



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

PATOLOGIA GENERAL Y PROPEDEUTICA

ESTUDIO GENERAL DE ALERGIA A
DROGAS.

AUTOR: Isidoro Arjona Rueda

DIRECTOR: José Cruz Auñón

10 de Mayo de 1974

R.3.938



T.D.
A/11



" ESTUDIO GENERAL DE ALERGIA A DROGAS "



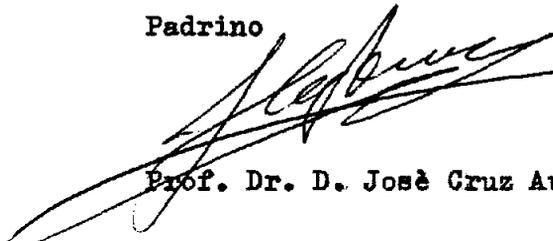
ESTUDIO GENERAL DE ALERGIA A DROGAS

por

Isidoro Arjona Rueda

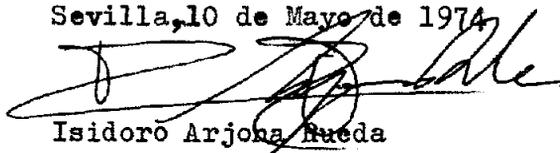
Visado en Sevilla el 10 de
Mayo de 1974

El Catedrático Director y
Padrino


Prof. Dr. D. José Cruz Auñón

Trabajo presentado para aspirar
al grado de Doctor en Medicina,
realizado bajo la dirección del
Catedrático de Patología General
y Propedeútica, DR. D. José Cruz
Auñón.

Sevilla, 10 de Mayo de 1974


Isidoro Arjona Rueda

Agradecimientos

En primer lugar deseo hacer constar mi profundo reconocimiento al Catedrático de Patología General y Propedéutica Clínica, — Prof. Dr. D. José Cruz Auñón, director y padrino de esta Tesis, — cuya valiosísima ayuda y constante estímulo la hicieron posible.

Mi sincera gratitud y reconocimiento al Prof. Dr. D. José Conde Hernandez por su constante ayuda y esfuerzo en la realización de este trabajo, cuyo tema él me sugirió y cultivó con la — mayor ilusión.

Muchas gracias también a D. José Antonio Cortés Sánchez y a D. Juan Morillo Torres, a las Srtas. M^ª Esperanza y M^ª José — Carmona Quesada por la valiosa ayuda que ha permitido cristalizar este trabajo.

Finalmente deseo hacer constar mi agradecimiento a toda la Facultad de Medicina de Sevilla a la que debo mi formación.

A mis padres, para los que el presente trabajo, culmina un esfuerzo.

A mi esposa, cuyo tesón y estímulo lo hacen posible.

A mis hijos

I N D I C E

INTRODUCCION.	1
I BASES.	1
I - 1 Definición y concepto de alergia	2
I - 2 IMPORTANCIA DEL PROBLEMA	2
I - 3 Mecanismos de producción	6
Estructura y función de las INMUNOGLOBULINAS	27
Papel del COMPLEMENTO.	31
I - 4 Clinica general de la alergia adrogas.	36
I - 5 Tecnicas de diagnostico de la alergia a drogas	52
I - 6 Tratamiento general de la alergia a drogas.	64
II MATERIAL Y METODOS.	70
II- 1 Material.	70
II- 2 METODOS.	76
Test de Transformación Linfoblástica	83
III Experiencia.	91
III-1 Clinica presentada por los enfermos.	91
III-2 DISCUSION	
a) Distribución por sexo.	92
b) Distribucion por edades.	92
c) Distribución por sexo y edad	92
d) Distribución socio-económico-cultural.	93
e) Antecedentes personales.	94
f) Antecedentes familiares.	95
g) Clinica general detallada por aparatos y sistemas.Fre- cuencia de síntomas.	95
h) Polisintomatologia	97
i) Drogas implicadas en la alergia.	97
j) Cuadros clínicos producidos por las distintas drogas con más frecuencia.	
k) PRUEBAS EMPLEADAS Y SUS RESULTADOS	99
IV C O N C L U S I O N E S.	107
V I C O N O G R A F I A	110
VI B I B L I O G R A F I A.	128

INDICE DE CUADROS Y FIGURAS

Cuadro nº 1 y nº7	4-1
Cuadro nº 2	11
Cuadro nº 3	12
Cuadro nº 4	13
Cuadro nº 5	15
Cuadro nº 6	26
Cuadro nº 8	33
Cuadro nº 9	36-1
Cuadro nº10	36-2
Cuadro nº11	75
Cuadro nº12	73
Cuadro nº13	75
Cuadro nº14	102
Cuadro nº15	75
Cuadro nº16	104
Cuadro nº17	103
Cuadro nº18	105
Cuadro nº19	106
Figura nº 1	7
Figura nº 2	8
Figura nº 3	24
Figura nº 4	26
Figuras núms. 5, 6 y 7.	29



1 - INTRODUCCION

En el momento actual la Clínica nos ofrece una situación nueva, un problema cada vez más frecuente, cada vez más importante, el de la alergia a drogas.

No es extraño en los últimos años encontrar en nuestras consultas unos enfermos, que en el momento de recetar nos dice: "no me recete Vd. antibióticos porque soy alérgico a ellos". Este enfermo, revierte a la consulta de alergología, porque ni su médico ni él, se atreven a asumir la responsabilidad de administrar un antibiótico ante una situación clínica que lo necesite. El factor psicológico tiene un gran papel en el problema. Psicológicamente el paciente elabora un núcleo agresivo donde reúne unas vivencias de terror y una sensación de indefensión. Por una parte, la visión de un medicamento que tiene que tomar, aviva el recuerdo de la sensación de muerte inminente que le produjo otro medicamento precedente. Por otra parte, se siente angustiado por la idea de que en una situación nueva de enfermedad, no podrá utilizar el medicamento adecuado, estableciéndose un conflicto (necesidad de fármaco-terror al mismo).

Esto nos ha llevado a estudiar el problema actual con la idea de revisar el concepto, medios de diagnósticos con aportación de técnicas nuevas y tratamientos de la alergia a drogas, basándonos en la experiencia de nuestra clínica de alergia del polí-clínico, (cátedra de Patología General y Propedéutica Clínica.

Prof. J. Cruz Auñón.

1 - 1

Definición y concepto de alergia.

Von Pirquet en 1.906 definió el término de ALERGIA como — una reactividad alterada, específicamente inducida, en la cual — existe un mecanismo de base inmunológica.

Richet y Portier en 1.902. establecieron el término de ANA FILAXIA como opuesto a PROFILAXIS, e indica un proceso en el cual la reactividad del organismo entero frente a un estímulo antigénico está aumentada.

El término de HIPERSENSIBILIDAD, se define como un estado adquirido que se desarrolla como resultado de la exposición frente a algún agente del medio ambiente; aunque actualmente se utiliza — como sinónimo de alergia.

1 - 2 Importancia del problema.

En el siglo pasado, yá se producían reacciones a drogas en un número considerable, aunque no se las denominaba reacciones alérgicas o anafilácticas, ya que el término no había sido establecido.

El problema no adquiere una trascendencia importante hasta la era antibiótica, ya que los sueros que eran responsables de las reacciones anafilácticas, no se prescribían con gran asiduidad, pero desde el advenimiento de la penicilina que abrió la era antibiótica, que se prescriben con una gran profusión e incluso innecesariamente; el problema ha tomado actualmente características alarmantes.

En un principio se creía que era debido a las impurezas — proteicas que acompañaban a la penicilina, pero basándonos en las normas fijadas por Landsteiner, sabemos que cualquier medicamento puede actuar como hapteno y conducir a una sensibilización. Así el Fármaco ha mostrado un nuevo aspecto, el yatrogénico.

Los estudios estadísticos publicados, se refieren en su — gran mayoría a Estados Unidos.

En 1.943, se generalizó el empleo de la penicilina, y en 1.946 se notificó el primer caso mortal de Shock anafiláctico (1).

En 1.955, se notificaron alrededor de 560 reacciones anafilácticas de las que 81 fueron mortales, y en 1.957 se calculó en 1.000 el número de muertes provocadas en Estados Unidos por reacciones anafilácticas a la penicilina.

Welch, en 1.957, publicó que en 827 hospitales que se han investigado, se han visto 2.500 reacciones a la penicilina, de las cuales 793 fueron anafilácticas, y de éstas, 72 terminaron fatalmente desde 1.954 a 1.956.

El consumo de penicilina sufre un incremento progresivo, como demuestra en que en 1.943, año en que comenzó la producción comercial en Estados Unidos, se fabricaron 13 Kg. de penicilina bruta, y en 1.955 sobrepasó las 500 Tm., con las que se puede realizar 250 millones de tratamientos completos a razón de 3 millones de unidades por tratamiento.

En 1.958, se vendieron 1.250 Tm. de antibióticos y de ellos un 40% fué penicilina, produciendo unas 200 reacciones anafilácticas por año, y de ellas, aproximadamente el 30% fueron mortales.

Mc Donald y Mackay en 1.964 dan una relación entre las dosis necesarias para provocar una reacción anafiláctica. (2)

Penicilina.	1.900	dosis	para	una	reacción.
Clorpromazina	7.200	"	"	"	"
Fenobarbital.	23.000	"	"	"	"
Aspirina.	34.000	"	"	"	"

En un medio hospitalario estiman estos autores el porcentaje de reacciones sistemáticas a medicamentos como sigue:

Antibióticos.	21%
Hipnóticos.	15%
Tranquilizantes	13%
Analgésicos	9%

En Dinamarca dá la cifra de 3 muertos por cada 10 millones de inyecciones.

