina, sulfamidas).

## Reacción tipo IV (hipersensibilidad mediada por células)

Dermatitis de contacto: sulfamidas-estreptomina. Mecanismo desconocido (probablemente inmunológico).

1. Poliarteritis (sueros heterólogos, sulfamidas).
2. Hepatopatías (fenotiazinas, nitrofurantoína, derivados de hidrazinas).
3. Nefropatías (sulfamidas, pas, fenacetina, tridiona).
4. Síndrome semejante al L. E. D. (hidralazina, procaín-amida, penicilina).
5. Hipertrofia de ganglios linfáticos que simulan un linfoma maligno (tridiona).
6. Fiebre (sulfamidas, antibióticos, pas).
7. Algunas reacciones cutáneas.

## SHOCK ANAFILACTICO

Profesor V. López Merino

Las cifras de incidencia de reacciones anafilácticas a medicamentos en una población de pacientes de Medicina interna (4.000) son del orden del 57 por 1.000 en un 45 por 1.000 de pacientes, y fueron graves el 31 por 100 de ellas (14,5 por 1.000 pacientes).

En una población de 2.000 urgencias médicas, el 16 por 1.000 correspondieron a shock anafiláctico. Estas reacciones se debieron a antibióticos en el 57 por 1.000 del primer grupo y en el 41 por 100 del segundo, correspondiendo a la penicilina, en relación con la totalidad de antibióticos, el 69 por 100 del segundo grupo y, del primer grupo, el 43 por 100, si consideramos todo tipo de

reacciones, y el 67 por 100 si sólo tomamos los casos de choque anafiláctico.

Esta elevada frecuencia se atribuye al progresivo incremento en el consumo de fármacos y se hace incapié en el exceso de uso de antibióticos, sea por automedicación o por complacencia. Un factor muy importante es el de las posibles sensibilizaciones por medicamentos de "contrabando" provenientes de "fuentes ocultas" (correctivos, conservadores, aditivos, etcétera) que se detallan y del frecuente uso de mezclas medicamentosas con la posible potencialización anafilactógena.

Se detallan los modelos experimentales de anafilaxia en animales, incitando a la prudencia en su extrapolación a la patogenia, fisiopatología y clínica de la reacción anafiláctica humana, cuyos detalles se exponen, haciendo hincapié en el diagnóstico de las formas menos típicas (choque "acelerado", choque "retardado", choque mínimo y formas indiagnosticadas), por su progresiva trascendencia. En el diagnóstico diferencial se trata de discernir las formas anafilactomiméticas, cuyo desconocimiento puede inducir a error (especialmente intolerancias, idiosincrasias, fenómenos por liberación directa de histamina o anafilactoides, reacciones de Jarisch-Herxheimer y de Sanarelli-Schwartzman generalizada y síncope vasovagal) y cuyas dificultades hace plantearse la importancia del desarrollo de métodos biológicos para el diagnóstico de la anafilaxia medicamentosa.

## CONCLUSIONES: CONSIDERACION Y ESTUDIO

Respecto a la prevención y tratamiento y al tema en general se ofrecen conclusiones para considerar y completar por el simposio en los siguientes sentidos:

1. Importancia de dar normas a los médicos generales y de informar a la Sanidad Nacional.

2. Necesidad de aconsejar la prudencia en las indicaciones de drogas, sobre todo antibióticos, evitando abusos, automedicaciones, complacencia, etcétera. Evitar en lo posible la vía parenteral.

4. Recomendar uso de tests cutáneos, como ya se consiguió que se generalizara para los sueros, en las medicaciones potencialmente peligrosas, y dar normas de realización y limitaciones y errores de las mismas.

5. Invitar a la adecuada declaración obligatoria de los accidentes anafilácticos para poseer datos objetivos y fomentar el estudio sistemático de aspectos fisiopatológicos y patogénicos en los centros hospitalarios, sobre todo en relación con el choque anafiláctico.

6. Que la Sanidad reciba informes periódicos sobre los peligros de drogas admitidas para que pueda proveer campañas profilácticas.

7. Recomendar la implantación de una tarjeta, medallón o pulsera "salvavidas" en que se hagan constar particularidades anafilácticas, etcétera, del portador.

8. Incitar a la creación de un estuche de urgencia para tratamiento inmediato del shock anafiláctico, del cual tanto depende su pronóstico.

## ERITRODERMIAS MEDICAMENTOSAS

Doctor Vicente Torres Peris

En un estudio lo más detallado posible sobre los fármacos que pueden producir eritrodermias, se observa que algunas modalidades de las mismas, como la vesículoedematosa producida fundamentalmente por el arsénico, bismuto y oro (aunque de forma excepcio-

nal, la penicilina se ha visto que puede desencadenarla) están en franca regresión. Sin embargo, la forma de Wilson-Brocq va aumentando notablemente, y son capaces de producirla fármacos como: penicilina, estreptomina, cloranfenicol, A. C. T. H. y cortisonas, anticonvulsivos, citotóxicos, isoniacida, antimonio, barbitúricos, opio, pirazonas, sulfamidas, aplicaciones tópicas de mercuriales, etcétera.

Finalmente se hace un estudio de las terapéuticas clásicas y modernas, dividiéndose el tratamiento para su estudio en los siguientes apartados:

- a) Desensibilizante.
- b) Antitóxico.
- c) Local.
- d) Dietético.

Se hace un estudio conjunto de las denominadas eritrodermias medicamentosas, haciendo hincapié, en que si bien la eritrodermia es cuadro eminentemente dermatológico, su gravedad requiere que su conocimiento no sea exclusivo del dermatólogo.

Se hace un estudio de la eritrodermia desde el punto de vista evolutivo, etiopatogénico y morfoclínico. Se sigue la clasificación de Degos puramente morfoclínica que divide las eritrodermias en:

a) Tipo eritematoescamoso, en el que hay que distinguir las eritrodermias que descaman en láminas pequeñas tipo "pitiriasis rubra de Hebra"; y las que descaman en grandes láminas tipo de Wilson-Brocq.

b) Tipo vesículoedematoso.

El estudio del cuadro clínico de estos dos tipos de eritrodermia medicamentosa nos descubre no solamente la afectación cutánea de la enfermedad (enrojecimiento, descamación, pérdida de uñas, pelos, etcétera), sino una variada sintomatología (frío constante, hipoazuria, hemorragias, fiebre hepática) que determina la gravedad del proceso. La enfermedad evoluciona fatalmente en el 15 por 100 de los casos.

## ERUPCION FIJA POR DROGAS

Doctores Aliaga y Fortea

Como erupciones fijas por drogas se consideran una serie de manifestaciones clínicas, más o menos agudas, que aparecen en un mismo lugar después de la ingesta de una medicación determinada, constituyendo las "erupciones eritemato-pigmentadas fijas de Brocq" y que en sus formas más agudas dan un cuadro de eritema polimorfo.

Conocer con exactitud todas las drogas capaces de desencadenar estos cuadros clínicos ofrece evidentes dificultades, por el gran número de fármacos existentes, la continua síntesis de nuevos productos y la gran frecuencia con que actualmente se asocian distintas drogas en un mismo medicamento. Por otra parte, el aumento del nivel de vida nos ha llevado a un mayor grado de contaminación química de los alimentos, por lo que no hay duda de que muchas erupciones fijas, de etiología hasta el presente desconocida, deben atribuirse a sustancias químicas ingeridas, sin sospecharlo, en un gran número de alimentos en conserva, bebidas refrescantes, dulces, pastas dentífricas, etcétera.

Los fármacos más frecuentes capaces de producir estos cuadros son, entre otros, antipirina, fenoltaleína, barbitúricos, sulfamidas, sulfonas y quinina; menos frecuentemente lo producen las tetraciclinas, piramidón, digitálicos, ácido acetilsalicílico, meprobamato, etcétera.

Cada medicamento tiene tendencia a desarrollar una forma clínica determinada; por otra parte, existe una serie de factores personales que influyen en la aparición de la erupción, como son la mayor frecuencia en adultos y en individuos afectados de otros procesos, el desequilibrio ecológico, las alteraciones genéticas en el metabolismo de los medicamentos, etcétera.

Hemos revisado 10 casos de nuestra casuística y comprobado cómo el cuadro histopatológico varía con la clínica e

incluso puede presentarse con un cuadro clínico e histopatológico superponible al del lupus eritematoso sistémico en sujetos probablemente predispuestos a esta enfermedad.

Numerosos trabajos han intentado esclarecer la patogenia hasta el momento oscura de la erupción fija. Observamos, al revisar la literatura, hallazgos contradictorios a este respecto, llegando a la conclusión de que la erupción fija medicamentosa no puede ser explicada actualmente de forma adecuada y no existen conclusiones a favor de una base tóxica o alérgica de la erupción.

## HEPATITIS ALERGICAS

Profesores J. M. Rodrigo y  
F. J. García-Conde Bru

Después de señalar la importancia actual de gran número de fármacos y sustancias químicas como agentes etiológicos de un gran número de casos de "hepatitis", se definen las condiciones que deben reunir estas sustancias para que se las considere ya como hepatotoxinas —con actuación directa sobre el hepatocito— o bien como verdaderos agentes sensibilizantes, causantes de un gran número de las llamadas "hepatitis inducidas por drogas".

Se estudian a continuación ambos grupos de fármacos y sustancias químicas.

Seguidamente se centra el tema en el estudio de las hepatitis alérgicas medicamentosas y se valoran las diferentes hipótesis dadas para explicar su patogenia, insistiendo sobre todo en las teorías que intentan aclarar el mecanismo de la colestasis.

Se revisan las características clínicas y anatomopatológicas de ambos cuadros, insistiendo en la particularidad de que un mismo fármaco puede provocar

cuadros clínicos e histológicos muy diferentes en diversos enfermos.

Se esboza un esquema de las medidas profilácticas a emplear para evitar su aparición y se finaliza indicando una serie de aspectos terapéuticos de este tipo de hepatitis.

## CITOPENIAS MEDICAMENTOSAS INMUNOALÉRGICAS

Caracterizan a las citopenias medicamentosas inmuoalérgicas los siguientes hechos: 1) Alteración de una sola línea aunque un mismo medicamento puede alterar las tres líneas celulares en personas diferentes. 2) Actividad sensibilizante del medicamento sin relación con la dosis. 3) Tiempo de latencia de cinco a nueve días. 4) Dosis desencadenante muy pequeña. 5) Destrucción celular periférica. 6) Individualidad.

Con respecto a la etiología las drogas que más frecuentemente producen el accidente alérgico son: Penicilina (anemia), piramidón (agranulocitosis), quina y quinidina (trombopenia).

Clínicamente se caracterizan por un síndrome hemolítico generalmente extravascular cuando se afectan los hematíes, síndrome febril con ulceraciones, cuando se trata de una agranulocitosis y síndrome purpúrico en la trombopenia.

La sangre periférica privada del elemento celular afectado contrasta con una médula rica en elementos más inmaduros de la referida línea.

Serológicamente se pueden detectar porque en las anemias y durante la crisis el Coombs directo es positivo, generalmente de tipo Ig. M + C', las agranulocitosis se estudian por leucoaglutinación, test de desviación complemento y test de citotoxicidad vis a vis de una suspensión rica en polinucleares. El test más útil en la púrpura alérgica es el de desviación de complemento.

Acroyd señala que el medicamento se fijaría sobre una proteína celular actuando como hapteno. Miescher y Shulmar

señalan que el medicamento se fijaría a una macromolécula plasmática. Bernasconi señala que el medicamento (piramidón) alteraría el hematíe y lo transformaría en un agente antigénico.

La alfa-metil-dopa produciría un síndrome hemolítico por autoanticuerpos al alterar el sistema inmunocompetente.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN ALERGIA MEDICAMENTOSA

Profesor A. Oehling

Como consecuencia del considerable incremento de las alergias medicamentosas y los problemas que en clínica plantean, ha aumentado paralelamente el interés que en el último decenio se ha planteado por encontrar técnicas adecuadas para el diagnóstico de las mismas.

A través de las técnicas más usuales, la probabilidad diagnóstica con los distintos medicamentos es sumamente inferior a la que se obtiene con otros tipos de alérgenos. Las técnicas cutáneas, además de ser peligrosas, no aportan en la mayoría de los casos una ayuda eficaz, dada la inconstancia de sus resultados.

Las más importantes por su fiabilidad de ejecución y su simplicidad son las *intradermorreacciones*. Sin embargo, este tipo de pruebas diagnósticas, que en otros terrenos de la alergología han demostrado su indiscutible valía, tienen un valor relativo en el campo concreto de las alergopatías medicamentosas. Ello se debe a su poca fiabilidad, dando reacciones negativas cuando existe una sensibilización e incluso dando a veces reacciones positivas, no existiendo en realidad sensibilización alguna.

En cuanto a los tests epicutáneos, si bien son más inofensivos, son asimismo poco fiables, salvo en alergias intensas y especialmente cuando predomina la sintomatología cutánea. El resto de las

pruebas de diagnóstico de transmisión pasiva, directas e indirectas, ofrecen igualmente poca probabilidad diagnóstica.

La valoración de todas las dificultades y desventajas anteriormente citadas condujo hace bastante tiempo a intentar determinar en el tubo de ensayo la existencia de anticuerpos específicos frente a determinados medicamentos en el suero de los enfermos alérgicos. Así se intentó, mediante las técnicas "in vitro" de fijación de complemento, precipitación, hemaglutinación, etcétera, avanzar en este terreno, pero sin que los resultados hayan sido hasta ahora lo suficientemente demostrativos como para concederles un alto índice de fiabilidad diagnóstica.