En nuestro medio y apoyándonos en la revisión efectuada -- por el profesor López Merino, de Valencia, en comunicación del I -- Simposio de Alergia a Medicamentos en Benidorm, (Junio 1.971) en -- revisión de 4.000 historias de Medicina Interna en las cuales había 182 que habían presentado reacción anafiláctica a algún medicamento (134 solo a uno y 48 a dos o más), con lo que anotamos 235 reacciones de mayor o menor importancia. Esto refleja un porcentaje de 4,5 pacientes por cada 100, con 5,7 de reacciones por 100. De estas 235, 58 fueron graves de tipo Shock anafiláctico, es decir, -- 14,5 por 1.000 con antecedentes de Shock anafiláctico con la siguiente distribución:

(cuadro 1)

Tomando datos del mismo Simposio, en un servicio de urgencia entre 2.000 casos atendidos hubo 32, (16 por mil), que presentaron Shock grave a los siguientes medicamentos:

Antibióticos	13	(41%)	penicilina	9	(69%)
Analgésicos	9	(28%)			
Tranquilizantes	3	(9%)			
. Otros	7	(22%)			

De estos, son graves el 25%.

Podemos pues establecer el siguiente corolario:

El número de reacciones anafilácticas producidas por un medicamento, es proporcional al producto de su poder anafilactógeno por el número de dosis consumidas del mismo.

El aumento del número de reacciones tras la administración de medicamentos, son debidas a los siguientes factores:

a) La gran multiplicidad de medicamentos utilizados en terapéutica de los que la gran mayoría son poderosos sensibilizantes.

Cuadro 1

Reacciones totales	Formas menores	Formas mayores	TOTAL	
			Nº casos	%
Penicilina sola o con otros	61	39	100	42.6
Otros antibióticos	25	9	34	14.5
Analgésicos	25	2	27	11.5
Yodo	14	3	17	7.2
Vitaminas	15	1	16	6.8
Sulfamidas	11	1	12	5.1
Otros	26	3	29	12.3
TOTALES.....	177	58	235	100 %

Cuadro 7

PROPIEDADES QUIMICAS Y FISICAS
DE LOS ANTICUERPOS HOMOCITOTROPICOS

Animal	Tipo	S ₂₀	Reactividad in vitro.	Efectos del calor	Fijación a la piel
Hombre	IgE	8.2S	Ninguna.	Lábil	Duradera
Cobaya	Y ₁	7S	Precipitación.	Estable	Breve
Rata	Y ₁	7-19S	Dudosa	Lábil	Duradera
Raton	Y ₁	7S	Precipitación	Estable	Breve
Conejo	Y ₁	7-19S	Ninguna	Lábil	Duradera

b) El contacto con numerosos productos químicos en circunstancias laborales (obreros de industrias químicas, farmacéuticos, practicantes, médicos, etc.) y en la vida cotidiana, como son vitaminas añadidas a productos alimenticios, tetraciclina en conservación de carnes, antibióticos en los piensos de los animales - para su mejor desarrollo, nistatina contra los mohos, hormonas, cosméticos, estimulantes de la coca-cola, etc.

c) La sensibilización cruzada entre medicamentos de estructura química similar o metabolitos comunes.

d) El incremento de la utilización de la vía parenteral para la administración de medicamentos.

e) En la medicación oral e incluso parenteral, se combinan un gran número de medicamentos junto a aditivos y excipientes que suman sus posibilidades anafilactógenas a los medicamentos — propiamente dichos.

f) Las estadísticas no son fiables ya que no es obligatoria la declaración de estos accidentes. El exceso de confianza del personal sanitario respecto al problema, ya que la mayoría de los accidentes fatales vienen precedidos por reacciones previas de sensibilización que pasan desapercibidos.

En la estadística vemos que los antibióticos se encuentran a la cabeza de los medicamentos productores de anafilaxia, y entre ellos la penicilina es la más numerosa como consecuencia de la mayor difusión, siguiéndole de lejos la estreptomina, dihidroestreptomina, clorafenicol y tetraciclina.

Los compuestos yodados contenidos en contraste de lo radiológico, son responsables de numerosas reacciones anafilácticas, sobre todo desde que el empleo terapéutico del yodo ha descendido, los accidentes son sobreagudos y las pruebas cutáneas no sirven — para nada.

Cada vez encontramos más reacciones a menudo fatales con

relación a sensibilizaciones de medicamentos utilizados indiscriminadamente.

Rosenthal (3), ha publicado 30 casos de anafilaxia fatal a la penicilina parenteral, de los que 7 tenían claros antecedentes de intolerancia previa a la penicilina, viéndose después que de los 30, solo en 12 había indicación neta para prescribirla.

1 - 3 Mecanismos de producción.

a) Situación general de la alergia en el terreno inmunológico.

1) Al penetrar un microorganismo infectante en un animal, vemos como junto a su acción nociva infectante, provoca en el aparato inmunológico una reacción directamente proporcional a la agresividad del antígeno, produciendo globulinas modificadas que actúan como anticuerpos circulantes, intentando destruir y contrarrestar al germen o sus toxinas, a los que destruyen o neutralizan con ayuda del complemento. El efecto lo calificamos de inmunidad o filaxis.

2) Cuando el antígeno es una proteína inerte sin toxicidad propia, el aparato inmunológico reacciona formando anticuerpos circulantes que al encontrarse de nuevo con él reaccionan con el antígeno precipitándolo o hemolisándolo. Al propio tiempo se forman anticuerpos que tienen la propiedad de fijarse a células (musculares, lisas, endoteliales y mastocitos), que al unirse con el antígeno liberan sustancias químicas con daño para el huésped, es decir, — anafilaxia, (Richet y Portier). El complemento interviene a menudo. (4) Fig 1

3) Si el mismo tipo de antígeno se usa frecuentemente y reiteradamente, aumentan los anticuerpos de tipo precipitinas de forma progresiva, hasta llegar a un punto, alcanzado el cual actúan contra el antígeno, precipitan en las paredes de los vasos y desembocan en la trombosis vascular, infarto hemorrágico del tejido ce-

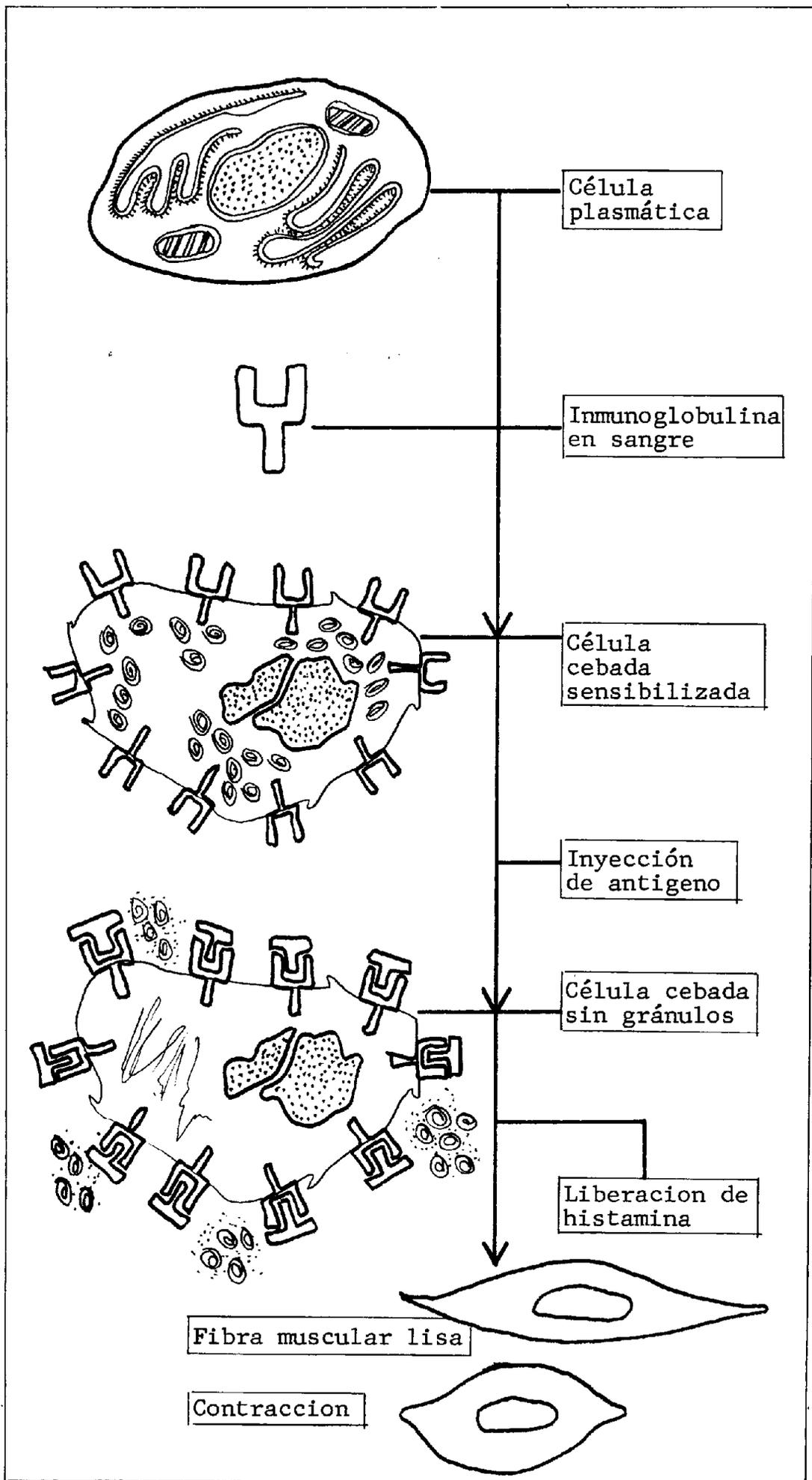
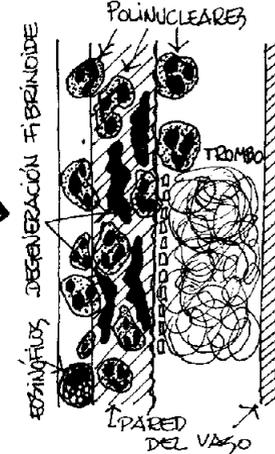
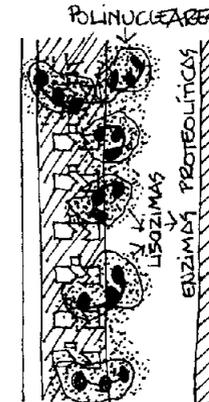
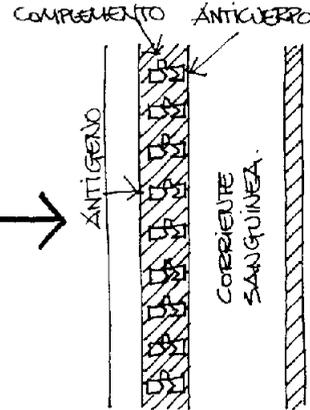
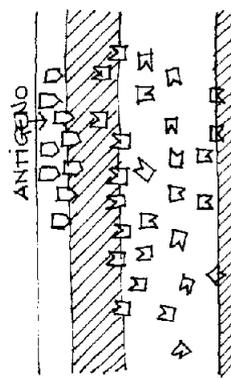
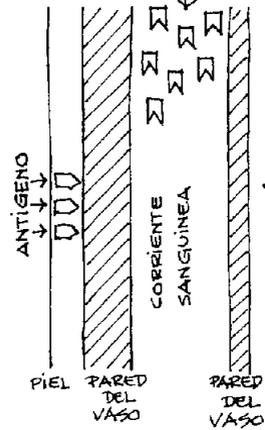


Fig. 2 FENOMENO DE ARTHUS

APARATO INMUNOCOMPETENTE
 ↓
 ANTICUERPOS CIRCULANTES IgG
 (PRECIPITANTES)



Fase 1:

SENSIBILIZACIONES ANTIGENICAS REPETIDAS.

Fase 2:

LAS MOLECULAS ANTIGENICAS INFILTRAN LA PARED ARTERIOLAR DE AFUERA HACIA ADENTRO.
 LAS MOLECULAS DE ANTICUERPOS INFILTRAN LA PARED ARTERIOLAR DE ADENTRO HACIA AFUERA.

Fase 3:

UNION DEL ANTIGENO Y EL ANTICUERPO EN LA PARED ARTERIOLAR CON PARTICIPACION DEL COMPLEMENTO.

Fase 4:

EL COMPLEMENTO ATRAE POLINUCLEARES DE LA SANGRE. ESTOS PENETRAN EL ENDOTELIO DEL VASO LIBERANDO LISOZIMAS CON ACTIVACION DE CATEPSINAS Y OTROS FERMENTOS PROTEOLITICOS.

Fase 5:

EL ENDOTELIO DEL VASO SE DESPULE ADHIRIENDOSE LAS PLAQUETAS. FORMACION DE UN TROMBO FIBRINOPLAQUETARIO. LA PARED DEL VASO INFILTRADO DE POLINUCLEARES SUFRE DE DEGENERACION Y FIBRINOIDE.

lular y necrosis de la piel, es decir, el fenómeno de ARTHUS. (Fig 2). (5)

4) El animal de experimentación o el ser humano infectado con bacterias, virus o parasitado por micosis profunda, presenta además de los fenómenos de hipersensibilidad inmediata un tipo de hipersensibilidad tardía o bacteriana producida por la acción mixta de la proteína bacterial y los cuerpos grasos complejos contenidos en su protoplasma. No existen anticuerpos circulantes demostrables, y sí la de un factor de transferencia localizado en las células linfocitoides. No interviene el complemento.

5) Si la excitación del aparato inmunocompetente se realiza con antígenos de la misma especie como un homoinjerto, el resultado es muy parecido a la alergia o hipersensibilidad retardada.

6) Si se inyecta o se hace respirar una proteína de escaso peso molecular, el aparato inmunocompetente no reacciona. Pero si se hace la experiencia con un sujeto atópico, reacciona el aparato inmunocompetente formando un anticuerpo circulante, no actúa con el antígeno, sino que se adhiere solo a las células de la piel del endotelio y de los mastocitos tisulares y hemáticos, donde reacciona con el alérgeno, desprendiendo sustancias químicas que lesionan al huésped, que se diferencia de la anafilaxia porque el tipo es diferente (reaginas) (IgE) que no absorbe complemento.

7) Puede ser que el aparato inmunocompetente se vea excitado por proteínas o mielinas del propio sujeto. Hallamos como en a) que la producción de inmunoglobulinas son del tipo de los precipitinos, aglutininos, hemolisinos, etc., que con intervención del complemento, actúan contra el antígeno. Pero a diferencia de la anafilaxia, alergia atópica y alergia tardía, el daño no afecta al huésped, sino a una porción bien delimitada, del que actuó -

como antígeno.

Resumiendo en el siguiente cuadro todo lo anterior, vemos que cada antígeno produce un tipo de reacción distinto, según sea un microorganismo infectante o su toxina, una proteína inerte o — una proteína de escaso peso molecular, una proteína homóloga o autóloga. (Cuadro nº 3).

Pero considerando otros aspectos, se obtienen otras conclusiones (véase cuadro nº 2).

La toxina diftérica en un hombre alérgico provoca la formación de antitoxina y reagina. (6)

Un cobayo infectado con proteínas en pequeña cantidad o — con adyuvante de Freund, produce precipitina, anafilaxia y fenómeno de Arthus, pero además una sensibilidad de tipo tardío.

En homoinjertos de riñón se observa además de hipersensibilidad de tipo tardío, anticuerpos del tipo de las hemaglutininas, citotoxinas, etc. En la autotiroiditis además de anticuerpos circulantes, las lesiones clínicas son también producidas por — alergia bacteriana o tardía.

Esto demuestra que todos los fenómenos están profundamente relacionados entre sí y son matices de un mismo problema el fenómeno alérgico.

b) Vías de presentación inmunológicas.

Desde principios de siglo, se dividían las reacciones de sensibilidad en dos grupos: uno con anticuerpos circulantes y — otros en que estos no podían ser detectados en el suero, y en canbio podía transmitirse la sensibilidad por medio de células mononucleares, por lo que se le designó como sensibilidad celular.

Entre los primeros se incluían: la anafilaxia, la alergia, la enfermedad del suero y el fenómeno de Arthus.

Y al segundo correspondía la reacción bacteriana, tuberculínica o retardada.

-- Diferencias entre hipersensibilidades inmediata y tardia

	Inmediata	Tardia
Latencia de la respuesta despues de la exposici3n desencadenante.	Aparece en pocos minutos y desaparece en algunas horas.	Aparece y desaparece progresivamente; la respuesta m3xima se presenta a las 24-72 horas.
Organo blanco especial	En general m3sculo liso; pero var3a segun la especie.	Interesa todos los tejidos en general.
Muerte tisular	Frecuente	Puede ocurrir, pero no es tipica de la reacci3n ordinaria.
Intervenci3n de un factor humoral.	S3; inmunoglobulinas.	Ninguno se ha identificado a3n.
Intervenci3n de un factor celular	Solo en el sentido de que las inmunoglobulinas son producidas por linfocitos y celulas plasmaticas; celulas cebadas.	Linfocitos, en forma directa, no a trav3s de inmunoglobulinas.
Transferencia pasiva	Con suero	Con linfocitos.
Tipo de tejido afectado.	Vascular	Vascular, pero tambi3n se observa en zonas relativamente pobres en vasos.
Histolog3a de las reacciones cut3neas.	Al principio, predominancia de neutr3filos con algunos mononucleares edema evidente, con p3pula y eritema.	Tendencia hacia los mononucleares, con algunos neutr3filos; el edema varia segun la especie.
Mecanismo qu3mico	Histamina, serotonina, cininas; varia segun la especie.	No se ha establecido.
Terap3utica con farmacos.	Antihistam3nicos y relajantes del musculo liso (compuestos adren3rgicos).	Esteroides (compuestos antiinflamatorios).
Desensibilizaci3n	Relativamente facil, pero transitoria	Dificil y momentanea.

Cuadro 3

Antígeno	Anticuerpos fundamentales	Anticuerpos también presentes	Reacción fundamental	Reacción también presente
Microorganismos patógenos	Aglutininas Precipitinas Opsoninas Antitoxinas Lisinas	Anafilactinas Factor de transferencia	Inmunidad	Anafilaxia Alergia tardía
Toxinas	Precipitinas Aglutininas Antitoxinas	Reaginas	Inmunidad	Alergia atópica
Proteínas inertes	Precipitinas Anafilactinas	Inmunoaglutininas Factor de transferencia	Anafilaxia Arthus	Alergia tardía
Alergenos	Reaginas	Anticuerpos bloqueantes (precipitinas, inmunoaglutininas)	Alergia atópica	Inmunidad
Homoinjerto	Factor de transferencia	Inmunoaglutininas	Rechazo	Alergia tardía
Autoantígeno	Factor de transferencia. Inmunoaglutininas.	Precipitinas	Autosensibilización.	

Desde 1.963 en que Gell y Coombs establecieron otra clasificación en la cual incorporan una nueva entidad no especificada - anteriormente: es la reacción citolítica o citotóxica. Estos autores clasifican todas las causas posibles de sensibilización en cuatro tipos de reacción: tipo I reacción anafiláctica, tipo II reacción citolítica, tipo III reacción de Arthus y síndromes por complejo tóxicos, tipo IV reacción retardada o tipo tuberculínico. (Cuadro IV). (7)

Es importante señalar que se trata de una clasificación di dáctica y para una mejor intercomprensión de los fenómenos implicados en las reacciones, sin que signifique compartimentos absolutos que separe unos casos de otros. En cada proceso de sensibilización se producen dos o más tipos de reacción, encontrándose en la experimentación animal una gran dificultad para obtener reacciones puramente humorales o celulares, siendo actualmente casi imposible - obtener dichos estados absolutamente puros.