## **METODO SEROLOGICO NEFELOMETRICO**

Teniendo en cuenta las dificultades ya expuestas y la responsabilidad que supone para el clínico, es por lo que se está tratando desde hace años de utilizar un método idóneo que ofrezca una mayor fiabilidad diagnóstica. De todas estas técnicas, fue la serológico-nefelométrica de Hoigné la que más llegó a convencernos, y que tras diversas modificaciones realizadas por nosotros, en principio por Sánchez-Cuenca y posteriormente por Subirá, es la que de rutina hemos estandarizado como elemento diagnóstico. La técnica es una reacción en dos etapas; en la primera se lleva a cabo la determinación de la concentración óptima de la sustancia utilizada capaz de precipitar las proteínas a altas diluciones; la segunda conduce a la reacción entre el suero y el medicamento, dentro de la concentración óptima conseguida de la sustancia ya citada; la sustancia en cuestión es un sulfonato de poliestirol. La fiabilidad diagnóstica de esta prueba es muy superior a la de los demás tests que actualmente se vienen utilizando. Nuestra experiencia se eleva

ya a 113 sueros de enfermos afectados de alergopatías medicamentosas, correspondiendo 102 a alergosis medicamentosas de tipo anafiláctico. La probabilidad diagnóstica de dicha prueba se eleva al 82,3 por 100. A nuestro juicio, esta técnica presenta unas grandes ventajas diagnósticas, superiores al test de transformación linfoblástica, frente a unos inconvenientes de minuciosidad y complejidad en su metódica y aparellaje. Consideramos que los escasos detractores de esta técnica, o bien no tienen experiencia alguna de la misma, o bien no ha sido llevada a cabo con la suficiente meticulosidad, ya que es sumamente difícil encontrar un plyestirol sulfonato de la suficiente garantía.

## **TEST DE LA VENTANA CUTANEA**

**Doctor José María Cortada  
Macías**

Después de un estudio de la función del eosinófilo se hace una revisión sobre las relaciones de la citada célula con la histamina y otras sustancias, entre las que se incluyen las mediadoras en alergia. Definido el test de la ventana cutánea, el autor informa sobre una modificación técnica que le es propia, tendente a dar mayor seguridad a la prueba, y que consiste, en síntesis, en hacer sucesivas ablaciones en la piel, bañando la primera con la sustancia a investigar; haciendo otra en el halo periinflamatorio de la anterior y una tercera ablación a escasa distancia de las anteriores; mirar la cifra de eosinófilos y compararla con unas ablaciones testigo y con la eosinofilia periférica.

Se exponen los resultados obtenidos en varios grupos de pacientes y con diversas sustancias medicamentosas y también con otras que se reputan como ampliamente alérgicas y que nó son

medicamentos. En el cuadro del final de este resumen se exponen los resultados obtenidos en el experimento y que se prestan a ciertas conclusiones que se exponen a continuación:

## CONCLUSIONES

En nuestro criterio la prueba de la v.c. tiene unas limitaciones en su misma esencia y que vienen dadas por la relación histamina-eosinófilo. Sólo si el medicamento produce, libera o moviliza histamina hay probabilidades de que el test sea positivo. Para recomendarlo para un medicamento determinado hay que conocer, en lo posible, cuál es el mecanismo de actuación de este medicamento, ya que si no es capaz de producir, liberar o movilizar histamina, el test será inútil. Ello explica que con medicamentos sólo se obtenga, en nuestro experimento, un 45 por 100 de positividad frente al 100 por 100 que se obtienen operando con pólenes y polvo de casa. El test da datos mucho menos

confirmativos que el estudio de los clásicos estigmas alérgicos y, sobre todo, es muy inferior al test de provocación, pero se muestra más útil y quizá menos peligroso que las pruebas cutáneas. La modificación técnica que propugnamos ha servido para elevar el número de positividad, pero no lo hace en número suficiente para cambiar el signo del experimento. Añadiremos que, en nuestra opinión, si no hubiese otras pruebas suficientemente válidas, de todo el experimento se podría sacar la conclusión de que la citada historia clínica, las pruebas de provocación y la investigación de los estigmas alérgicos son mucho más válidos para el diagnóstico que el test de la v. c., pero éste es, a su vez, más válido que las pruebas cutáneas. Es evidente que en ciertas sustancias, seguramente muy relacionadas con la histamina en su proceso de actuación, la prueba es mucho más favorable que en otras en las que parece que la citada sustancia tiene muy poca o nula intervención en la reacción que desencadena.

| SUSTANCIAS       | NUMERO DE PRUEBAS | V. C. POSITIVO         |
|------------------|-------------------|------------------------|
| Penicilina       | 9                 | 6 (66 por 100)         |
| Estreptomicina   | 3                 | 2 (66 por 100)         |
| Piramidón        | 7                 | 2 (28 por 100)         |
| Yodo radiológico | 12                | 5 (41 por 100)         |
| Sulfamidas       | 8                 | 5 (62 por 100)         |
| Pas              | 3                 | 0                      |
| Butazonas        | 6                 | 1 (16 por 100)         |
| Meprobamatos     | 7                 | 3 (42 por 100)         |
| <b>Total</b>     | <b>55</b>         | <b>24 (45 por 100)</b> |

En nuestro fuero interno persisten serias dudas sobre la validez de una prueba que con todos los pronunciamientos favorables sólo da un 45 por 100 de resultados confirmativos. Esperamos que de esta reunión salgan conocimientos que permitan, en el futuro, centrar me-

yor, atendiendo a su mecanismo de actuación, el test de la v. c. para determinados medicamentos. Mientras tanto, y a pesar de la ilusión con que emprendimos el experimento, nos permitimos dudar muy seriamente de su validez en la práctica clínica.

# TRANSFORMACION BLASTICA DE LINFOCITOS

Doctor Antonio Briz-Murillo

La función del linfocito ha sido un misterio durante mucho tiempo. Para una gran mayoría era una célula sin futuro, que disfrutaba de una corta vida en el torrente circulatorio sanguíneo. Una minoría le atribuyó varias funciones, entre las que se incluían, la participación en procesos inflamatorios y la actuación como célula trófica. Ultimamente se acepta que esta célula toma parte en algunos aspectos de la reacción defensiva del organismo frente a agentes extraños y en la reparación de tejidos afectados.

El linfocito es una célula redonda, de aproximadamente seis a diez micras de diámetro. En el núcleo está condensada la cromatina y en el citoplasma hay una o más vacuolas que contienen un pequeño número de lisosomas.

Según Everett, hay dos tipos de linfocitos: los de producción rápida, que poseen una vida media corta, y los de producción lenta, que tienen una mayor supervivencia. Todos los órganos implicados en la reacción inmunológica contienen gran cantidad de linfocitos de larga vida media, que pueden formar la base de la memoria inmunológica.

El pequeño linfocito se puede transformar en una célula linfoide grande (blasto) con posibilidad de sintetizar ADN y dividirse por mitosis. Esta transformación se observó por primera vez en cultivo de tejidos, al cultivar linfocitos con el extracto vegetal de fitohemaglutinina.

La técnica para la transformación blástica de linfocitos requiere una rigurosa esterilidad, con extracción de sangre venosa en ayunas, poniendo una gota de heparina para cinco centímetros cúbicos. Aislamiento de leucocitos, dejando sedimentar los eritrocitos en un tubo de ensayo colocado en un ángulo

de 30 grados de treinta a noventa minutos. El plasma obtenido se mezcla con medio de cultivo (Medium 199, de Flow Laboratories) en proporción 1:4 ó 1:5, a cultivar en atmósfera de carbónico a 37 grados durante tres a cinco días.

## LA PRUEBA DE LEFTWICH EN EL DIAGNOSTICO DE LA ALERGIA MEDICAMENTOSA

Doctores R. Frouchtman  
y B. Vicens

En vista de los frecuentes resultados negativos de las pruebas diagnósticas en alergopatías del tipo humoral desencadenadas por los medicamentos, y basados en la hipótesis de que la hipersensibilidad se produce frente a algunos de los diferentes derivados originados a consecuencia de las transformaciones experimentadas en el organismo por las drogas, se utiliza de nuevo la técnica de Leftwich. Para ello, y después de extraer sangre en ayunas en un sujeto normal, se le administra el medicamento problema; nuevas extracciones a los treinta, sesenta y ciento veinte minutos; después de separar los distintos sueros se inyectan por vía intradérmica en la piel del enfermo; lectura a los quince minutos.

Presentamos los resultados de los 10 primeros enfermos, y las respuestas positivas en seis casos demuestran que si bien no se trata de una prueba de absoluta seguridad, en ocasiones revela su utilidad, ya que anteriormente la cuti-reacción al medicamento fue negativa.

## ALERGIA A LAS SULFAMIDAS

Doctor E. Subiza Martín

La alergia a las sulfamidas fue muy frecuente en la era preantibiótica, siendo

la causa más importante entre las dermatitis de contacto a drogas. En los momentos actuales el número de casos ha disminuido ostensiblemente, aunque en modo alguno han desaparecido, pues en estos últimos años ha habido una rehabilitación terapéutica de las citadas drogas.

Las manifestaciones más importantes son las cutáneas, y entre éstas, los exantemas, las dermatitis de contacto y generalizadas y las fotodermatitis. Las formas graves suelen adoptar la forma ampollosa y el síndrome cutáneo mucoso de Stevens-Johnson.

Las sulfamidas tienen una gran capacidad sensibilizante aplicadas por vía local y pueden dar lugar a monosensibilizaciones del grupo sulfanil-amida, que es común a casi todas ellas. En otras ocasiones, y quizá ello sea debido a la biodegradación oxidativa que sufren en el organismo, pueden dar lugar a alergias cruzadas con otras sustancias, como son los anestésicos locales derivados del ácido p-aminobenzoico, el propio ácido p-aminobenzoico, y ciertos colorantes, como los azoicos, las anilinas y las p-fenilendiaminas, empleadas estas últimas en el teñido del cabello.

Sobre estas alergias cruzadas al grupo "para", puede ocurrir que una persona sensibilizada a las sulfamidas no tolere la penicilina-procaína, dando lugar a accidentes cutáneos generalizados. El primer caso que publicamos en 1953 puede servir de paradigma de esta alergia cruzada. Se trataba de un enfermo, sensible a los tintes capilares, que hizo un eczema a los polvos de azol, al ser curado de una herida sin importancia. También resultó sensible a la aplicación de una pomada que contenía ácido p-aminobenzoico y un antihistamínico, reactivándole el eczema. Más tarde recibió penicilina-procaína, sufriendo una dermatitis generalizada grave que precisó hospitalización, cursando además con un "delirium tremens", lo que motivó una publicación del doctor Llopis, del Servicio del profesor Lafora.

Tiene interés práctico, al analizar una dermatitis generalizada a sulfamidas, hacer interrogatorio detenido de eczema de contacto a colorantes azoicos (medias de nailon, ropa recién teñida), intolerancia a los anestésicos locales, y accidentes con la p-fenilendiamina (teñido del pelo, eczema al contacto con pieles teñidas, mezclas antioxidantes, revelador de fotografía y aceleradores del caucho). También tiene interés señalar que las cremas antisolares que contiene PABA pueden ser reactivantes en las fotodermatitis a "sulfas".

## **ALERGIA A ANTIBIOTICOS NO PENICILINICOS**

**Doctores A. Sastre y  
J. Vallejo**

Se comenta la baja incidencia de reacciones alérgicas a los antibióticos no penicilínicos, y se justifica la previsión de un significativo incremento en los próximos años.

Se analizan 24 enfermos con sensibilización a antibióticos no penicilínicos, obteniéndose las siguientes conclusiones:

1. Claro predominio del sexo femenino.
2. Edad de la iniciación de la sensibilización muy variable, entre tres y cincuenta y siete años, con una media de treinta y cinco años.
3. Cerca de la mitad de nuestros casos padecían otro cuadro alérgico, asma bronquial fundamentalmente.
4. La incidencia de antecedentes familiares alérgicos —era muy baja—, del 8,3 por 100 solamente.
5. Significativo predominio de las manifestaciones cutáneas.

6. Entre los antibióticos responsables en nuestros casos, el cloranfenicol, originó los cuadros más graves (shock).

Se revisaron también 100 casos de dermatitis de contacto, elegidos al azar, encontrando sólo tres por antibióticos.

Exponen la metódica seguida en su departamento en el diagnóstico de las sensibilizaciones a estos antibióticos. Breves comentarios sobre los fenómenos de fotosensibilidad; fiebre medicamentosa y anemias hemolíticas y aplásicas desencadenadas por algunos de estos antibióticos.

Por último clasifican estos antibióticos por su estructura química para explicar los cuadros de sensibilización cruzada, especialmente entre la penicilina y las cefalosporinas.

Resaltan cómo en su experiencia no han visto sensibilizaciones al grupo de los macrólidos, a kanamicina y gentamicina.

## **ACCIDENTES ALÉRGICOS EN LA TERAPÉUTICA ANTITUBERCULOSA**

**Doctores J. Guallar Segarra  
y R. J. García Ramón**

Este trabajo se incluyó en extenso en el número 3, Vol. VIII, correspondiente a los meses de mayo-junio de 1971.

## **ALERGIA PENICILÍNICA**

**Doctores A. Basomba y  
J. M. Sánchez-Cuenca**

Desde la publicación del primer caso de muerte anafiláctica publicada en 1946 por Wilenski, la alergia penicilínica ha aumentado en forma alarmante. Se recogen diversas estadísticas mundiales que confirman este hecho. Las causas

que han provocado este aumento, a juicio de los autores, son entre otras: 1) El aumento del consumo mundial; 2) El uso indiscriminado; 3) La asociación del antibiótico a sustancias medicamentosas diversas que potencian su capacidad antigénica; 4) La utilización industrial de subproductos de la penicilina (piensos compuestos, etcétera); 5) La presencia accidental de penicilina en alimentos (leche).