Cuadro IV

Tipo I	-	Reacción anafiláctica.
Tipo II	-	Reacción citolítica o citotóxica.
Tipo III	-	Reacción de Arthus y síndromes por - complejos tóxicos.
Tipo IV	-	Reacción retardada o tipo tuberculí- nico.

Estudiaremos detenidamente cada uno de estos tipos de sen sibilización a continuación.

Tipo I.- Reacción anafiláctica.

Desde los estudios de Richet y Portier se acepta que las reacciones anafilácticas son producidas por anticuerpos circulantes, que en su mayor parte se fijan a las células de distintos --

aparatos del organismo, donde se unen con el antígeno, produciéndose la liberación de mediadores químicos, siendo distinta la sintomatología según las especies, habiéndose estudiado primeramente la anafilaxia en distintos modelos animales como veremos seguidamente:

En el perro, la anafilaxia no mortal produce agitación, -taquipnea, taquicardia, dilatación de esfínteres y diarreas. En la anafilaxia mortal, produce vómitos inmediatamente después de la inyección desencadenante del antígeno, empeorando rápidamente el cuadro y llegando a ser los vómitos biliosos o fecales, la diarrea puede ser sanguinolenta. Por necropsia, se ven grandes edemas en mucosa intestinal y pulmones, hemorragias y congestión del hígado que puede almacenar hasta el 60% de la volemia por contracción de los vasos suprahepáticos.

En el cobayo, se le eriza el pelo del cuello y espalda, -gran agitación, estornudos, se rasca la nariz con las patas delanteras. Hay así mismo disnea, tos y náuseas, temblor generalizado, gran cianosis, dilatación de esfínteres, colapso y convulsiones —terminando en muerte. En la necropsia, lo más evidente es la gran distensión pulmonar por constricción de la musculatura bronquial y el animal muere por asfixia.

En el conejo, primero presenta congestión y luego palidez en las orejas; defeca y orina, presentando después movimientos —convulsivos de extensión y finalmente muere. En la necropsia encontramos: gran dilatación de corazón derecho y vena cava inferior por constricción de arteriolas pulmonares.

En la rata y ratón encontramos colapso circulatorio, edema generalizado, hiperperistaltismo intestinal y en la necropsia encontramos congestión y hemorragia intestinal y a veces pulmonar (véase cuadro nº 3).

En el hombre, recuerda el Shock anafiláctico del cobayo, con más semejanza que al de otras especies: respiración superfi—

Cuadro 5: CHOQUE ANAFILACTICO EN ALGUNAS ESPECIES ANIMALES.

Especie animal	Organo de choque	"Célula blanca" del choque antigénico-anticuerpo	Mediadores liberados			Fisiopatología	Cuadro anafiláctico Causa de muerte.	Hallazgos autopsia.
			In vivo		In vitro			
			Predominante.	Contribuyente.				
PERRO	Hígado	Células cebadas del hígado.	HISTAMINA? CININAS	Activadores de sistemas proteolíticos		1) Constricción venular hepática. Gran congestión hepática. Secuestro volemia shock. 2) Trast. coagulabilidad.	COLAPSO CIRCULATORIO. Vómitos, disnea. Sangre incoagulable.	Hígado muy congestionado, sin congestión de bazo. Congestión intestinal y hemorragias.
COBAYA	Bronquiolo.	Células cebadas (extracardiovascular)	HISTAMINA	Cininas S R L .	Histamina Cinina. S R L. Serotonina.	Gran broncoconstricción.	ASMA AGUDO	"Enfisema" agudo.
CONEJO	Sistema arterial pulmonar	Plaquetas (intravasculares)	HISTAMINA	Precipitados de antígeno anticuerpo. SEROTONINA. Heparina	Histamina	1) Constricción arteriolar pulmonar. 2) Trombosis capilar por precipitados Ag-Ac	INSUFICIENCIA CARDIACA DERECHA.	Obstrucción árbol arterial pulmonar. Dilatación aguda cavidades cardíacas dchas.
RATA Y RATON	Intestino	Células enterocromafines. Celulas cebadas.	SEROTONINA	Histamina ?	Histamina		COLAPSO CIRCULATORIO. EDEMA GENERALIZADO. Hiperperistaltismo intestinal	Congestión y hemorragia intestinal y a veces pulmonar.

cial y rápida, taquicardia y sensación de hormigueo en garganta - preceden al Shock. La muerte puede sobrevenir en pocos minutos. En necropsia se encuentra edema de cerebro, garganta y pulmones, con distensión de estos últimos. (8)

La cantidad de antígeno sensibilizante depende del antígeno, de la especie y de la vía de administración.

Los animales que no mueren, quedan específicamente desensibilizados por poco tiempo (días o semanas), reapareciendo más tarde la sensibilidad.

Los anticuerpos que se fijan en ciertas células y tejidos se denominan citotóxicos y a su vez pueden ser: homocitotóxicos, los que se fijan en células de otro animal de su misma especie y heterocitotóxicos, que se fijan en las células de otra especie.

Los anticuerpos humanos que son capaces de producir reacciones anafilácticas, son las reaginas. Son estrictamente homocitotóxicos ya que los distintos experimentos para transmitirlos a la piel de otros animales fallaron, así como la imposibilidad de detectarlos in-vitro, han contribuido poderosamente al retraso de su estudio.

Recientemente se descubrió que podía ser transmitido a la piel de monos superiores muy próximos filogenéticamente al hombre.

Ishisakaxen Estados Unidos demostró que las reaginas son inmunoglobulinas E, y los trabajos de Johansson en Suecia, por la inmunoglobulina E de un paciente con mieloma ha permitido el desarrollo de métodos de radioinmunoensayo para visualizar y dosificar in vitro, con gran exactitud estos anticuerpos. Se ha visto además que forman complejos con los antígenos y parece ser que no fija complemento. Después de extensas investigaciones, se descubrió que los anticuerpos que producen reacción anafiláctica en otra especie animal, no son capaces de producir anafilaxia en la especie que la produce y viceversa, los anticuerpos que producen anafila-

ria en una especie no pueden transmitirse a otra. Muy importante - fué la comprobación de que simultáneamente esos animales producían un anticuerpo diferente que tenía muchas de las características de la IgE humana: no pasan la barrera placentaria, se destruyen con mercaptoetanol, y por calentamiento a 56° C. y se unen a los mastocitos, y al reaccionar con el antígeno específico el mastocito se degranula. Esto ocurre en ratas, ratones y perros.

Tipo II.- Reacción citotóxica.

Cuando el antígeno es una célula intacta, los anticuerpos que provocan en el animal tienen la propiedad de fijarse fuertemente a su superficie, pero con la diferencia a la reagina de que estos anticuerpos toman complemento y terminan por lesionar la membrana produciéndose citolisis. (9)

Durante mucho tiempo se pensó que un animal no podía ser sensibilizado por un antígeno de su misma especie. Posteriormente pudo observarse que sujetos politrafundidos con grupos aparentemente compatibles, comenzaban a presentar reacciones por sensibilización a determinantes antigénicos menores de los hematíes de los dadores.

Posteriormente se vió que podían encontrarse anticuerpos - capaces de reaccionar contra los propios hematíes del sujeto, produciendo hemólisis por un mecanismo idéntico a la hemólisis heteróloga. Pero fué desde los estudios de anemias hemolíticas adquiridas hechos por Dameschek, cuando estos fenómenos empezaron a ser - tenidos en cuenta. El uso de técnicas refinadas como el Coombs directo y el Coombs indirecto, permitió clasificar muchos casos de - autoinmunidad. El hecho de que el aparato inmunocompetente en un - sujeto forma anticuerpo contra sus propias células encontró una explicación al observarse esta situación en casos de neumonitis virálicas, dándose la explicación más aceptada de que el virus de la - neumonitis se adhiere a la membrana del hematíe y el aparato inmu-

nocompetente del paciente no puede reconocer como propio el complejo virus-membrana hemática y reacciona como el modelo de Lada-teiner, frente al complejo hapteno-proteína; formando anticuerpos contra el complejo virus-membrana como un todo. Si por razones posiblemente genéticas el sistema inmunocompetente del sujeto es — muy excitable, continuará formando anticuerpos contra sus propios hematíes.

Una cosa semejante ocurre en la plaquetopenia, producido - por el sedormid. Fué demostrado por Ackroyd que la droga se adhiere a la plaqueta formando un complejo que en algunos individuos — provocan la formación de anticuerpos citotóxicos contra el complejo plaqueta-sedormid, lo cual produce aglutinación en ausencia de complemento o en su presencia plaquetolisis, que ocurre en el ser vivo. (10)

Tipo III.- Fenómeno de Arthus y reacción por complejos tóxicos. (Fig. nº 2).

Fué descrito en 1.903 por Arthus como necrosis dérmica en los focos de infección de antígenos en conejos con un alto nivel - de anticuerpos circulantes, aparece una gran zona de eritema y edema alrededor de la vesícula producida por la inyección intradérmica del antígeno. En pocas horas, el centro sufre una necrosis celular, y en las 24 a 48 horas siguientes, la necrosis puede alcanzar 2 ó 3 centímetros de diámetro y la zona adematosa una extensión 3 veces mayor. El tejido muerto se seca y al cabo de una semana la - lesión cicatriza. (5)

Si se inyecta por vía intravenosa a un animal una gran cantidad de suero heterólogo, marcado con un isótopo radioactivo, es fácil comprobar que la proteína marcada vá desapareciendo de la — circulación según una curva que tiene dos fases, en la primera vá desapareciendo lentamente y a los seis u ocho días la bajada es — más rápida hasta que alcanza el cero. Los anticuerpos precipitan—

tes del huésped, comienzan a aparecer con el pasaje de la primera a la segunda fase. En los primeros 8 días el antígeno ha estado - excitando el aparato inmunocompetente, el cual produce lentamente anticuerpos específicos contra él. En este tiempo, la cantidad de anticuerpos es suficiente para formar abundantes complejos antígeno-anticuerpos, que por su gran volumen son fagocitados fácilmente por el SRE, desapareciendo rápidamente de la circulación. Por necropsia se observa como casi al 8º día, aparecen una serie de - lesiones en las pequeñas arteriolas, glomérulos renales y en el endotelio de las válvulas cardíacas. Estas lesiones de arteritis, - presentan destrucción del endotelio y de la íntima e infiltrados celulares (neutrófilos, eosinófilos y plasmocitos) infiltrando las paredes y en manguitos periarteriolas. Por inmunofluorescencia y microscopía electrónica se observa la presencia de precipitados de inmunoglobulinas y complemento en la pared de los vasos y en - los glomérulos renales.