## **INMUNOLOGÍA**

La penicilina, como hapteno (según el concepto sentado por Landsteiner a principios de siglo), exige su previa copulación a una proteína orgánica para adquirir la capacidad de estimular la producción de anticuerpos frente a ella. Desde los trabajos de Levine, De Weck, Parque, Ovary, etcétera, sabemos que la penicilina no es el determinante antigénico en sí, ya que sus combinaciones con las proteínas orgánicas no son lo suficientemente estables para la producción de un complejo proteína-hapteno, habiéndose individualizado algunas sustancias intermediarias de su metabolismo, las cuales han demostrado, experimentalmente, poseer capacidad sensibilizante. Algunos de estos "metabolitos" se han denominado "determinantes menores" (penicilina, etcétera), habiéndoseles atribuido la responsabilidad de los cuadros clínicos graves o "mayores". Otros determinantes "mayores" (ácido benzil-penicilénico, ácido benzil-peniciloico) serían, según Levine, responsables de síntomas calificados de "menores". Esta clasificación tan simplista se ha mostrado insostenible, habiéndose constatado que ambos tipos de determinantes son capaces de dar lugar a ambos cuadros clínicos.

Clásicamente se señala a la albúmina como "soporte proteico" para la formación del antígeno completo. Nosotros hemos podido, sin embargo, comprobar experimentalmente que dicho papel pue-

den ejercerlo también diversas fracciones proteicas pertenecientes a los grupos alfa y gamma.

Parece admitido en la actualidad el papel de la reagina en la mayoría de los accidentes de alergia penicilínica. La reagina (inmunoglobulina caracterizada por Ishizaka como clase E) sensibiliza la piel, por lo que, al menos en teoría, el método más idóneo de diagnóstico debe ser la reacción cutánea. Parece comprobado que la existencia de anticuerpos de naturaleza IgG e IgM (que se encuentran en sujetos no alérgicos que han recibido penicilina) no tienen habitualmente nada que ver con la presentación de fenomenología clínica, a excepción de algunos cuadros menores pertenecientes al tipo III de alergia. La dermatitis de contacto por penicilina pertenece al capítulo de la hipersensibilidad celular (alergia tipo IV).

## CLINICA

Los autores presentan la estadística correspondiente a alergia penicilínica tras el estudio de 650 pacientes atendidos en la Sección de Alergia del Departamento de Medicina Interna de la Residencia "La Fe". Aportan diversos datos estadísticos en relación a la frecuencia de sensibilizaciones medicamentosas, edad, concomitancia de otra patología alérgica, etcétera. Se analiza la frecuencia de cuadros clínicos, destacando el alto porcentaje de asma, shock y gran anafilaxia, así como los esporádicos casos de dermatitis de contacto, reumatismo palindrómico, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativas, etcétera.

Se exponen asimismo los porcentajes de sensibilización cruzada entre las penicilinas naturales y semisintéticas y el grupo de las cefalotinas.

Los autores exponen una metodología general de exploración, que comporta la realización de pruebas mediante un "stock" de antibióticos, en soluciones *viejas* y concentraciones crecientes, que

se inician con una prueba por escarificación, utilizando concentraciones de una unidad por mililitro, llegándose mediante esta pauta a la realización final de verdaderas pruebas de exposición controlada.

## RESULTADOS

Se detallan los resultados obtenidos en relación a la confirmación de una verdadera hipersensibilidad, que llegan a porcentajes del 66 por 100 de fiabilidad en el caso de la penicilina. Este elevado porcentaje queda justificado por la selección que se realiza de la enfermería: mientras la mayoría de estadísticas parten de grupos de enfermos en los que solamente existe una sospecha clínica de alergia medicamentosa, los autores seleccionan exclusivamente para su estudio, aquellos casos en los que no quedaba ninguna duda de la existencia real de la misma. En relación a ello cabe decir: 1) Muchas reacciones exantémicas atribuidas a alergia penicilínica pueden ser debidas a la enfermedad aguda o efecto del tratamiento antibiótico y no representar, en cambio, situación de hipersensibilidad alguna (siendo, por tanto, muy cuestionable la inclusión de estos enfermos en las estadísticas). 2) Tras una reacción severa, los anticuerpos pueden no ser detectables durante unas semanas, o incluso, tras una tal reacción, el paciente puede no volver a fabricar nunca más anticuerpos. 3) Tratamientos previos (antihistamínicos) pueden inhibir una reacción local. 4) La dosis de alérgeno idónea para la exploración puede variar de un individuo a otro, siendo ésta la razón por la cual los autores propugnan la estandarización de una pauta a base del aumento progresivo de las dosis (la mayoría de los trabajos se realizan empleando únicamente una determinada dosis).

Se mencionan por último diversas técnicas de detección de hipersensibilidad penicilínica, con especial mención al

empleo del complejo benzil-peniciloil-policilina y otros metabolitos (penicilamina) propugnados por Levine y otros autores

## **INMUNOQUIMICA Y METODOS DIAGNOSTICOS EN ALERGIA PENICILINICA**

**Profesor C. H. Schneider**

Existen dos importantes cuestiones para el clínico preocupado por los problemas de la alergia penicilínica: 1.º Qué perspectivas hay de obtener preparados penicilínicos sin alergenicidad. 2.º Cómo pueden diagnosticarse claramente las alergias a la penicilina. La discusión de todo ello exige conocimiento de la química de la penicilina y de los mecanismos de respuesta inmunológica del hombre ante los compuestos químicos de bajo peso molecular.

### **RESPUESTA INMUNOLOGICA DEL HOMBRE A LA PENICILINA**

La penicilina no es un antígeno, sino un hapteno. Hay que distinguir pues tres fases. Primera, la formación de antígenos penicilínicos. Segunda, la sensibilización, y tercera, la exposición del individuo sensibilizado a antígenos penicilínicos y la reacción alérgica consiguiente.

**Formación de antígenos penicilínicos:** Existen dos centros reactivos en la molécula de penicilina; uno, la unión carboxamida del anillo lactámico y otro la función sulfuro del anillo thiazolidina; ambos pueden reaccionar separados o unidos para dar compuestos antigénicos. Llamamos intrínsecas a las reacciones moleculares de la penicilina y en esos casos hablamos de inmunogeneidad intrínseca.

Ejemplos son: 1.º La penicilización directa de las proteínas "in vivo". 2.º La formación "in vivo" de ácido peniciloico

y la consiguiente reacción de su anillo thiazolidin-sulfuro con las uniones disulfídicas de los portadores autólogos. 3.º Formación de ácido peniciloico "in vivo" y su transformación en peniciloil y otros menores determinantes.

Por otro lado, las preparaciones de penicilina pueden contener productos de degradación tales como ácido penicilénico disulfido o ácido peniciloico, productos de condensación que incluyen varios tipos de polímeros, y finalmente productos de reacción entre penicilina e impurezas o sustancias añadidas, singularmente proteínas peniciladas y celulosa penicilada. La inmunogeneidad debida a esto se llama extrínseca.

El más importante y mejor estudiado de los determinantes es el peniciloil. Puede aparecer por reacción directa de la penicilina con proteínas o por caminos adicionales y por ello se halla con gran frecuencia. No obstante el ácido penicilénico y otros derivados pueden ser significativos.

Una cuestión práctica es la de saber si una gran proporción de las reacciones adversas por penicilina son o no debidas a factores inmunológicos extrínsecos.

De ser así, un hábil manejo y una adecuada eliminación de dichos elementos reduciría la antigeneidad de la penicilina. Las publicaciones de Feimberg y de un grupo Beecham sobre el particular despiertan esperanza, aunque la opinión en el momento actual es aún muy cauta a este respecto. Aunque algunas penicilinas del comercio se benefician de esta purificación, los preparados de benzilpenicilina o fenoximetilpenicilina están libres de impurezas y por ello de inmunogeneidad extrínseca.

El problema de la purificación puede ser de gran importancia para penicilinas semisintéticas, preparadas a partir de ácido 6-aminopenicilánico obtenido por hidrólisis de benzilpenicilina con preparaciones enzimáticas crudas. Verdaderamente la alta inmunogeneidad del ácido

6-aminopenicilánico se debe a la contaminación con proteínas peniciladas. Especiales consideraciones requieren las penicilinas con grupos reactivos adicionales tales como ampicilina con un grupo amino primario en la cadena lateral o cefalosporinas con su grupo acetoxi-álilico.

¿Cuáles son las perspectivas para reducir o abolir la inmunogeneidad intrínseca de las penicilinas? El camino lógico para alcanzar una solución parece ser una inactivación de la reactividad beta-lactámica y de la función sulfuro, procurando no alterar la estructura esencial que lleva consigo la acción antimicrobiana.

Sin embargo, esto es difícil, porque la reactividad beta-lactámica es necesaria para la actividad antimicrobiana, y los preparados que la perdieran serían menos antigénicos, pero menos activos. La inactivación de la función sulfuro parece posible por oxidación a sulfona, pero ya en 1949 se describieron estas penicilinsulfonas como preparados poco activos.

## SENSIBILIZACION CON ANTIGENOS PENICILINICOS

Las consideraciones químicas son necesarias, pero insuficientes, para explicar la sensibilización. Es probable, aunque no bien conocido, que las reacciones inmunoquímicas en el interior del organismo no varíen de un individuo a otro. Sin embargo, los tipos y títulos de antígenos específicos varían individualmente y sólo un porcentaje entre el 1 y 5 por 100 de los pacientes tratados con penicilina llegan a tener síntomas alérgicos.

Un buen número de pacientes así tratados llegan a tener tasas de anticuerpos considerables sin presentar síntomas alérgicos. La predisposición genética influye seguramente en la cantidad y calidad de la respuesta inmunológica. La forma y vía de administración influye la relación cuantitativa de los distintos tipos de anticuerpos formados.

**Eliminación de reacciones alérgicas.**—El que una persona sensibilizada a la penicilina vaya a presentar síntomas alérgicos al recibir dicha droga de nuevo, depende de su estado inmunológico (tipos y títulos de anticuerpos, presencia de linfocitos sensibilizados), así como de otros factores. Estos son: cantidad y modo de administración de la droga, así como calidad y tipo de la penicilina utilizada.

Las manifestaciones más frecuentes de alergia penicilínica son de las de tipo inmediato (shock anafiláctico, urticaria) mediadas por anticuerpos sensibilizadores de la piel llamados reagentes o IgE inmunoglobulinas. Lo fundamental aquí es la liberación de histamina de las células cebadas. Hay además reacciones de alergia retardada representada por exantemas morbiliformes.

Desde un punto de vista químico parece claro que las precauciones para evitar la formación de preparados de penicilina inmunógenos debe ser también mantenida para evitar la formación de "elicitors". Ambas características no coinciden forzosamente. Por ejemplo, una proteína pequeña con sólo un grupo peniciloil puede inducir la formación de anticuerpos anti-peniciloil, pero educiría difícilmente reacciones peniciloil-específicas. De otro lado, compuestos poliméricos multivalentes con respecto a peniciloil pueden no ser inmunogénicos, pero ciertamente educen anafilaxia peniciloil-específica. Un ejemplo de un "elicitor" con escasas propiedades inmunogénicas es la carboximetilcelulosa penicilada. La carboximetilcelulosa se usa como aditivo en muchos preparados de penicilina.

## DIAGNOSTICO DE LA ALERGIA PENICILINICA

Existe un impresionante arsenal de métodos. Los tests serológicos y celulares son de gran interés científico. Sin

embargo, todos ellos, salvo el test de degranulación de los basófilos son demasiado complejos o demasiado largos. Nuestra opinión es que en el momento presente los tests cutáneos con reactivos adecuados son el único camino para los clínicos.

Los reactivos requeridos comprenden: peniciloil-polilisinas, ácidos peniciloicos, penicilinas polímeras y derivados adicionales. No es, sin embargo, una prueba completa, aunque muy eficiente en manos experimentadas. Sin embargo, la falta de interés comercial impide facilitar estos preparados fácilmente a la clase médica.

Los métodos serológicos tales como hemoaglutinación o uniones al suero de haptenos penicilínicos, no miden los anticuerpos sensibilizadores de la piel (IgE) pero sí las IgE e IgM inmunoglobulinas. Estas últimas no son las responsables de las reacciones por penicilina, pero sí sirven para dar una idea de la inmunización del sujeto.

Solamente son importantes de un modo definitivo para las anemias inducidas por penicilación de los eritrocitos.

En la sensibilidad retardada se puede observar por el test del parche inhibición de los macrófagos y estimulación de los linfocitos. El cultivo de linfocitos parece ser un test valioso para confirmar tests cutáneos positivos. Sin embargo, sólo los criterios bioquímicos, tales como la incorporación de timidina tritiatada, parecen adecuados para valorar índices de estimulación.

En nuestras manos, los linfocitos de pacientes con sensibilización específica son mucho mejor estimulados por la penicilina que por las polilisinas (peniciloil) multivalentes. Parece ser que durante la incubación se forman "elicitors" peniciloil específicos, con mayor capacidad estimulante que las polilisinas citadas.

Contrasta esto con el hecho de que para la degranulación de las células cebadas y para los tests cutáneos es mejor usar peniciloil-polilisinas que penicilina.

Seguramente el mecanismo molecular de estimulación de los linfocitos es diferente que el de estas otras dos reacciones.