Al inyectar suero antitetánico, de un 3 a un 5% de individuos, presenta entre los 5 y los 8 días la Enfermedad del Suero, cuya manifestación más importante es la urticaria. Esta reacción, se parece mucho a las reacciones alérgicas por IgE, siendo la diferencia principal en que en la Enfermedad del Suero lo primordial es la presencia de precipitinas. El estudio de estos casos y su comparación con los modelos experimentales, llevaron a la conclusión de que la Enfermedad del Suero no era una afección banal, como se la consideraba. Ya, Von Pirquet y Schick, describieron en su obra una serie de complicaciones, como son hipertermia, adenopatía y fluxión articular, neuritis, hepatitis o nefritis. La adenopatía, se explica como una reacción natural del sistema inmunocompetente en los ganglios linfáticos y bazo ante la presencia de grandes cantidades de antígenos heterólogos. El edema de Quinke y la urticaria, responde a un mecanismo de liberación de mediado-

res químicos, especialmente histamina. Todos los otros síntomas, so lo pueden ser explicados por el efecto de los complejos antígenos-anticuerpos en los pequeños vasos. En los casos graves de Enfermedad del Suero, la necropsia reveló un cuadro de arteritis generalizada que se parecía a los modelos experimentales en conejo y que — por otro lado semejaba el cuadro de Periarteritis Nodosa humana.

(11). Tanto en el fenómeno de Arthus como en la Enfermedad del — Suero, la patogenia es similar. Los complejos formados por el antígeno y el anticuerpo precipitante (IgG), se depositan en la íntima de las arteriolas. La fracción C-1 del complemento, se une a la — fracción Fe de la inmunoglobulina y una de sus fracciones, C-3, — tiene una potente acción quimiotáctica sobre los leucitos neutrófi los, pudiéndose ver por microscopía electrónica, como al llegar al complejo inmunológico precipitado en la íntima, liberan sus lisosimas. Estos activan las catepsinas, las cuales lesionan el endotelio. El enlentecimiento de la circulación permite que las plaquetas y los leucocitos se adhieran fácilmente al endotelio, provocando una trombosis que, junto con la lesión de la íntima y la infiltración de leucocitos, configuran el cuadro típico de la arteritis. Es lógico atribuir un mecanismo inmunológico a la panarteritis no dosa que aparece después de la inyección de suero antitetánico o a la arteritis necrotizante aguda de Zeek; que aparece después de la ingestión de numerosas drogas. Así mismo ocurre en el Lupus Eritematoso Diseminado (LED), la fiebre reumática, la nefritis aguda, — etc., y aparece ser que el antígeno en estos casos se trata de autoantígenos, ya que los estudios realizados parecen confirmarlos.

Tipo IV.— Alergia Retardada.

La primera descripción de Hipersensibilidad Retardada, se debe a Koch, en 1.980, que la observó inyectando en pacientes tuberculosos por vía subcutánea, tuberculina. Estos enfermos, x 5 ho ras después de la inyección, sufrieron fiebre que duró 15 horas ,

acompañada de malestar general, y horas después en el sitio de la inyección apareció un eritema que llegó a su máximo a las 24 horas, con una induración central, un halo periférico y a veces hemorragias en el centro. Esta reacción tuberculínica, no puede ser transferida pasivamente por medio del suero, como ocurre con la reacción anafiláctica o la de Arthus.

Posteriormente se vió que el responsable del fenómeno, — era la cera D del bacilo de Koch, que al inyectarla junto a la proteína tuberculosa o a cualquier otra proteína, inducía sensibilidad retardada para esa proteína.

Antígenos micóticos, de protozoos y además los virus también inducen sensibilidad retardada sin anticuerpos circulantes detectables. En las sensibilizaciones mediadas por antígenos celulares, la respuesta inmunológica es mixta; es decir, hipersensibilidad retardada y anticuerpos circulantes se encuentran juntos, aunque, la hipersensibilidad retardada, representará un papel fundamental en la patogenia de estas reacciones.

Histológicamente encontramos que en las cuatro horas posteriores a la inoculación, predomina un infiltrado polimorfonuclear, que irá desapareciendo hasta que a las 24 horas los macrófagos constituyen el 50-60% del infiltrado, siendo el resto linfocitos que a su vez irán aumentando, hasta llegar al 70% a las 48 horas.

Esta hipersensibilidad retardada (HR), se demostró posteriormente que puede ser inducida, además de por las bacterias, — por ciertas proteínas al inyectarlas a cobayos tuberculosos.

El que compuestos químicos sean capaces de provocar dermatitis de contacto en humanos, depende de la conjugación de este compuesto con las proteínas de la piel. No es posible transferirla por medio de suero. La detección de la sensibilidad a estos compuestos químicos, solo se logra con el compuesto, conjugado a

la proteína de la piel, es decir, que la HR, es específica de la proteína y no solo de grupo antigénico, como ocurre con la hipersensibilidad inmediata (HI).

La diferenciación entre la HR y HI, comienza con el desarrollo en el periodo prenatal. Células indiferenciadas pasan del saco vitelino al hígado, y a la médula ósea, unas emigran hacia los órganos linfáticos, estableciéndose en los módulos primarios de la corteza y en los cordones medulares de los ganglios linfáticos y en los centros germinativos de la pulpa blanca del bazo; este tejido será el encargado de la producción de los anticuerpos circulantes y son el representante de la bolsa de Fabricius de las aves. Otras células emigran hacia el timo desde la médula ósea, produciéndose en él dos mitosis (timismo). Después las células se trasladan también a los órganos linfáticos, colocándose en áreas distintas a las anteriores; es decir, en la zona paracortical timo dependiente y en el bazo alrededor de las arteriolas de la pulpa blanca.

La timectomía provoca la atrofia de las zonas timodependientes y su sustitución por tejidos conectivos con acúmulo de fibroblasto y fibrocitos.

La inculación de compuestos químicos en la piel, produce en los 4 días siguientes cambios histológicos a nivel del ganglio linfático regional por el siguiente orden: proliferación linfocitaria en la zona paracortical del ganglio, y en los acúmulos periarteriolares del bazo, en esta fase puede suprimirse la respuesta mediante la timectomía o el suero antilinfocitario. En una segunda etapa, aparecen células pironinófilas o inmunoblastos, que tienen abundantes ribosomas y poco retículo endoplásmico. Posteriormente, en una tercera etapa, ocurre una diferenciación de estas células en pequeños linfocitos, que emigrando al resto de los órganos linfáticos, hace posible desde ese momento la detección de la respues

ta celular.

Es posible la transferencia de esta HR, por medio de linfocitos o extracto de los mismos, (ésto es exclusivamente en el hombre). Este factor de transferencia descrito por Lawrence, es una sustancia formada en el linfocito sensible y que libera cuando se le cultiva in vitro, en presencia del antígeno específico, (cuadro nº 6).

Para la transferencia de la inmunidad celular es imprescindible la integridad de la médula ósea del receptor, donde parece ser que se estimularia la proliferación clonal, emigrando éstas células así sensibilizadas al resto del organismo, siendo posible detectarla 24 horas después.

Al cultivar los linfocitos sensibles junto con su antígeno, podemos encontrar en el sobrenadante del medio, una serie de factores que inducen acciones específicas, a saber: capacidad de inhibir la emigración de macrófagos (Rich y Lewis, 1.928); liberación de factores pirogénicos (Atkins, 1.967); liberación de interferón (Glasgow, 1.966); la estimulación de la maduración macrofágica (Waksman, 1.958); transformación de los linfocitos en células blásticas (Oppenheim, 1.967); producción de un efecto citotóxico en linfocitos con inmunidad de trasplante, sobre las células dianas del dador (Brunner, 1.966) ó sobre células diana de animales con autoalergia (Koprowsky, 1.962), supresión de la multiplicación intracelular de los organismos patógenos en macrófagos sensibilizados (MacKanness, 1.967), (fig. nº 3).

De todas ellas, solo algunas han sido estudiadas y se conocen varias de sus propiedades, como son:

Factor de transferencia: se libera a la media hora de incubación, está libre de antígeno de histocompatibilidad, es dializable, está preformada, es específico de cada antígeno, no es antigénico y transfiere la sensibilidad cutánea, necesitando la mé-