### **INHIBICION ESPECIFICA DE LAS REACCIONES ESPECIFICAS CON HAPTENOS MONOVALENTES**

La inhibición específica, por haptenos monovalentes, de las reacciones inmunológicas "in vitro" es tan vieja como la inmunología misma. Ocasionalmente, los estudios de inhibición en animales dejan la impresión de que se requieren dosis muy altas de haptenos inhibidores para mantener un período refractario de corta duración. Esto parece verdad en nuestras primeras experiencias sobre inhibición de la precipitación, hemoaglutinación, fijación del complemento y reacciones de Schultz-Dale con una selección de derivados penicilínicos. Nuestras mejores preparaciones son prometedoras y parece ser que, en el cobayo, la inhibición completa de la anafilaxis puede ser conseguida por 200 fold molar exceso de hapteno penicilínico en relación con el peniciloil presente en los conjugados "elicitadores". Los primeros resultados con el inhibidor (BPO-FLYS) son prometedores. El compuesto fue administrado sin dificultad, en pacientes claramente alérgicos, durante dieciséis días en dosis de tres gramos! En algunos casos, los síntomas desaparecieron enseguida en vez de tardar varios días. Es importante que con la cobertura de este hapteno inhibidor se puede dar la terapia penicilínica sin síntomas alérgicos. Los test cutáneos que habían sido positivos se hacen negativos en una semana y los tests de hemoaglutinación decrecen. Estos efectos no son del todo explicables por una inhibición hapténica. Es posible que se deban a la conjunción de un hapteno inhibidor y de penicilina inmunogénicamente activa y que por ello sean un método de desensibilización.

Este hapteno inhibidor (N-benzilpeni-

ciloil-N-formil-lisina = BPO-FLYS) no está libre de objeciones; puede en efecto conjugarse con portadores autólogos, y los pacientes con gran sensibilidad al ácido penicilínico pueden también reaccionar ante el hapteno. Sin embargo, el principio de la hapteno-inhibición es factible usarse con éxito para tratar y prevenir las reacciones alérgicas en el hombre.

## INTERVENCION DEL DOCTOR SURINYACH

Han quedado expuestos a examen en el día de hoy importantes aspectos de la alergia a medicamentos. La incidencia de estas alergias sobre la población muestra una curva creciente sobre cualquier otro tipo de alergias.

Las causas de la elevación de esta curva radica, sin ninguna duda, en el aumento de exposición y la calidad de los medicamentos introducidos en años recientes.

Entre el aumento de medicación interesa destacar, por las posibles medidas profilácticas, las medicaciones superfluas, de complacencia y las dosis indiscriminadas.

Nos es difícil, como se ha dicho, determinar lo que corresponde de nuestras sensibilizaciones a propiedades intrínsecas al antígeno y al factor exposición. En el caso de la penicilina, por ejemplo, es difícil saber hasta dónde estaremos cosechando la inyección masiva de penicilina en la población de hace unos pocos años.

El diagnóstico específico de la alergia medicamentosa, como el de cualquier otra cuyo antígeno posee farmacodinamia o toxicidad, es más difícil que el de las alergias por antígenos supuestos inertes.

Además de las reacciones alérgicas a medicamentos existen otras acciones medicamentosas en algunos aspectos

alergomiméticos, ya por su paradoja o por su gran intolerancia.

La mera exacerbación de las propiedades tóxicas de un medicamento es, en principio, tan poco alérgica como la exacerbación de las propiedades curativas. No obstante, existe aun la posible sensibilización auténtica a un tóxico, especialmente sospechosa cuando el síndrome refleja un organotropismo constante, no explicable de otra manera. Necesitamos conocer bastante más de la integración y desintegración de los fenómenos de hipersensibilidad para circunscribir este punto.

### "SINDROME DE PLACEBO"

Quiero mencionar ahora —completando ideas expuestas aquí— que existe una propiedad farmacodinámica inherente a la simple toma de cualquier medicamento. Exagerando un poco con fines de introducir el concepto, lo voy a llamar ahora el *síndrome de placebo*.

Un tanto por ciento elevado de los tratados con placebo —el más inocuo, doble ciego y doble ciego alternante— acusa síntomas tales como cefalea, somnolencia, palidez, sudoración, anorexia y sequedad de boca al comenzar a tomarlos. Tratándose de enfermos en situación de stress, o con especial disposición psíquica, se han registrado urticarias, edema y eosinofilia en individuos no alérgicos y en algún caso una toxicomanía para el placebo.

Debemos, pues, admitir a priori la presencia de alguno de estos síntomas mencionados en cualquier predicación auténtica, en cuyo caso podrá sumarse el efecto placebo a cualquier otro.

No debe, pues, extrañarnos que el enfermo que ha pasado un shock brutal por un antibiótico nos venga luego a explicar que "cualquier medicamento" le produce alergia. Cualquier síntoma de los descritos en el síndrome del placebo es capaz de dar al enfermo la sensación de una premonición del shock.

Si se produce una sintomatología psicósomática por el mero placebo, que no podrá producirse por el miedo a la repetición de un shock-traición brutal en la que el supuesto medicamento protector puso al enfermo a las puertas de la muerte.

El problema del diagnóstico específico es, pues, enormemente complejo por parte del medicamento, por parte del grupo de alergia que ejerce y por parte del enfermo.

No es, pues, de extrañar el bajo índice de utilidad de las pruebas cutáneas y de las pruebas "in vitro" que han sido aquí reportadas, especialmente si las empleamos en los accidentes medicamentosos de aspecto alérgico en conjunto.

Hemos visto aquí que existe además una gran diferencia, en general, entre el índice de utilidad de las pruebas verificadas en los individuos con alergia segura al antígeno y en los casos dudosos, que son los que interesan clínicamente. En estos últimos el índice de fiabilidad no sobrepasa corrientemente el 30 por 100, medida que no satisface el interés clínico y científico del médico, y aun menos el interés práctico del enfermo. Si entonces estamos aún en un período de recogida de datos, es absolutamente seguro que la sesión de hoy, tanto por parte de los ponentes como de los que han participado en la discusión, ha sido brillantísima y la motivación del presente simposio plenamente justificada.

## **ALERGIA A LA PROCAINA Y OTROS ANALGESICOS**

**Doctor J. Farrerons-Co**

Fundamentalmente los anestésicos locales pueden dividirse en dos grandes grupos. Uno en que se incluyen los ésteres del ácido para-aminobenzoico, y el segundo que se compone fundamentalmente de amidas, que pueden o no

estar relacionadas entre sí, tipo lidocaína.

En el primer grupo la presencia del radical (NH<sub>2</sub>) en posición para, da lugar frecuentemente a reacciones cruzadas. Es decir, que un enfermo sensible a un determinado anestésico local, puede ser alérgico a otra droga (sea anestésica o no) de parecida estructura estereoquímica.

Esta alergia cruzada puede explicar la existencia de casos de alergia a la primera inyección de un anestésico en sujetos que ya eran sensibles a otras drogas del grupo, que distintas en fórmula química son análogas en la posición del radical (NH<sub>2</sub>).

Existe una gran discrepancia en cuanto a la frecuencia de las reacciones a los anestésicos y otra en tanto a la eficacia de las pruebas cutáneas con dichas drogas.

Existen pocas estadísticas que puedan evaluar su frecuencia. Al hablar de alergia a la procaína es donde hay que tener más en cuenta la existencia de una intolerancia de tipo tóxico-farmacológico (sensibilidad al tóxico, sobredosificación individual) la alergia verdaderamente dicha como respuesta inmunológica al fármaco.

El asunto de la validez de las pruebas cutáneas también está en debate.

## **REACCIONES DE INTOLERANCIA AL ACIDO ACETIL-SALICILICO**

**Doctores J. Hernández García, M. Rubio Sotés, J. Carnés, Isidro y A. Ortega Núñez**

Al igual que sucede con otras drogas, el uso tan extendido de aspirina y similares lleva consigo un aumento paralelo de las posibilidades de sensibilización. En nuestra casuística de 740 enfermos hemos encontrado que 36 pacientes son

sensibles a este analgésico, lo que supone una frecuencia del 4,8 por 100, sólo superada ampliamente por penicilina-procaína-estreptomocina. De los 36 enfermos aspirino-sensibles, 24 son mujeres y 12 varones. El promedio de edad da comienzo a la intolerancia con los treinta y nueve años (38,2 en mujeres y 40 en hombres). La duración de la intolerancia en uno de nuestros casos llega a ser hasta de veinte años. El intervalo de tiempo transcurrido desde que ingiere la droga hasta que aparecen los síntomas clínicos es de menos de treinta minutos en 20 casos; entre una y dos horas en cuatro y por encima de tres horas —entre tres y 24— en los restantes.

La historia familiar atópica no influye en la aparición de sensibilización a este analgésico. En un 30,5 por 100 coexiste una sensibilidad con pirazonas. En dos casos también aparecieron los síntomas al ingerir ácido mefenámico. En 16 casos los síntomas fundamentales son de índole respiratoria (corizas muy exudativas, disnea, tos recia persistente) y en los restantes, sólo manifestaciones dermatológicas (urticaria; edema angioneurótico, etcétera). Suelen verse eosinofilia en sangre periférica y, sobre todo, en esputo, a pesar de estar bajo medicación esteroidea. Es especialmente llamativa la aparición de alteraciones O. R. L., observándose poliposis nasal en el 34,3 por 100 de los pacientes. Aunque no somos partidarios de la polipectomía, en cinco pacientes se había realizado un total de 18 polipectomías, sin que por ello se desencadenara una crisis de disnea. En 13 de los 16 casos con disnea persisten los síntomas, a pesar de no haber vuelto a ingerir la droga, habiéndose hecho muy corticodependientes. Se han realizado 18 pruebas de Leftwich y otras tantas de transferencia pasiva de la sensibilidad, todas con resultado negativo. Con respecto a si en la intolerancia a la aspirina, existe o no un mecanismo inmunológico, hay diversidad de opinio-

nes. Para unos autores no hay duda de la evidencia de este mecanismo. Sin embargo, otros lo niegan ante la negatividad de estas las pruebas "in vivo" e "in vitro" realizadas al respecto, pensando más bien que se trata, o bien de una alteración en los quimiorreceptores pulmonares, periféricos, etcétera, que llevaría consigo el que en estos enfermos la aspirina actuase como agonista de liberación de quininas, en vez de antagonista, o bien a un defecto enzimático inhibitorio.

## EVOLUCION CLINICA

Sea cual sea el mecanismo, es un hecho evidente que el asma asociado a poliposis nasal y sensibilización a aspirina, tiene una personalidad propia, con una evolución clínica muy diferente a los demás tipos de asma e incluso a la de los pacientes, que son sensibles a la aspirina y que esta sensibilidad sólo se manifiesta por alteraciones alérgico-dermatológicas.

Debemos ser muy prudentes en realizar puntos de exposición, haciendo antes una anamnesis muy cuidadosa, pues pueden aparecer accidentes graves, a veces mortales.

## REACCIONES ALERGICAS ANTE LA INSULINA

Doctor R. López-Palacios  
Belmonte

Por ser la insulina un polipéptido, tiene potencialmente capacidad alérgica e inmunizante, aunque probablemente, debido a su bajo peso molecular es porcentualmente poca su incidencia.

Por proceder las insulinas en uso de animales —buey y cerdo principalmente— y ser en la secuencia y tipo de aminoácidos de su molécula, diferentes

a las del hombre, resultan elementos "no reconocidos", condición que unen a la de ser un polipéptido.

La insulina, en el aspecto que la estamos estudiando, puede determinar fenómenos de alergia clínica y fenómenos de insulinoresistencia.

Antes de todo tratamiento, en el suero de los diabéticos acidóticos, existen inhibidores hemáticos sin propiedades de anticuerpos que en realidad más bien son vehículos y depósitos de la insulina.

Después del tratamiento con insulina, se pueden, tanto en los diabéticos como en los que no lo son, detectar los anticuerpos siguientes: 1) Anticuerpos alérgicos de tipo reagínico, circulantes y termolábiles. 2) Anticuerpos celulares. 3) Un anticuerpo globulínico, descrito por Berson, que fija la hormona en el plasma. 4) En los diabéticos insulinoresistentes, un anticuerpo neutralizante que se opone a la acción hipoglucemiante de la insulina. 5) Loveless demostró que había un anticuerpo termoestable que tenía las características del "anticuerpo bloqueante" de Cooke.

Kerp en 1965 establece los hechos siguientes: 1) Los anticuerpos que se unen a la insulina, sólo se presentan después del tratamiento con la insulina exógena y en un 50 a un 60 por 100 de los tratados. 2) El título y frecuencia de la aparición de los anticuerpos, está en relación directa de la necesidad diaria de insulina. 3) La aparición de alergia y resistencia a la insulina, tienen una correlación segura con la presencia de anticuerpos.

### ORDEN EVOLUTIVO

III. Al margen de los casos de falsa insulinoresistencia, verosíblemente atribuibles a los inhibidores naturales descritos, los fenómenos con anticuerpos suelen evolucionar de acuerdo con el siguiente orden: 1) Alergia tardía. 2) Alergia inmediata. 3) Insulinoresistencia.

Dos tipos podemos encontrar de reacción alérgica: a) reacciones locales en sus tres variantes, tardía —tipo tuberculínico—, inmediata —tipo histamínico— y reacción similar al fenómeno de Arthus. b) Reacciones generales que van de la urticaria y edema de Quincke al asma bronquial.

Pulsen piense, después de una serie de estudios y consideraciones, en la existencia de dos procesos inmunológicos en los diabéticos; uno debido al tratamiento insulínico y otro no yatrogénico. No siendo, por tanto, los anticuerpos antiinsulínicos la única base del estado inmunológico crónico en los diabéticos.

### ALERGENOS RESPONSABLES

IV. Los alérgenos responsables son las sustancias que acompañan a la insulina de acción prolongada, sustancias conservadoras, impurezas, y por fin, la misma hormona, especialmente por las variantes químicas de especie. La insulina de páncreas bovino, es más reactiva en el hombre que la procedente del cerdo, debido a que esta última sólo difiere de la del hombre en el aminoácido alanina-número 30 de la cadena B, por lo que resulta la más "humanizada".

## INTOLERANCIA ALERGICA PARA PROTESIS DENTALES

Doctor Gerardo Coma Díaz

Es discutible si la acción de una prótesis dental debe o no incluirse entre las alergias medicamentosas, ya que su aplicación es una forma de terapéutica correctiva.

La sensibilidad a estas prótesis hay que considerarla en dos épocas: la anterior a las prótesis acrílicas y la actual, en que el uso de estas prótesis acrílicas está generalizado.

Los primeros conocimientos que tenemos de la época no acrílica refieren lesiones bucales e incluso eczemas, hasta con cinco años de evolución, curando totalmente al eliminar un amalgama de mercurio en su dentadura. Casos semejantes se conocieron por prótesis al caucho, tanto locales como con manifestaciones dérmicas.

Sin embargo, el interés máximo, tanto de estomatólogos como alergólogos, está en la supuesta reacción alérgica a dentadura con con materiales acrílicos.

La resina acrílica casi nunca da alergia, pero en ocasiones puede quedar monómero residual después del proceso de polimerización, pudiendo este resto libre, sensibilizar al individuo. Por ello y para evitar ésta posibilidad del monómero residual, después del proceso de polimerización, la dentadura ha de ser curada con el debido tiempo y luego sumergida en agua veinticuatro horas antes de que pueda ser utilizada por el cliente.

Normalmente las lesiones, aparte del ardor, son como quemaduras bucales o eritemas con manchas purpúricas y a veces glositis. El alérgeno es el colorante, o más a menudo, el monómero líquido.

En la práctica, el diagnóstico resulta difícil frecuentemente. La anamnesis puede, en ocasiones, ayudarnos a descubrir una gran alergia.

En ocasiones se ven enfermos en que se ha pensado en una alergia a su prótesis dental y nos encontramos con una clara reacción por candida albicans, por ejemplo. También nos encontramos con enfermos etiquetados de alérgicos a su prótesis dental y, sin embargo, descubrimos una alergia a la penicilina o sulfamida, que llevaba la pasta dental que utilizaba, desapareciendo totalmente sus molestias al cambiar a otra pasta que no lleva ninguno de estos medicamentos.

Las reacciones que puede ocasionar una reacción alérgica por estas prótesis no son exclusivamente locales; por ejem-

plo, nosotros vivimos un caso de una enferma, con una aparente reacción asmática, que al no ser confirmada como tal por los colegas que la atendían, se consideró su disnea, como psicógena, por lo que fue ingresada en una clínica psiquiátrica. Allí sin medicación, desaparecían sus crisis. Por varias veces fue hospitalizada, pero, sin embargo, su sintomatología desapareció totalmente al anularle el colorante de su prótesis dental.

## **GAMMAGLOBULINA Y SUS ACCIDENTES TERAPEUTICOS**

**Doctores J. A. Ojeda Casas,  
G. Fontán Casariego y  
M. Martín Esteban**

La gammaglobulina se está administrando en profusión desmedida, sólo o asociada en combinaciones más que discutibles con los más diversos medicamentos.

De otra parte, al lado de indicaciones muy concretas, la mayoría de las veces, se está dando con criterios no fundados en una base real o guiados por un empirismo terapéutico no controlado. Estas últimas indicaciones, "de complacencia", podríamos llamar, son las más frecuentes.

Todo ello no tendría demasiada trascendencia si la gammaglobulina humana fuera tan inocua como se venía admitiendo. Pero es cada vez más seguro que su administración profusa e indiscriminada no está desprovista de riesgos.

Por ello, toda terapéutica con gammaglobulina debería ajustarse a tres condiciones:

1. Que sea de buena calidad
2. Que esté realmente indicada
3. Que se tenga en cuenta la posibilidad de reacciones adversas.

## I. CRITERIOS DE CALIDAD

Sería deseable que las gammaglobulinas comerciales se ajustasen a los criterios aconsejados por la Organización Mundial de la Salud. Nosotros hemos analizado ocho muestras de gammaglobulinas denominadas G1 a G8) tratando de ver en qué medida se ajustaban a dichos criterios. Estos, en esencia, son los siguientes:

1. Tener un contenido de 165, más o menos 15 mgrs/ml. Todas ellas parecían cumplirlo. Sin embargo, el contenido teórico, marcado en el envase, no siempre correspondía al real, determinado por análisis.

2. Que no menos del 90 por 100 sea gammaglobulina. Aún contando las pequeñas cantidades presentes de las otras Igs (IgA e IgM), sólo cuatro de las muestras cumplían este requerimiento. (Determinación en placas de inmunodifusión radial.)

3. Que sea lo más pura posible. Para determinarlos se hizo IEF.

Se ve que, además de la presencia de otras proteínas séricas, en el caso concreto de las G3, G4 y G5, la IgG aparece desdoblada, lo que hace sospechar que, en el proceso de fabricación, la molécula de IgG haya podido sufrir alteraciones.

Esto puede ser causa de efectos indeseables, tales como pérdida de actividad, anticuerpo y formación de agregados moleculares.

4. Deben estar desprovistas, en lo posible, de tales agregados que son los responsables, la mayoría de las veces, de la patología producida por las gammaglobulinas.

Estos agregados pueden detectarse en ultracentrifuga analítica, con coeficientes de sedimentación de 10S, 20S y hasta 40S. Por su capacidad de fijar complemento y por su capacidad de liberar histamina para dar reacciones

graves, anafilactoides, o pruebas cutáneas positivas, pseudoalérgicas.

Todas las gammaglobulinas analizadas daban pruebas cutáneas positivas.

5. Deben estar desprovistas de pirógenos (no pudimos comprobarlo) y ser estériles (lo eran).

6. Finalmente, es deseable que tengan capacidad de protección, con contenido de anticuerpos en variedad y niveles mínimos. Esto no lo pudimos determinar, aunque al proceder de un pool de donantes, es de suponer que todas ellas cumplan esta condición.

## II. INDICACIONES DE TERAPEUTICA CON GAMMAGLOBULINA

Sentado que sea de la mejor calidad posible, a la hora de indicar gammaglobulina debe tenerse en cuenta:

a) Debe darse pura, no asociada a otros medicamentos. Antibióticos y otros medicamentos añadidos, pueden producir fácilmente agregados moleculares responsables de la patología.

b) Administrarla en cantidades adecuadas en cada proceso. Las pequeñas dosis de las referidas asociaciones "para elevar las defensas", en un sujeto con capacidad normal de fabricar su propia gammaglobulina, son innecesarias, no añaden nada y no elevan nada, excepto el riesgo de reacciones.

c) Es distinto cuando se trata de gammaglobulina hiperinmune específica, como inmunoterapia específica para una determinada infección o proceso, en que pequeñas cantidades de gammaglobulina pueden contener cantidades adecuadas de anticuerpo.

d) Finalmente, debe darse solamente en los procesos en que esté indicada.

Estas indicaciones son:

1. De sustitución. Déficit inmunológico.—A dosis de 100 mgrs/Kg y mes. Eficaz solamente en las entidades de déficit ligado a las inmunoglobulinas y, más concretamente, a la IgG. Estas entidades son las hipogamma y agammaglobulinemias congénitas, ligadas al sexo (S. de Bruton) y esporádicas, la hipogammaglobulinemia fisiológica, la transitoria y la adquirida.

No tiene indicación en las restantes formas de déficit.

2. En forma de gammaglobulina específica hiperinmune.—Procedente de suero de convalescentes o sujetos inmunizados activamente.

Tal es el caso de la gammaglobulina humana antidiftérica y antitetánica en los sujetos sensibilizados al suero de caballo.

Es útil en algunas infecciones por virus para prevenir contagios o atenuar el proceso contraído o las reacciones posvacunales.

No es necesario insistir en las indicaciones de la gammaglobulina anti-Rh. Pero sí queremos mencionar una gammaglobulina hiperinmune, no introducida en terapéutica.

Se trata de una experiencia personal con gammaglobulina antipolen que obtuvimos de un voluntario normal, sometido a un curso de hiposensibilización con pólenes. Esta gammaglobulina, administrada a un asma infantil polínico, no tratado con hiposensibilización, le dejó libre de síntomas.

3. Indicaciones no fundamentadas.—Las llamamos así porque no existen datos teóricos ni resultados prácticos, adecuadamente controlados con placebo y en doble ciego, que justifiquen su empleo. Caben distinguir tres grupos:

a) Infecciones bacterianas agudas. En la defensa contra bacterias interviene predominantemente la fagocitosis y la

inmunidad celular, ligada al linfocito. Los anticuerpos contra soma bacteriano van ligados a la IgM e. IgA (que no existen, al menos en cantidad suficiente, en las gammaglobulinas comerciales). Los ligados a la IgG, que si irían en esos productos, están dirigidos contra cápsulas y membranas de las bacterias. Pero, dada la gran variedad antigénica de las mismas (base de su tipación serológica), es difícil concebir que las gammaglobulinas comerciales tengan la variedad y cantidad adecuada de anticuerpos para una determinada infección.

Por otra parte, no existen estudios adecuadamente controlados con placebo y en doble ciego que demuestren una eficacia de las gammaglobulinas, aunque sean empíricas.

b) Infecciones repetidas de tracto respiratorio alto y bajo. Muy frecuentes en Pediatría. La conducta más usual, en vez de buscar la causa, es dar antibióticos asociados a un poquito de gammaglobulina.

Sin embargo, la defensa de endotelios en cuanto a inmunoglobulinas, está fundamentalmente confiada a la IgA secretora que, por supuesto, no está representada en las gammaglobulinas comerciales.

Lo que se debe hacer más bien, es buscar la causa de estas infecciones, que pueden deberse a un déficit transitorio de IgA (más rara vez permanente), lo que ocurre habitualmente en los primeros años de vida y, más frecuentemente, a alergia respiratoria.

c) Asma bronquial y alergia respiratoria.

1) Gammaglobulina en dosis altas. Estudios adecuadamente controlados, demuestran su ineficacia.

2) Microdosis semanales de gammaglobulina intradérmica. Últimamente están apareciendo trabajos sobre la eficacia de esta técnica, al menos en asma infantil. Pero en los que están a nuestro

alcanse no se hicieron controles adecuados.

Nosotros hemos tratado 39 enfermos con dosis intradérmicas semanales de 0,1 ml. de gammaglobulina (grupo A) y 35 con dosis de 0,1 ml. de solución salina (grupo B). El estudio se hizo en doble ciego. El grupo A mejoró notablemente después del tratamiento (a). Pero menos notable fue la mejoría del grupo B después de tratamiento con solución salina (b). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Se deduce que la solución salina tiene un efecto placebo, al menos tan poderoso como las microdosis de gammaglobulina.

### III. RIESGOS DE LA TERAPEUTICA CON GAMMAGLOBULINA

Estos riesgos vienen dados por dos posibles mecanismos:

A) Patología producida por la actividad biológica de los agregados moleculares.—Sin duda, la más frecuente. Esta patología viene dada por:

a) La capacidad de los agregados de fijar complemento.—El complemento es fijado y activado; su actividad enzimática es responsable de endotelitis que se va a traducir por reacciones vasculares locales o generales.

b) Capacidad de los agregados de liberar histamina.—Esta da lugar a reacciones locales en el sitio de la inyección (pruebas cutáneas pseudoalérgicas) o a reacciones constitucionales más o menos intensas (anafilactoides). La liberación de histamina no está producida, en este caso, por reacción antígeno (gammaglobulina, anticuerpo (reaginas para la gammaglobulina). Es decir, no se trata de una sensibilización mantenida por reagina. Y ello, por los siguientes datos:

1. Un sujeto que ha sufrido una reacción con gammaglobulina puede no

tenerlas ante subsecuentes administraciones. Es más, Barandun observó que en las agammaglobulinemias, tras una reacción por administración de gammaglobulina, hay un período refractario de unos días en que se toleran dosis muy elevadas de gammaglobulina, sin reacción.

2. Las pruebas cutáneas con gammaglobulina, en sujetos que nunca la habían recibido previamente, son frecuentemente positivas.

3. En el trabajo sobre la eficacia (la ineficacia) de microdosis periódicas de gammaglobulina en asma infantil, las pruebas cutáneas eran positivas en 26 de 39 (66 por 100) enfermos *antes* de ser tratados con gammaglobulina y en 22 de 35 (63 por 100) *antes* de ser tratados con placebo. Tampoco había diferencias entre ambos grupos, después de los tratamientos respectivos.

### PATOLOGIA E INCIDENCIA

La patología producida por los agregados ocurre, no sólo ante gammaglobulina intravenosa, sino también intramuscular. Sin embargo, la incidencia de reacciones varía según se administre a sujetos normales o en distintos procesos.

Estaba siempre presente en la hipogamma y agammaglobulinemias y era muy frecuente en las neoplasias generalizadas; y muy poco frecuentes y leves en los sujetos normales. Ello se debe a que la gammaglobulina normal forma un revestimiento continuo en los endotelios que impide el acceso a los mismos de los agregados moleculares, que entonces no pueden ejercer allí su actividad biológica. Este revestimiento está muy disminuido en las agammaglobulinemias.

El otro mecanismo de protección es el papel de "filtro" de los ganglios linfáticos regionales, con arquitectura nor-

mal, ante los agregados de gammaglobulina recibida por vía intramuscular, que pasan a su través. En las alteraciones estructurales de los ganglios, como ocurre en las inmunodeficiencias y en las neoplasias generalizadas, el número de reacciones es más elevado.

B) Patología producida por isoimmunización.—La gammaglobulina humana puede actuar como antígeno en el hombre en dos circunstancias:

1. Por un proceso de agregación molecular que pone al descubierto determinantes antigénicos ocultos que funcionan como antígenos.

Ello está bien establecido en la artritis reumatoide, en que el factor reumatoide es un anticuerpo 19S, IgM, que reacciona con la propia gammaglobulina para dar complejos 22S.

Se infiere que los agregados de gammaglobulinas comerciales podrían dar lugar, cuando se administran prolongadamente, a la aparición de F.R. En las hipogammaglobulinemias, sometidas a terapéutica, es muy alta la incidencia de artritis reumatoide.