FACTORES LIBERADOS

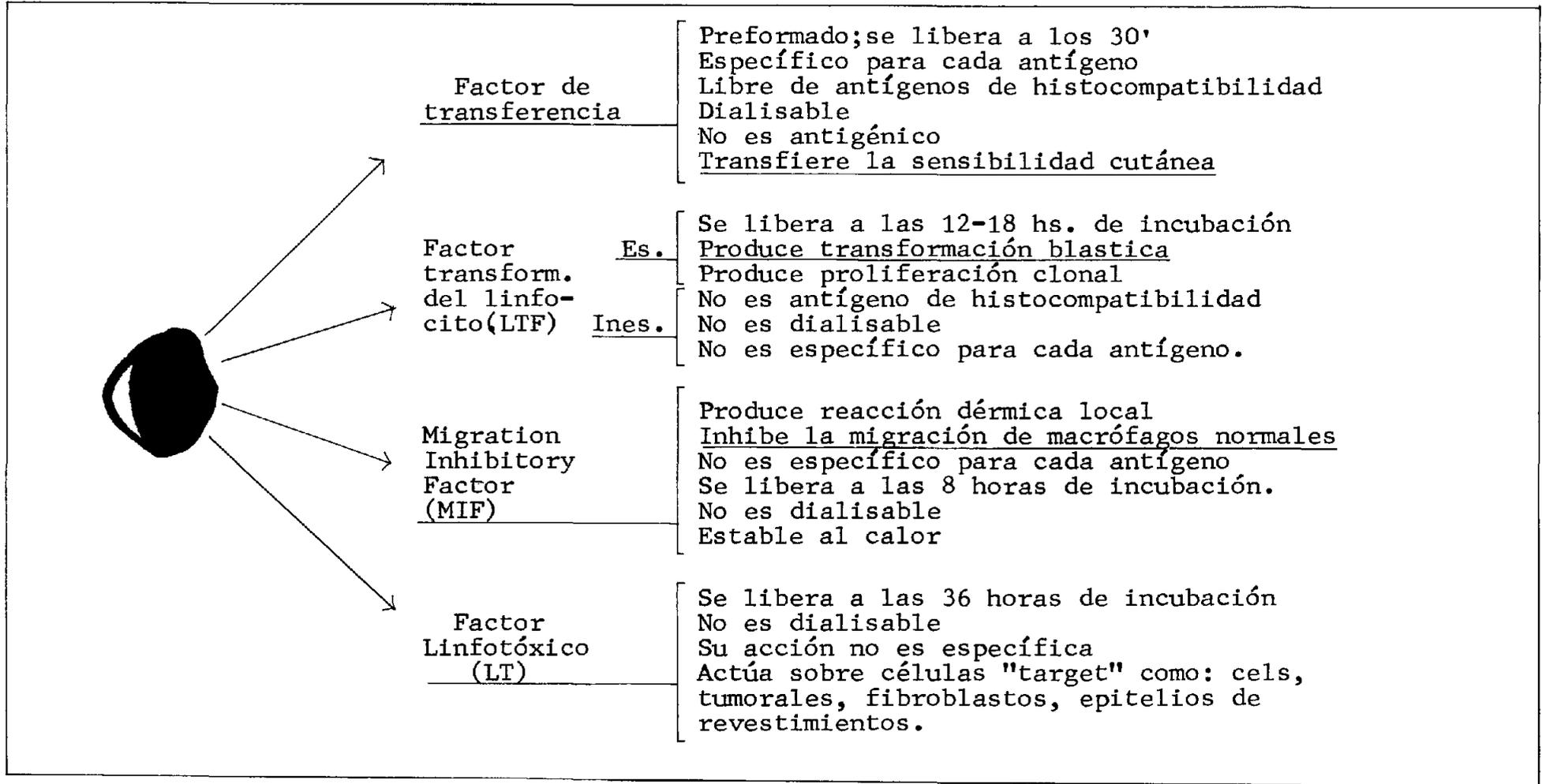


FIG. 3

dula ósea indemne para detectar su acción.

Factor transformador del linfocito (LTF):

Aparece con el antígeno específico o mediante mitógenos, - produce transformación blástica y proliferación clonal, no es específico para cada antígeno; ni antígeno de compatibilidad no dializable, se libera entre las 12 y 18 horas de incubación.

Factor de inhibición de los macrófagos (MIF):

Inhibe la emigración de macrófagos, no tiene especificidad de antígenos, ni es dializable y es estable al calor. Se empieza a liberar a las 6 horas de incubación.

Factor linfotóxico (LT):

Su acción no es específica, siendo más intensa sobre células tumorales fibroblastos y actúa poco sobre los linfocitos, no es dializable, se libera a las 36 horas de incubación.

ANTICUERPOS QUE INTERVIENEN EN LA HI.-

Emigran electroforéticamente en la región de las gammaglobulinas. Se conocen actualmente 5 tipos de inmunoglobulinas, a saber: IgG, IgA, IgM, ~~IgD~~ e IgE. (La IgD no parece intervenir en la HI).

Están constituidos por cuatro polipeptidos que a su vez están formados por 20 aminoácidos diferentes. Las cuatro cadenas se diferencian en dos cadenas ligeras (L) y dos cadenas pesadas (H).

Las cadenas L tienen peso molecular de 20.000 y las cadenas H tienen un peso molecular de aproximadamente 52.000. Estas cadenas, están unidas entre sí por puentes disulfuros.

Si se utiliza mercaptoetanol, se separan las dos cadenas L y las dos H, con lo que tenemos cuatro polipeptidos. Si en cambio utilizamos papaína, se obtienen dos fracciones o fragmentos, el Fc (fracción cristalizable) y constituido por parte de las cadenas H, conteniendo el sector carboxiloterminale de dichas cadenas. El otro fragmento conocido con el nombre de Fab, constituido por la parte aminoterminale de las cadenas H y las cadenas L completas. (figura

Cuadro 6

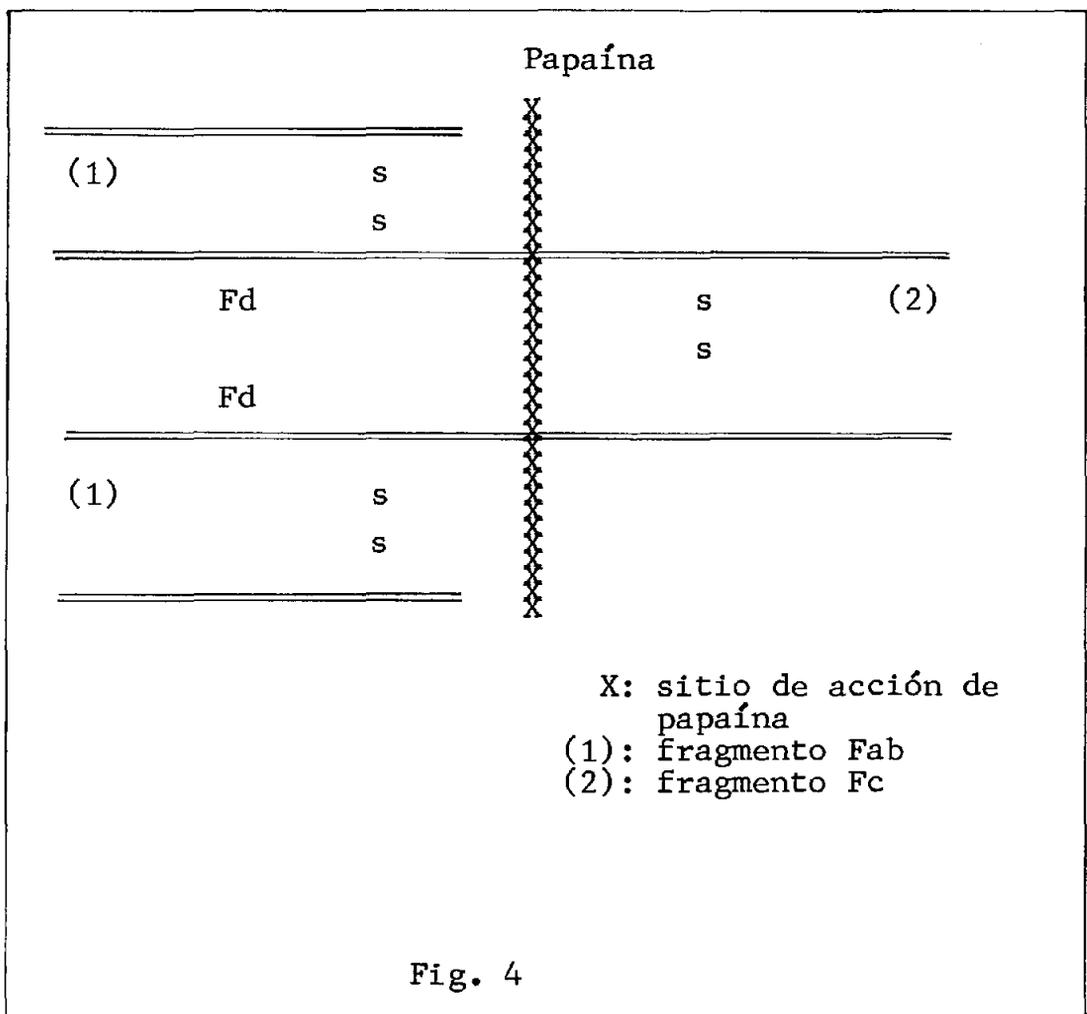
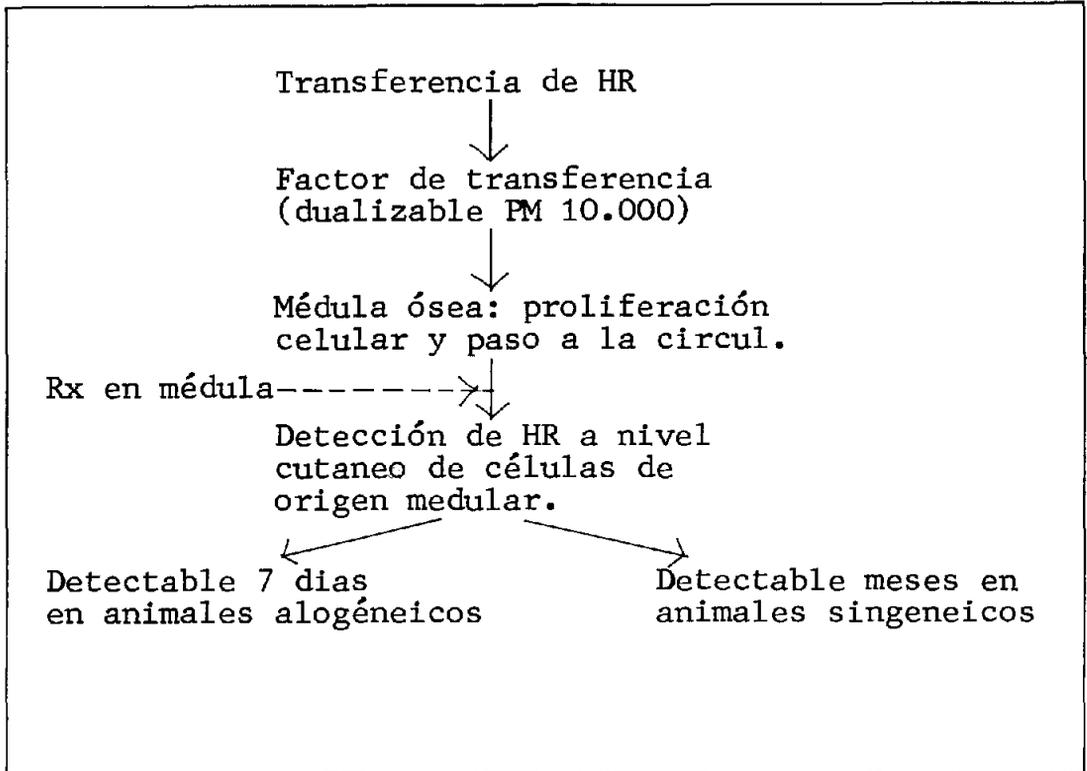


Fig. 4

nº 4).

El segmento Fab, tiene capacidad anticuerpo siendo este univalente, es decir, que puede unirse con el antígeno pero no aglutinarlo ni precipitarlo. Cuando se unen dos Fab, tienen actividad de anticuerpo bivalente. En la región aminoterminal del Fab existe una serie de aminoácidos móviles, pudiendo intercambiar su posición para adaptar su estructura a la del antígeno. El fragmento Fc, no tiene función anticuerpo pero constituye el fragmento antigénico de la inmunoglobulina. (Figura nº 5).

Las cadenas L son comunes a todas las inmunoglobulinas, en cambio, las cadenas H, son distintas para cada una de ellas, (alfa, beta, gamma, delta y epsilon). Otra de las funciones del Fc, es la de fijar el complemento (C'), con lo cual favorece la acción lítica de las Ig, tienen la capacidad de fijarse a la piel de animales de la misma o diferente especie.

La molécula Ig, tridimensionalmente, tiene forma cilíndrica (vista al microscopio electrónico), (véase figura nº 6). Los fragmentos Fab, se pliegan en ángulos diferentes sobre el eje que hace Fc, para adaptarse a la forma molecular del antígeno. El C' que se fija al Fc, lo hace cuando se abren los brazos del Fab. Si uno de estos brazos está plegado y el otro desplegado, actúa la Ig como anticuerpo univalente.

Ig G' .

Es la más importante de todas; su concentración es entre 8 y 14 mgs x ml, constituye pues el 80% del total de las Ig. Su constante de sedimentación es de 7S y su Pm es de 150.000, su vida media de 23 días. Atraviesa la placenta, por lo que protege al recién nacido durante 2 meses, a los 45 días comienza su formación propia, llegando a los 2 años a los niveles del adulto.

Quando se inyecta un antígeno, comienza la formación de IgG e IgM al mismo tiempo, pero esta última se haya precozmente en suero con función anticuerpo. Se encuentra IgG en las secreciones

Genéticamente, se han identificado unos 20 alotipos de IgG diferenciándose en las cadenas Gamma de éstas, lo que abre un nuevo campo para su estudio.

Ig A

Se diferencian dos tipos: sérica y secretoria.

1) Sérica: Pm, 160-500.000. Constante de sedimentación — 7-15S. Concentración de suero de 1,5A a 2,5 mg x ml, es decir, 6% del total de Ig. No pasa la placenta, no fija C' y su promedio de vida es de 6 días. Está formada por cadenas ligeras Kappa o Lambda y por cadenas pesadas Alfa, conociéndose dos isotipos Alfa-1 y Alfa-2. No existe el nacimiento y llega a los valores del adulto a los 4 años.

2) Secretoria: Es un polímero de 11S, el cual tiene una — pieza secretoria o de transporte, que favorece su eliminación por las secreciones. Esta pieza es una beta globulina con un Pm de — 50.000 y se segrega aún independientemente, de la IgA. Esta se forma en los acinos glandulares, mientras que la IgA lo hace en los — plasmocitos del epitelio de la mucosa.

La IgA tiene actividad anticuerpo y cumple importantes funciones en los aparatos respiratorios, digestivos y genitourinario.

La estimulación local con gérmenes, produce la elaboración de IgA contra los mismos; esto ocurre en el tubo digestivo con la vacunación antipoliomielítica de tipo Sabin.

IgM

Es la de mayor Pm, 890.000, y una constante de sedimentación de 19S. El 80% se encuentra en el espacio intravascular. Su concentración en el suero varía entre 0, 8-1, 7 mg/ml. No pasa la placenta, fija C' y su promedio de vida es de 5 días. Es la Ig — más antigua, tanto en la escala zoológica como ontogenéticamente; ya la encontramos en la vida fetal, y los valores del adulto se alcanzan antes del primer año de vida. Al inmunizar a un individuo, las Ig formadas primeramente son IgM, y las sucesivas inmunizacio-

Fig. 5 Esquema de la forma de la mol. de Ig G.

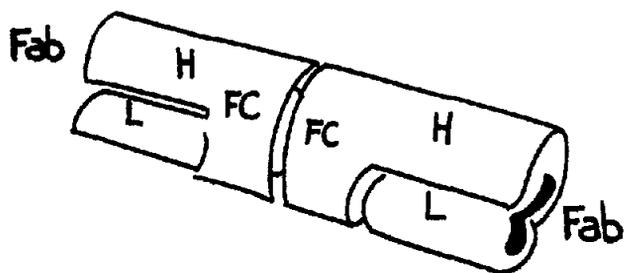
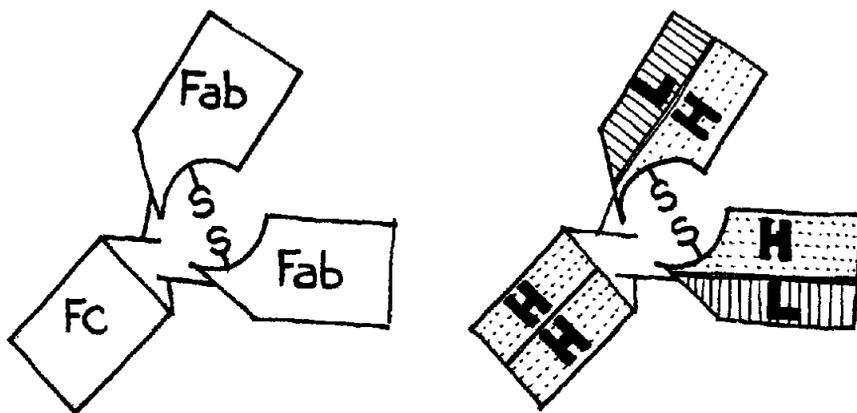


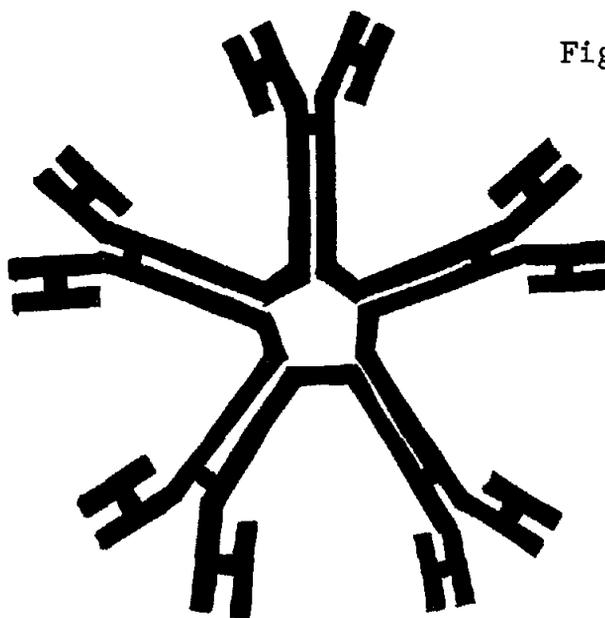
Fig. 6



Forma de Y de la mol. Ig

Ubicación de las cadenas dentro de los fragmentos.

Fig. 7 Esquema de la estructura de Ig M.



nes son IgG. La presencia de IgM en el recién nacido, delata una infección intraútero. Por microscopía electrónica tiene una estructura de 5 brazos, cada uno de los cuales está formado por dos cadenas ligeras (κ o λ) y dos pesadas (μ); los brazos están unidos por puentes disulfuros. (Figura nº 7).

IgD

Se descubrió en 1.965, su concentración en suero es muy baja, 0,027-0,033 μ g/ml. Su promedio de vida es de 2,8 días, constante de sedimentación es 7S. No fija el C' y las cadenas pesadas son (δ). No pasa la placenta. No parece que juegue papel en la HI.

IgE

Es el anticuerpo conocido con el nombre de reagina. Su Pm es de 190.000 y un Cs de 8,2S. Su concentración sérica es la más baja de las Ig, es decir, 33 microgramos/ml. Se encuentra tanto en suero como en secreciones, respecto a esto se piensa que en el suero se encuentra la IgE, segregada por las células plasmáticas de la mucosa de aparato respiratorio y digestivo pasando posteriormente al suero.

Consta de 2 cadenas L y dos H (ϵ) que tienen un Pm de 72.500. La unión con los alérgenos se hacen por el segmento Fab y a los tejidos se unen por el fragmento Fc. Sensibiliza la piel dando reacciones papuloeritematosa, las reacciones Ag-Ac se producen entre los 15 y 30 minutos de inyectado el Ag en la piel, se pone de manifiesto por transmisión pasiva P-K, no atraviesa la placenta; se inactiva al calentar a 56°C durante 2 horas y se encuentra en mayor cantidad en sujetos atópicos. No consume complemento en la reacción Ag-Ac.

No solo se fija a células de la piel, sino que también lo hace a basófilos, mastocitos y al endotelio vascular de los capilares. Es un anticuerpo fijo o sesil.

Su dosificación es difícil, haciéndose por métodos de radioinmunoensayo.