Otros anticuerpos, no IgM, suscitados por la gammaglobulina isóloga, pueden dar lugar a la producción de reaginas con auténticas reacciones alérgicas, o a anticuerpos precipitantes, IgG, para dar complejos solubles Ag-Ac y producir vasculopatías alérgicas tipo enfermedad del suero.

2. Por isoimmunización.—Producida por las alotipias Gm e Inv, genéticamente determinadas en molécula de gammaglobulina. Aunque son frecuentes las isoimmunizaciones anti-Gm en los politransfundidos, también están descritas por Fúdenberg en niños, tras administración de gammaglobulinas comerciales y, en uno de sus casos, la administración de gammaglobulina Gm-a + a un paciente isoimmunizado, con anticuerpos anti Gm-a, se seguía de síntomas.

## PSICODROGAS Y ACCIDENTES ALÉRGICOS

Doctor Alberto Mira Ribera

Desde que, en 1950, Charpentier descubriera la clorpromazina, comenzó a germinar una nueva etapa en el campo de la alergia. A medida que fue progresando la era psicofarmacológica, se planteaban sucesivas prerrogativas al alergólogo, como una interrogación constante.

El uso de psicofármacos inició un nuevo desarrollo terapéutico, y este desarrollo ha planteado grandes cuestiones de respuesta, derivándose nuevos síndromes en Alergología.

Las clorpromazinas fueron pues el primer eslabón sobre el que se fue forjando una larga cadena, y dentro de la "Patología de respuesta", ha quedado abierto un amplio capítulo, cuya actualidad vivimos y cuyo futuro es de difícil extrapolación.

La influencia psíquica en el alérgico constituye una indudable fuente de reactivación, promovida por el stress psicológico que supone, en el paciente, el temor a la reincidencia del episodio agudo, la amenaza de la cronicación, la impresión de subcapacidad, facetas que distienden la trama emocional, favoreciendo la implantación de una verdadera patología de sensaciones, donde la autofrustración genera, junto con el freno de los impulsos, un verdadero síndrome de represión. Si el diencéfalo regula la emoción, el estímulo que se origine afectará a la hipófisis, y mediante la acción de las hormonas adrenocorticales afectará la secreción de las suprarrenales, a la vez que la de otras glándulas endocrinas, a través de sus distintas hormonas.

Por esto, la valoración del clima emocional del alérgico tiene inusitada importancia comparativa y de pronóstico clínico-terapéutico. Y en este afán de valoración nos enfrentamos con algo más

que la interacción de un fármaco y un síndrome. Pues, además, el cuadro clínico no es autónomo por sí mismo, sino están en función de un engranaje psicodinámico, y también psicosocial. Sin olvidar ni un momento que la persona, como entidad biológica, va a constituir la verdadera clave clínica y psicopatológica en sus distintas medidas.

## CLASIFICACION DE LOS PSICOFARMACOS

Han sido muy numerosas las clasificaciones hechas. Las más aceptadas, por su simplicidad, fueron las de Keine, en 1958; Briset, en 1962. Y últimamente, en 1970, actualizando las anteriores, la expuesta por Veitzman, que los agrupa en: 1.º Hipnóticos. 2.º Tranquilizantes. 3.º Neurolépticos. 4.º Timoanalépticos o antidepresivos. 5.º Psicoanalépticos. 6.º Psicotóxicos o psicotomiméticos, y 7.º Asociaciones de psicofármacos.

## SINTOMATOLOGIA ALERGIA PROVOCADA POR PSICODROGAS

- 1.º Dermatitis de contacto y foto-dermitis.
- 2.º Agranulocitosis y púrpuras.
- 3.º Trastornos neurológicos.
- 4.º Reacciones hepatotóxicas.
- 5.º Eosinofalias.
- 6.º Respuestas alérgicas de diversos tipos por manifestaciones cruzadas.

## REACCIONES ALERGICAS A LAS DISTINTAS DROGAS

### 1.º Meprobamatos:

- a) De tipo anafiláctico.
- b) Púrpura no trombopénica.
- c) Púrpura trombopénica.
- d) Ictericia hepatotóxica.
- e) Dermatitis papuliforme supurante.

### 2.º Inhibidores de la MAO:

- a) Acción hepatotóxica.
- b) Asma bronquial.

### 3.º Tranquilizantes:

- a) Eosinofalias.
- b) Trastornos hepáticos.
- c) Urticarias.

### 4.º Antidepresivos:

- a) Eosinofalias.
- b) Leucopenias.
- c) Agranulocitosis.
- d) Necrosis hepática aguda o hepatargia.
- e) Anemias normocíticas o normocrómicas.
- f) Síndromes urticariformes.

### 5.º Atarácticos:

- a) Reacciones cutáneas urticariformes.
- b) Cefaleas.

## PSICOFARMACOS EN EL EMPLEO DEL ALERGICO

Las razones expuestas al principio apoyan el empleo de los psicofármacos en el tratamiento del alérgico, y su justificación se basa en dos principios: en que exista un terreno alergizable y una psicolabilidad, planteándose entonces un doble objetivo terapéutico: el dominio de la interacción antígeno-anticuerpo y el control de su climatología psíquica alterada. Es el alérgico, que plantea situaciones psíquicas conflictivas, ya relacionadas con su enfermedad, medio ambiente, vida social, con los atributos de una psicopatía reactiva secundaria, pero en el que además predomina una entidad nosológica de hipersensibilidad y somatización. Y en nosotros queda desglosar ambos matices, englobados en una misma circunferencia sindrómica, para llegar, con la preponderancia clínica, a la verdadera valoración terapéutica.

# ALERGIA PARA BARBITURICOS E HIDANTOINAS

Doctores Morente Campos y Ocaña Sierra

En la introducción se destaca la gran frecuencia con que se utilizan estos preparados en la clínica, especialmente en los trastornos convulsivos, así como de la frecuencia de este tipo de afecciones. Destacan que todos los preparados que se utilizan son potencialmente sensibilizantes en mayor o menor grado.

A continuación hacen un breve recuerdo farmacológico de los barbitúricos e hidantoínas, así como de sus asociaciones.

En las manifestaciones clínicas hacen un detenido recorrido de los órganos y sistemas afectados por las reacciones alérgicas a estos medicamentos, mencionando las digestivas, renales, neurológicas, hematológicas y cutáneo-mucosas de las que presentan su casuística personal.

En el capítulo de diagnóstico destacan la gran importancia de la anamnesis. Señalan los peligros de la reexposición, e indican los métodos de diagnósticos de uso más frecuente, aconsejando los métodos "in vitro".

Finalmente, en el capítulo de tratamiento, hacen hincapié en la suspensión de la medicación al menor signo de hipersensibilidad con la cuidadosa sustitución, ya que puede haber sensibilizaciones cruzadas.

## ALERGIA AL A.C.T.H.

Doctores J. Charpín, J. Aubert y C. Boutin

Un determinado número de hormonas son capaces de desencadenar en el hombre accidentes de sensibilización. Exceptuando los muy raros accidentes

provocados por las hormonas esteroideas, los principales culpables son la insulina y la corticotropina, aunque ciertos accidentes hayan sido ocasionados por los extractos de poshipófisis, por el polvo de hipófisis y, más raramente, por la tiroglobulina.

En el momento actual, los casos de alergia a la insulina son cada vez más raros; parece que hay que ver allí, la consecuencia de los progresos considerables realizados en la purificación de la hormona, la mayor parte de los incidentes antiguamente observados eran debidos a la presencia de impurezas en los preparados comerciales.

Los casos de alergia al A. C. T. H. han planteado recientemente numerosos problemas a los alergólogos y la aparición de hormonas sintéticas ha permitido al mismo tiempo reducir la frecuencia de los incidentes alérgicos debidos a la terapéutica corticotropa y conocer mejor sus mecanismos.

## FACTORES

El A. C. T. H. ha entrado en el tratamiento del asma y de las enfermedades alérgicas en 1949. De 1949 a 1961 sólo formas extractivas han sido utilizadas. Han dado lugar a muchos accidentes alérgicos cuya importancia era debido a dos factores:

1. *Su frecuencia* ha sido distintamente apreciada:
  - Cuatro casos de sensibilización para los 19 enfermos de Traeger, 1950.
  - Seis casos sobre 113 para Stevenson, año 1951.
  - Siete casos sobre 208 para Brown y Hollander, 1951.
  - Un caso sobre 38 para Arbesman, año 1952.
  - Tres casos sobre 35 para Brodewall, año 1954.
  - Diez casos sobre 106 para Anderson, 1955.

Esta frecuencia era tanto más elevada si se trataba de sujetos con terreno alérgico. En una serie personal preparada el 31 de marzo de 1961, sobre 113 enfermos sometidos a una corticoterapia de larga duración, y recibiendo cada mes una inyección intramuscular de A. C. T. H. no purificada retardada, habíamos observado 45 accidentes alérgicos (38 por 100 de sujetos tratados). Wolfromm y Herman (1967) han observado por otra parte siete accidentes en un grupo de 19 asmáticos sometidos más de seis meses a la corticoterapia, luego privados de cortisona y tratados con A. C. T. H.

2. *La naturaleza* de estos accidentes alérgicos iban de la erupción pruriginosa alrededor del punto de inyección, hasta choques graves con malestar general, disnea, dolores abdominales y urticaria generalizada. Se sabe que accidentes mortales han sido relatados por Hill y Swinburn (1952), por Van Ufford (1952), por Halpern, Jacob, Benaghi y Maquet (1961), aunque el mecanismo alérgico de estos accidentes mortales no sean siempre ciertos. Muy a menudo una escalada se producía en la gravedad de los accidentes: una inyección daba, por ejemplo, un prurito localizado o una urticaria en el punto del pinchazo; efectuada una nueva inyección, sin tener en cuenta esta señal de alarma, provocaba un incidente general.

*El mecanismo* de estos accidentes había sido estudiado por nosotros mismos en 1964 y por muchos autores. Los disolventes utilizados y el origen animal del extracto no parecían tener papel. Las impurezas completamente eliminadas en el momento de la extracción y constituyendo hasta el 95 por 100 del producto según Duchaine (1962), jugaban un papel dominante tal como lo habían mostrado por cierto Halpern, Jacob, Benaghi y Macquet (1961).

Rajka (1961) había separado por electroforesis dos fracciones, la una empobrecida, la otra enriquecida con impure-

zas, dando regularmente test positivos en los enfermos alérgicos al A. C. T. H.

Los resultados obtenidos ulteriormente con los A. C. T. H. extractivos altamente purificados abogan en el mismo sentido.

En realidad, todo esto constituye ya una etapa "histórica" del problema, porque desde hace diez años toda una serie de nuevos hechos han aparecido:

- Preparación de una corticotropina extractiva altamente purificada, mucho menos alergizante.
- Síntesis en 1961 por Schwyzer y Sieber de una cadena formada con los 24 primeros amino-ácidos por los cuales Bell había demostrado ya en 1956 que era común a todas las especies animales.
- Síntesis en 1963 por Schwyzer y Sieber de la cadena completa de A. C. T. H. de 39 amino-ácidos de un peso molecular de 4.567.

## ESTRUCTURA

Recordemos la estructura de la cadena de A. C. T. H. La primera secuencia 1-24 es común a las diferentes especies de animales:

## EL A. C. T. H. EXTRACTIVO PURIFICADO ES POCO ALERGIZANTE

En 38 pacientes, habiendo presentado un accidente cierto de sensibilización al A. C. T. H. extractivo antiguo y cuyos test eran siempre positivos, (hay que recordar aquí la labilidad de algunas alergias al A. C. T. H.), 14 presentaron test negativos al A. C. T. H. purificado 24 test positivos a una dilución al 1 por 100.

En una serie de 168 asmáticos habiendo recibido en total 1.267 inyecciones de A. C. T. H. purificado, seis presentaron una reacción alérgica segura (entre ellos dos eran anteriormente sensibilizados al A. C. T. H. extractivo no purificado).

A. esto hay que añadir un accidente alérgico mortal ocurrido en un hombre de setenta y un años y provocado por una perfusión de A. C. T. H. extractiva purificada.

En 1966, Panzani ha dado resultados comparables.

B. N. Halpern y colaboradores (1961) habían demostrado que una corticoestimulina purificada era de una a cinco veces menos sensibilizadora que el A. C. T. H. no purificado.

## POLYPEPTIDOS SINTETICOS

En lo que se refiere a los *polipéptidos sintéticos*, y particularmente el tetracosapéptido (1-24 corticotrofina) el estudio de su alergenidad ha sido conducido de tres maneras distintas:

a) Se pueden considerar pacientes alérgicos conocidos al A. C. T. H. extractivo y controlar que presentan siempre un test positivo a estos A. C. T. H. naturales y practicar en ellos tests cutáneos, teniendo en cuenta el hecho, como nos lo ha demostrado el estudio en sujetos testigos, de que sólo unas diluciones al 1/100 deben ser utilizadas, para evitar obtener resultados falsamente positivos.

Así en 58 pacientes alérgicos conocidos al A. C. T. H., de los cuales 48 tenían aún tests positivos al A. C. T. H., uno sólo presentó un test positivo al tetracosapéptido diluido al 1/100.

b) En estos mismos sujetos alérgicos conocidos al A. C. T. H., la administración terapéutica de un polipéptido de síntesis constituye un segundo criterio de alergenidad.

Cuarenta y cuatro de los 58 pacientes descritos han recibido a título terapéutico 1-24 corticotrofina ordinaria. La dosis total recibida va dentro de esta serie, de 1/8 de miligramo a 45 miligramos.

- Treinta y nueve veces la tolerancia ha sido excelente.
- Cuatro incidentes han sido observa-

dos y han ocasionado el paro del tratamiento:

- Prurito y edema de la cara con crisis de asma.
- Crisis de asma aislada.
- Eritema generalizado.
- Prurito de la cara y de las manos.

Por otra parte, 21 enfermos del mismo tipo (de los cuales 14 pertenecen al grupo anterior) han sido tratados con tetracosapéptido retard (dosis total seis a 13 miligramos) sin ningún incidente.

## COMPORTAMIENTO

El estudio del comportamiento de sujetos con terreno alérgico pero no alérgicos al A. C. T. H. enfrente de un polipéptido sintético, constituye un tercer criterio antigénico.

Así 108 enfermos de este tipo recibieron 1-24 corticotrofina en forma ordinaria para 21, y en forma retard para 86.

En 10 se observaron intolerancias del modo siguiente: tres veces después de perfusiones muy repetidas apareció un acné puntiforme. Cuatro veces desde el principio de la perfusión apareció calor generalizado, enrojecimiento de la cara sin edema ni prurito. En dos de ellos se intensificó la disnea.

¿Se trata de un fenómeno de histaminoliberación?

Tuvieron fenómenos alérgicos típicos tres casos: uno con urticaria y disnea intensa; otro con edema de Quincke y otro con prurito generalizado.

Observaciones de este tipo han sido publicadas por Pepys en 1969. Se trataba de un shock alérgico mortal en un hombre de setenta y siete años, en el que dos reacciones previas alérgicas habían sido poco valoradas.

Los casos nuestros son claramente alérgicos. En los tres, los tests cutáneos eran positivos y además las primeras inyecciones que habían sensibilizado se toleraron bien.

Es interesante que luego pudieran re-

cibir sin accidente un A. C. T. H. de síntesis con 25 aminoácidos, tres de los cuales eran diferentes al tetracosapéptido.

Este estudio clínico de la alergenidad de los polipéptidos de síntesis puede aproximarse a los trabajos experimentales que utilizan como antígeno diferentes segmentos de la cadena del A. C. T. H.

Felber y Ascroft (1966) han demostrado que la beta-1-39 corticotrofina de síntesis es tan antigénica como el A. C. T. H. extractivo purificado; la beta 1-24 corticotrofina lo es menos, pero puede entrar en competición con la molécula entera para fijar anticuerpos anti-A. C. T. H., lo que son incapaces de hacer las secuencias 1-10 y 11-24 aisladas.

## CARACTER ANTIGENICO

Imura y Tosaka y Forshmann en 1967 estudian el carácter antigénico de tres corticotrofinas extractivas (ovina, humana, porcina) y de seis cadenas sintéticas de 17, 19, 26 (tipo humano) y 39 (tipoporcino) aminoácidos. Si bien la actividad biológica es idéntica para los A. C. T. H. extractivos y las cadenas sintéticas de 24-26 y 39 aminoácidos, decrece a la mitad para la cadena sintética de 19 aminoácidos. Es nula para la de 17 aminoácidos y para la secuencia 22-39 (ovina). En cuanto a la actividad inmunológica es equivalente para la cadena sintética de 26 y 24 aminoácidos, nula para las cadenas de 19 y 17 aminoácidos y fuerte para la secuencia 22-39.

Salvin y Liauw (1967) muestran que una hipersensibilidad retardada puede ser inducida por la molécula de 39 aminoácidos igualmente que por la de 24.

Fragmentando esta última secuencia parece que sólo el fragmento 11-24 es antigénico y, más particularmente, en su extremo 17-24.

Sobresale de estos trabajos experimentales que el poder inmunógeno de

la molécula de A. C. T. H. de 39 aminoácidos reside en su parte terminal 25-39 y que si el poder inmunógeno de la secuencia beta 1-24 está reducido en relación a la molécula entera el que queda se debe a la fracción 17-24.

Es claro que los anticuerpos puestos en evidencia por trabajos experimentales no son reaginas, pero aclaran el problema clínico.

## iodo Y CONTRASTES RADIOLOGICOS

Doctor José Pablo García Echeverría

Los accidentes graves producidos por el uso del yodo por vía intravenosa, cuando se emplea para radiografías con contraste, son de una frecuencia porcentualmente baja. Sin embargo, su necesidad como medio diagnóstico tan extendido hace que el número absoluto de los mismos sea alto.

El mecanismo patógeno sigue sin estar esclarecido. Hay casos en los que puede ser interpretada la acción de yodo respondiendo a lo que es un hapteno. Pero en la gran mayoría de los casos nos quedamos sin poder atribuir los accidentes a una acción patógena satisfactoriamente convincente.

Las clasificaciones de los accidentes en alérgicos y no alérgicos, así como las que lo hacen de acuerdo con su gravedad, no esclarecen al clínico sus dudas.

## MEDIOS

En cuanto a los medios que pueden prevenir dichos accidentes, es de lamentar que ni siquiera empíricamente contamos con ninguno eficaz. Las pruebas ocular, oral y dérmica no tienen valor para indicar o contraindicar una urografía.

La anamnesia, familiar o individual, puede —cuando es fuertemente positiva— presumir un mayor riesgo.

La prueba de Swich (un centímetro cúbico de contraste previo intravenoso) es la más veraz, al tiempo que la más peligrosa, sin ofrecer, cuando sea negativa, una prueba de inocuidad.

En conclusión, se impone una vez más el criterio clínico de admitir nuestra ignorancia y hacer un buen y lógico uso de lo que conocemos.

El diagnóstico urológico y colestigráfico con contrastes iodados sigue pagando su tributo, sin que en la actualidad se vea un camino que nos haga pensar en una reducción de estos accidentes.

El método de la provocación progresiva controlada de Mathov, basada en la detección de los signos iniciales de un posible colapso circulatorio, puede considerarse como una aportación positiva, aunque su complejidad y tiempo que exige para su realización hace que sea difícilmente aplicable a una práctica sistemática.

## ALERGIA A ANALGESICOS DEL GRUPO PIRAZOLONICO

Doctor A. R. Domínguez  
Lázaro

Las pirazolonas son compuestos químicos heterocíclicos nitrogenados, cuyo nombre genérico engloba a la antipirina, aminopirina, fenilbutazonas y oxifenbutazona. Sus acciones terapéuticas son fundamentalmente analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias.

La frecuencia con que originan reacciones alérgicas no parece importante dentro del contexto general de las reacciones alérgicas medicamentosas. Sin embargo, la gran frecuencia de uso en terapéutica hace que deban ser consideradas como un sensibilizante importante. En nuestra casuística, de 305 casos de sensibilizaciones medicamentosas, 44 casos eran producidos por pirazolonas, lo que supone un 14,4 por 100.

Los cuadros clínicos en que se manifestaban las sensibilizaciones citadas eran las siguientes:

### SENSIBILIZACION A PIRAZOLONAS Y SUS DERIVADOS

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| Urticaria y edema angioneurótico | 30 |
| Shock anafiláctico               | 5  |
| Erupciones fijas                 | 4  |
| Eritema bulloso                  | 2  |
| Eritema simple                   | 2  |
| Necrólisis tóxica epidérmica     | 1  |

Se ha señalado la aparición de otros cuadros clínicos por sensibilización a estos preparados como: eritema multiforme, asma bronquial, dermatitis exfoliativa y especialmente cuadros hemáticos como agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenias y anemia hemolítica, a veces de caracteres muy graves.

### DIAGNOSTICO DE SENSIBILIZACION

Menos frecuentes, durante el tratamiento con pirazolonas, son las hepatitis, necrosis tubular y cortical, síndromes nefróticos y la aparición de ulcus gastroduodenal y trombosis, reacciones, estas últimas, verosíblemente no alérgicas, por lo que deben considerarse como reacciones adversas. El diagnóstico de la sensibilización a estos preparados se basa en una historia clínica detenida y la práctica de los tests cutáneos pertinentes, cuya indicación debe basarse en el tipo de hipersensibilidad que presumiblemente condiciona el cuadro cutáneo (tests de tipo inmediato para investigación de reaginas) o de tipo tardío (para investigar hipersensibilidad celular). Las técnicas de laboratorio para investigar anticuerpos de tipo precipitante o aglutinante (tipo IgG) puede utilizarse en los casos en que se sospecha esta posibilidad. Las pruebas de supresión y provocación pueden ser de gran ayuda, pero deben realizarse con precauciones estas últimas, por el peligro que encierran.

# ALERGIA A LA MEDICACION TOPICA

Doctores Calap Calatayud y Marqués Llagaría

A la luz de los casos de alergia a la medicación tópica que hemos recogido de la literatura médica mundial, dividimos nuestro trabajo en dos partes:

a) Alergia por sustancias activas de la medicación tópica, y b) Alergia a sustancias no activas de la medicación tópica (excipientes, conservadores, estabilizadores y blanqueadores).

Realizamos a continuación un cuadro con las sustancias de la medicación tópica a las que se ha encontrado una alergia de contacto, con las concentraciones y vehículos, aceptados como óptimos, para realizar pruebas epicutáneas.

## 1) ALERGIA POR SUSTANCIAS ACTIVAS.—TEST EPICUTANEO

| Sustancia  | Concentración por 100 | Vehículo |
|--|-----------------------|----------|
| <b>1. ANESTESICOS:</b>   |                       |          |
| Anestesia ... ..   | 5                     | Eucerina |
| Hidrato de cloral ... ..   | 10                    | Agua     |
| Novocaína ... ..   | 2                     | Agua     |
| <b>2. ANTIBIOTICOS:</b>  |                       |          |
| Bacitracina ... ..   | 5                     | Eucerina |
| Cloramfenicol ... ..   | 1                     | Eucerina |
| Dihidro-Estreptomicina ... ..  | 5                     | Eucerina |
| Estreptomicina ... ..  | 5                     | Eucerina |
| Espiramicina (sulfato de) ... ..   | 10                    | Agua     |
| Framicetina ... ..   | 20                    | Vaselina |
| Neomicina ... ..   | 20                    | Vaselina |
| Penicilina ... ..  | 100.000 U/c.c.        | Agua     |
| Kanamicina ... ..  | 5                     | Vaselina |
| Xantomicina ... ..   | 1                     | Eucerina |
| <b>3. ANTIMICOTICOS:</b>   |                       |          |
| Butilamida de 4-cloro-2-hidroxibenzoico ... ..                             | 5                     | Eucerina |
| Dioxifenil hexano (hexilresorcina) ... ..                                  | 0,5                   | Eucerina |
| Dibenzotión ... ..   | 1                     | Acetona  |
| Difenil metano (derivados del) (v. g.: diclor)                             | 0,5                   | Eucerina |
| Fenil mercurio (sales de) (v. g.: borato) ... ..                           | 0,1                   | Eucerina |
| Oxiquinoleína (derivados de) (v. g.: 7-yodo-5-clor-8-oxiquinoleína) ... .. | 2                     | Eucerina |
| Resorcina ... ..   | 2                     | Agua     |
| Triacetin (acetato de glicerina) ... ..                                    | 5                     | Alcohol  |
| Undecilenato potásico ... ..   | 2                     | Eucerina |
| <b>4. ANTIPERSPIRANTES:</b>  |                       |          |
| Formaldehído ... ..  | 2                     | Agua     |

5. ANTIPRURIGINOSOS:

Crotonil-n-etil-o-toluidina ... .. 5 Eucerina

6. ANTIHISTAMINICOS:

Antistina (hidrato de 2-fenil-benzil-amino-etil-imidacolina) ... .. 5 Eucerina  
 Fenegrán (clorhidrato de dimetil-amino-2-metil-2-etil-fenotiacina (prometacina) ... .. 1 Eucerina  
 Piribenzamina ... .. 0,5 Vaselina

7. ANTISEPTICOS:

Alcohol ... .. Puro —  
 Bitional (2,2-tio-bis-4,6-diclorfenol) ... .. 1 Vaselina  
 Cobre (sulfato de) ... .. 0,5 Vaselina  
 Diyodohidroxiopropano ... .. 1 Alcohol etílico  
 Eosina ... .. 50 Agua  
 Eucaliptus (aceite de) ... .. 1 Aceite de oliva  
 Fenol ... .. 5 Agua  
 Hexaclorofeno ... .. 1 Vaselina  
 Tetracloresalicilamicida ... .. 0,5 Alcohol  
 Timol ... .. 1 Alcohol etílico  
 Yodo (tintura de) ... .. Puro Test abierto

8. BALSAMOS:

Bálsamo del Perú ... .. 25 Vaselina o eucerina

9. CORTICOSTEROIDES:

Hidrocortisona (acetato de) ... .. 2,5 Agua  
 Triamcinolona (acetónido de) ... .. 2 Alcohol etílico

10. DEPIGMENTANTES:

Hidroquinona (éter. monobencílico de) ... .. 1 Alcohol etílico

11. HORMONAS SEXUALES:

Dietilelbestrol ... .. 1 Alcohol

12. INSECTICIDAS:

Bencilalcohol ... .. 10 Alcohol

13. REDUCTORES:

Alquitrán de hulla ... .. 5 Petrolatum  
 Alquitrán de madera ... .. Puro —



## CONCLUSION

Queremos terminar subrayando la necesidad de que la industria farmacéutica sea consciente de la posibilidad que existe de que muchos enfermos con dermatosis crónicas, tratados con un sin fin de pomadas, pueden sensibilizarse a los excipientes, conservadores, estabilizadores, etcétera, de las medicaciones tópicas, creando, cuando esto se desconoce, dermatitis casi intratables. Hemos revisado una publicación (1) que recoge gran número de preparados de la industria farmacéutica nacional: de 358 preparados dermatológicos (tópicos) descritos, no llega al 2 por 100 los que indican en su fórmula la base o conservador. Nos encontramos, pues, así con lo que, sin exageraciones, denominan Klaschka y Beirsdorf (2) "Crux Medicorum", es decir, la alergia a sustancias no declaradas en las fórmulas.

Quisiéramos que, como conclusión eficiente de nuestro trabajo, al celebrarse el próximo II Simposio Nacional de Alergia a Medicamentos, se pudiera señalar que el número de medicamentos tópicos de farmacia completa ha aumentado considerablemente, comparado con los descritos en 1971. Esperamos la colaboración y comprensión de toda la industria farmacéutica nacional.

## ALERGIA A VITAMINA B Y EXTRACTOS HEPATICOS

Doctor López Hueso

La sensibilidad a la vitamina B es típicamente anafiláctica; por tanto, con relativa facilidad se obtienen pruebas cutáneas y mucosas positivas que indi-

can la intervención de un mecanismo reaginico. Los trabajos de Laws, Eisens-tadt, Sharon y Sahavi demuestran la realidad de dicho mecanismo obtenien-do pruebas positivas en sus pacientes.

En 1946, Reingold y Webb comunica-ron el primer caso de muerte provocado por la inyección intravenosa de tiamina; la autopsia reveló dilatación de la aurí-cula derecha, hiperemia de los órganos abdominales, por ingurgitación de las venas, y enfisema pulmonar con rotura de los séptum. Casos de urticarias, ar-tralgias, colapsos, han sido descritos por Schiff y Laws.

## CASUISTICA

En nuestra casuística privada hemos recogido 50 casos de alergia a la vita-mina B1. Generalmente, el cuadro clínico suele desencadenarse al administrar la droga por vía parenteral, pudiendo, gran número de los pacientes, tomarla por vía oral sin manifestaciones de hiper-sensibilidad, lo que nos induce a pensar en la intervención de un mecanismo "tipo hapteno". Sin embargo, un reduci-do número de pacientes no toleran tam-poco la vitamina por vía oral, presentan-do manifestaciones de tipo general mucho menos dramáticas, pero eviden-tes, que cuando se ha administrado por vía parenteral.

La sintomatología es muy dispar, pero, por lo general, es de tipo agudo y se presenta en pocos segundos, e incluso, a veces, antes de terminar de inyectar todo el preparado. El paciente suele presentar palidez cutánea y sudoración fría, opresión torácica y decadencia. Acto seguido puede tener una pérdida de conocimiento, el pulso se hace taqui-cárdico y blando, la tensión arterial casi imperceptible y el pacier e puede morir en pocos minutos con un cuadro de colapso agudo.

En ocasiones la sintomatología no es de presentación inmediata, pudiendo hacer su aparición urticarias, tos de tipo laríngeo, lagrimeo, crisis de asma, fiebre, artralgia, etcétera.

(1) "Índice mensual de especialidades farma-céuticas INTERCOM" 13, nov. 70. J. G. Peri, Ed. Madrid, 1970.

(2) Klaschka, F., y H. U. Beirsdorf: "Crux medi-corum Allergie gegen nicht deklarierte Salbenkon-servativen". Munch. Med. Wschr., 107: 185 (1965)

## ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia más probable del proceso reside en el choque antígeno anticuerpo a nivel de los endotelios vasculares, el tejido intersticial y, en especial, los mastocitos de los tejidos y la sangre. Este choque antígeno-anticuerpo activaría múltiples sistemas enzimáticos que, a su vez, liberan en los tejidos y torrente circulatorio grandes cantidades de sustancias (bradiquinina, histamina, serotonina) y que tienen una propiedad en común, su potente acción como vasodilatadores.

De nuestros 50 pacientes estudiados, el 80 por 100 eran mujeres. Sólo en 16 de ellos hemos encontrado alergia de tipo reagínico con escarificaciones fuertemente positivas y transmisión pasiva. En 19 casos hubo crisis de asma tras la administración de la droga. Veinte casos presentaron urticaria y fuerte prurito. Ocho casos con pérdida de conciencia asociada a otra sintomatología. En 19 de ellos se presentó edema angioneurótico. En 10 casos, fuerte jaqueca junto a otros síntomas. Un caso terminó con la muerte en pocos minutos por colapso irrecuperable.

En los 16 casos en que hemos podido comprobar la existencia de un mecanismo reagínico hemos demostrado la alergia a otras drogas, conjuntamente, obteniendo escarificaciones positivas a penicilina, meprobamato, aspirina, pirazolonas, etcétera.

## PROFILAXIS DE LA ALERGIA POR MEDICAMENTOS

Doctor L. Calvo Fernández

La actitud profiláctica, siempre importante en Medicina, lo es mucho más cuando el problema clínico que se nos plantea —como acontece con la alergia a medicamentos— no nos brinda posibilidades curativas brillantes.

Por otra parte, la trascendencia de establecer una sistematización profiláctica eficaz se hace cada día más acuciante, dado el inquietante incremento con que la sensibilización espontánea o yatrogénica a medicamentos se hace patente en la práctica clínica.

## CONSEJOS PRACTICOS

En este aspecto consideramos interesante destacar:

1. Antes de prescribir un medicamento debe investigarse la existencia de reacciones adversas a él o a cualquier otro emparentado químicamente.
2. Los fármacos potencialmente peligrosos (antibióticos, sulfamídicos, drogas, pertenecientes al llamado grupo de "la para", etcétera) deben ser sistemáticamente evitados, a menos que su indicación terapéutica sea rigurosa y estricta y no exista posibilidad de sustitución.
3. Se extremará la prudencia en sujetos afectos de "personalidad o carga familiar" alérgica.
4. Es aconsejable siempre, y mucho más si nos enfrentamos con un paciente alérgico, elegir la vía oral de administración, menos sujeta a peligros de suscitar choques graves. La medicación indebidamente prolongada, reiterada intermitentemente o administrada en dosis de sobrecarga, acrecienta peligrosamente los riesgos de inducir sensibilizaciones yatrogénicas.
5. Al tratar a un paciente con antibióticos o quimioterápicos es preferible manejar un preparado de fórmula simple, esto es, no asociado a otros análogos, ya que las posibilidades de provocar sensibilización ulterior son mayores si el sujeto contacta con varias drogas a la vez.
6. Es conveniente administrar dosis iniciales mínimas de "tanteo", y mantener bajo vigilancia al sujeto durante veinte a treinta minutos, y en casos dudosos efectuar un tratamiento de "co-

bertura" con corticoides, antihistamínicos y adrenérgicos.

7. Son siempre muy útiles en el aspecto profiláctico la práctica de la inmunización activa frente a sustancias séricas (menos importante desde que poseemos la posibilidad de manejar, por ejemplo, antitoxina humana antitetánica hiperinmune), las pruebas de "detección" y los intentos de desensibilización específica, pero no se puede confiar mucho en ellas y su práctica requiere una dedicación personal y un equipo técnico no siempre asequible para el médico general.

8. Es obligado instruir someramente al paciente alérgico respecto a la posibilidad de presentación de "reacciones cruzadas", especialmente en los hipersensibles a sustancias integrantes del grupo de "la para". Una medida importante en los pacientes altamente alérgicos es el consejo de que se provean de una medalla en la que conste, bien visible, el medicamento responsable de su sensibilización, así como su reseña en el carné de identidad; en este aspecto, que podríamos calificar de social, de la profilaxis, estimamos que las autoridades sanitarias españolas, y desde aquí lo promulgamos, debieran tratar de organizar oficialmente un departamento análogo a los que se hallan ya en funcionamiento en otros países, cuya misión es asesorar a médicos y pacientes en la mejor resolución y prevención de estos casos de alergia a medicamentos, cada día más numerosos.

## **TRATAMIENTO DE LOS ACCIDENTES ALÉRGICOS POR MEDICAMENTOS**

**Profesor López-Botet**

Divide el tratamiento en específico e inespecífico. Las reacciones alérgicas tipos III y IV tienen como única terapéutica los corticoides. En las reaccio-

nes tipo I hay que enfrentarse con el shock anafiláctico, con paradas cardíacas, con paradas respiratorias, edemas de glotis, edema pulmonar, exantemas agudos y edemas angioneuróticos.

Insiste en la eficacia inapreciable de la adrenalina, en los primeros momentos, subcutánea y a dosis pequeñas y en inyección lenta, incluso endovenosa. Si el cuadro se prolonga y el shock no cediera, debe sustituirse por estimulantes del simpático.

Debe perfundirse con suero abundante, evitando incluir soluciones de dextrán que son histaminoliberadoras.

Los glucocorticoides son inapreciables a dosis muy altas hasta un gramo de prednisona y 50 miligramos de betametasona o óximetasona, para combatir el shock en lo que a permeabilidad capilar y lesiones locales se refiere, pero no impiden la presentación del mismo.

Los antihistamínicos son muy eficaces, fijándose a los receptores celulares de la histamina y bloqueándolos para ésta; sin embargo, no impiden la presentación del shock totalmente.

Debe complementarse esta terapéutica con respiración boca a boca, masaje cardíaco y traqueotomía cuando sea necesario.

No debe olvidarse el retardar la absorción del medicamento agresor inyectando adrenalina local en el sitio de la inyección, o poniendo un garrote cuando resulte posible.

La hiposensibilización puede hacerse con inyecciones progresivamente crecientes del fármaco, cuando sea necesario, pero es preferible dar al paciente un documento que especifique medicamentos que tolera y aquellos que no

## **ANTIBIÓTICOS DE MOLECULA PEQUEÑA**

**Profesor Antonio Gallego**

Por ausencia de su autor, profesor Antonio Gallego, la presente conferencia

fue leída por el doctor Antonio Rodríguez.

Expone los resultados de una serie de antibióticos de molécula pequeña, muy prometedores por su escasa actividad sensibilizante.

Se trata de derivados del ácido epoxifosfónico, uno de los cuales, la fosfo-neomicina, se encuentra ya muy adelantado en su estudio farmacológico.

## REACCIONES ALÉRGICAS POR HAPTENIZACIÓN DEL MEDICAMENTO CON UNA PROTEÍNA

Profesor Jorge Tamarit

El profesor Tamarit examinó las posibilidades de formación de un enlace covalente entre la molécula de penicilina y la proteína.

*a)* Unión directa con un grupo NH<sub>2</sub> de la lisina. *b)* Isomerización de la penicilina en ácido benzilpenicilénico y combinación con la proteína por un puente disulfuro. *c)* Transformación del ácido benzilpenicilénico y unión con un NH<sub>2</sub> terminal de lisina.

En este modo de combinación se forman los dos isómeros espaciales posibles. *d)* Formación de ácido benzilpenicilínico y formación de un disulfuro mixto con una molécula proteica, *e)* Formación de penicilamina y penicilinaldehído, formando la primera un disulfuro mixto con la proteína.

A cada una de las cinco formas de unión covalente debe corresponder un anticuerpo diferente.

### ANTICUERPOS

Estudió a continuación el problema de la diversidad de anticuerpos producidos

en respuesta a un antígeno y explicó la variedad de anticuerpos a través de varios hechos: 1.º Diversidad de combinaciones hapteno-proteína de tipo covalente. 2.º Diversidad de uniones físico-químicas de tipo hidrófobo en el sentido de Schraga entre los grupos laterales hidrofóbicos de haptenos y proteína. 3.º Variaciones en los anticuerpos formados por el organismo en distintas fases del proceso de inmunización. 4.º Influencia del tipo genético en los anticuerpos producidos según los alelos Inv. (cadenas ligeras) y Gm (cadenas pesadas). En el caso de la alergia penicilínica, la diversidad de anticuerpos puede demostrarse por la aglutinación de hematíes de grupo O, sensibilizados pasivamente.

A continuación resumió los resultados de Weck sobre la manera de combinarse el antígeno y el hapteno con su anticuerpo específico y las distintas formas espaciales que se descubren con el microscopio electrónico. Estas distintas posibilidades de combinación se relacionan con la cantidad de antígeno necesario para desencadenar la respuesta anafiláctica y que para esto es necesario que el antígeno sea divalente o polivalente. La alergia en el grupo hapténico BPO ha demostrado que el antígeno BPO, lisina monovalente, no desencadena fenómenos anafilácticos, sino que inhibe los que normalmente produce un hapteno polivalente, y aquí puede encontrarse una aplicación práctica para prevenir reacciones.

### CONCLUSIONES FUNDAMENTALES DEL SIMPOSIO

1.º En la sensibilización a drogas juegan tres factores fundamentales: *uno, genético*; otro, *la estructura química* del fármaco, y un tercero, muy importante porque podemos facilitar o evitarlo, es *la hapténización* del medicamento *por combinación con una proteína*.

2.º Si bien todo medicamento puede

ser sensibilizador, en el momento actual las sensibilizaciones más frecuentes son las de *antibióticos, pirazonas, aspirina, anestésicos locales y complejos B.*

3.º La frecuencia creciente de sensibilizaciones y la gravedad de los accidentes consecutivos a las mismas, exigen una *atención profiláctica de médicos, industria farmacéutica* y, muy especialmente, de la Dirección General de Sanidad.

4.º Los consejos fundamentales que reflejan la unánime opinión de miembros y asistentes al Simposio son los siguientes:

a) La vía oral debe ser de uso preferente en la administración de antibióticos, complejos vitamínicos B y pirazonas.

b) Todo enfermo que haya sufrido

una reacción alérgica por medicamentos debe tener y usar tan sólo su jeringuilla personal y someterla a un lavado repetido e insistente cada vez.

c) Deben considerarse altamente sospechosos de actuar como sensibilizadores los antibióticos en cuyo solvente se incluyen proteínas o sustancias irritantes que puedan provocar, al inyectarlas, una exudación local. En ambos casos se facilita la haptización.

d) Antihistamínicos y corticoides son una terapéutica muy eficaz, a condición de inyectarse inmediatamente del shock y a grandes dosis, pero no se debe confiar en ellos como terapéutica preventiva totalmente segura.

e) El primer medicamento a inyectar, y más necesario al desencadenarse un shock por medicamentos, es la adrenalina.