COMPLEMENTO.

Es otro de los componentes inmunológicos que intervienen en los procesos de hipersensibilidad.

Bordet, en 1.898, observó que la capacidad de hemolizar a muy alta dilución los hematíes de carnero, que poseía el antisuero del conejo, desaparecía con el tiempo o por el calor, recuperándose sin embargo la actividad hemolítica mediante la adición de suero fresco normal de varias especies, siempre que fuera reciente y no hubiera sido sometido al calor, llamándole él, alexina.

El complemento está formado por un número de sustancias que interactuarían en un determinado orden; de forma similar a la coagulación sanguínea. Cuando reaccionan el antígeno y el anticuerpo en un suero fresco formando un complejo, algunos componentes del complemento (C'), llegan a formar parte del complejo.

Ferrata en 1.907, comprobó que al dializar suero fresco con agua destilada, ni el sobrenadante aislado ni el precipitado de globulinas, poseen acción de C'. Pero al volver a mezclarlas ambas partes, recuperaba dicho suero la acción complementaria.

Ambas fracciones son termolabiles y se les llamó C'1 al precipitado y C'2 al sobrenadante.

Posteriormente se vió que si se trataba el suero con Zymosan y se le añade otro, tratado con calor que destruye C'1 y C'2, el poder de fijación de C' se recupera, por lo que se descubrió un tercer componente termostable llamado C'-3. Se ha seguido estudiando el problema y actualmente se conocen 9 fracciones del C', a saber:

C'-1: La unión Ag-Ac, actúa como intermediario para activar el C'-1. De las tres Ig, la IgM es la que mayor poder de activación del C'-1 posee. La IgG, posee menor capacidad y la IgA no activa el C'. Es suficiente una molécula de IgM para activar la fracción C'-1, siendo necesarias al menos 2 de IgG. La fracción Fc de las Ig, es el sitio de combinación de la fracción C'-1, para

ello es necesaria la presencia de Ca iónico. Si se extrae el Ca iónico de un suero fresco, la fracción C'-1 se subdivide en tres componentes a los que se les conoce como C'-1q, C'-1r y C'-1s. El C'-1q es el que se fija al Fc de las Ig. Esta unión no necesita la presencia del Ca, pero éste es necesario para la siguiente activación de C'-1r y C'-1s. Este último, es una proesterasa que al activarse transforma todo el complejo C'-1 en C'-1 esterasa, es decir, en C'-1s (activado).

Al actuar C'-1 sobre C'-4, permite que éste se fije a la membrana celular y adquiera capacidad para unirse al C'-2 éste requiere de la activación de C'-1 para poder combinarse con C'-4, necesitando la presencia en el medio de magnesio iónico. La activación enzimática C'-4-2 se ejerce sobre C'-3, que se fija a la membrana celular.

C'-3: Está formada por dos subfracciones; C'-3b y C'-3a, que se combinan en este orden entre sí. Cuantitativamente es la fracción más importante.

C'-5-6-7: estos tres componentes tienen tendencia a agruparse, fundiéndose en una sola molécula que se adosa al complejo C'-1-4-2-3. La fracción C'-5 tiene 2 fracciones, C'-5a y C'-5b; ésta última no posee actividad conocida.

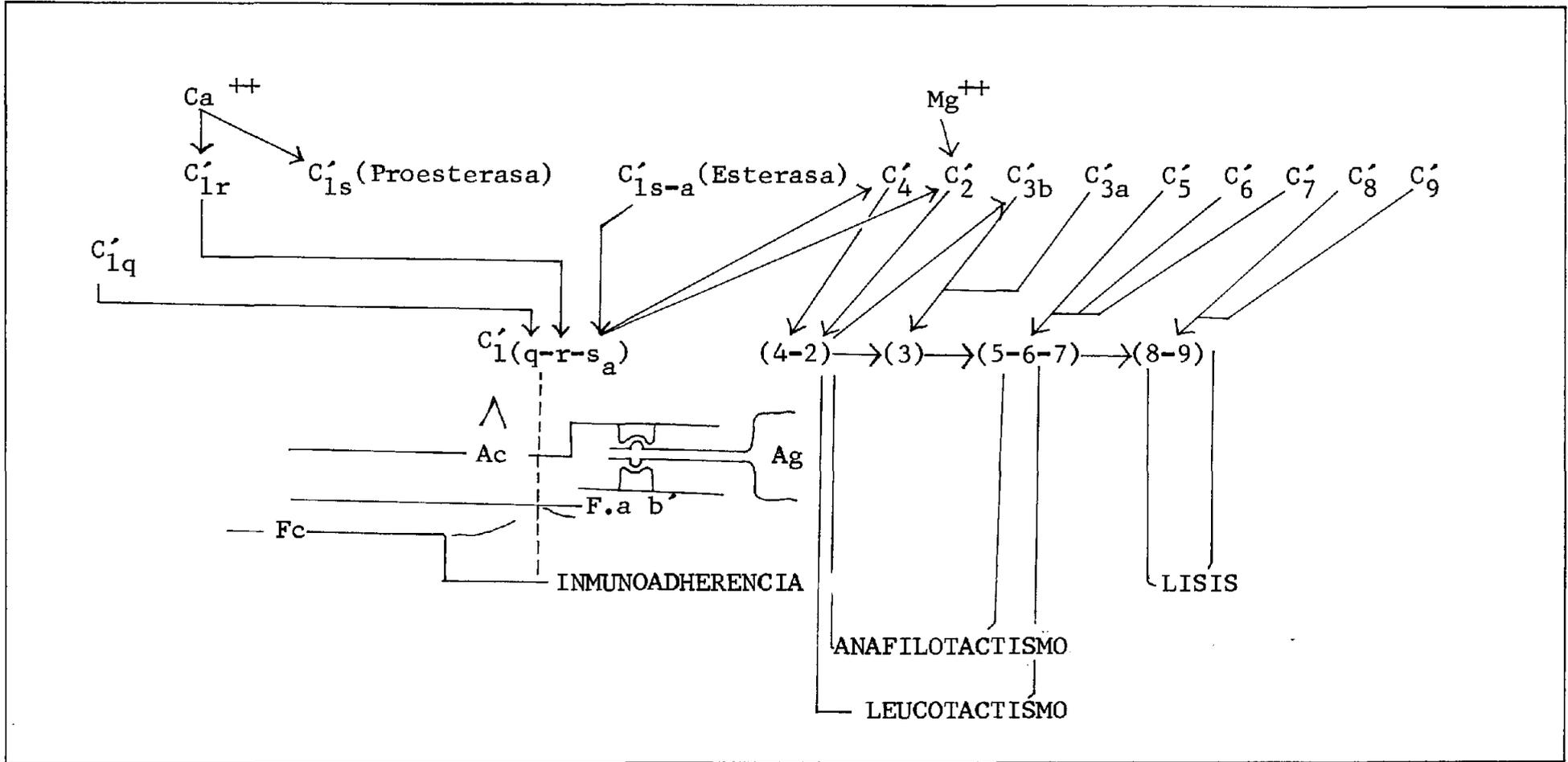
C'-8: Se desconoce como se activa esta fracción. El complejo C'-8-9, es responsable de la hemólisis inmune. Una vez que el C'-8 se activa, se fija a la membrana celular y permite la fijación del C'-9, que al fijarse a la membrana celular, da lugar a alteraciones en supermeabilidad iónica, produciendo finalmente el estallido celular.

Se han descrito en el suero tres inhibidores del C', que actúan sobre las fracciones C'-1, C'-3 y C'-6 respectivamente. (Véase cuadro nº 8).

c) Farmacogenética.

Estudia los errores congénitos de los enzimas sobre el me-

Cuadro 8



El complejo C'_{1q-r} se fija al fragmento Fc del anticuerpo (Ac) y en presencia de Ca^{++} activa la subfracción C'_{1q-r} la que al unirse a las anteriores transforma al C'_1 de Proesterasa en Esterasa. El C'_1 activado ejerce su acción sobre C'_4 y C'_2 las que se fijaran sobre la membrana antigénica (Ag). El complejo C'_{4-2} activa y permite el acople de la fracción C'_3 Posteriormente el C'_{5-6-7} se incorpora al sistema y finalmente lo hacen las fracciones C'_{8-9} .

tabolismo de las drogas (12).

Se han observado crisis hemolíticas en ciertos individuos cuando toman sulfamidas; en éstos se ha demostrado la existencia de hemoglobinas anormales de origen genético, como la hemoglobina H y la de Zurich (13). Esta hemoglobina tiene arginina en vez de histidina (14) (15). Su causa genética consiste en una mutación en el gen que regula la formación de hemoglobinas. Los hematíes son más débiles y ello se pone de manifiesto en presencia de sulfamidas.

Un defecto congénito en los enzimas que realizan la degradación de buena parte de medicamentos, conduce a reacciones anormales frente a ellos. La acetilación normal de la isoniacida, tiene lugar en el hígado por la acción de la acetiltransferasa, para ser después eliminada por la orina. La falta de esta enzima, se debe a un gen recesivo autosómico, eliminándose isoniacida sin acetilar por la orina mucho más lentamente, dando lugar a polineuritis tóxica aún con dosis correcta (16).

Es conocida la gran tolerancia de los conejos hacia la atropina, lo que es debido a un gen dominante que proporciona la presencia de una atropinesterasa de carácter hereditario.

Hay individuos que presentan a dosis correctas de relajantes musculares como el cloruro de succinilcolina; reacciones excesivas. Ello es debido a una disminución hereditaria de succinilcolinesterasa (17), o bien a una atipia del mismo (18). Se trata de un gen recesivo autosómico que entorpece la inactivación por la succinilcolinesterasa provocando apneas prolongadas.

El primer y mejor estudiado de los defectos enzimáticos congénitos, fué el déficit en los glóbulos rojos, de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (19); éste enzima es necesario para el metabolismo de los hidratos de carbono por la vía pentosa monofosfato, transfiriendo su hidrógeno a la lactona del ácido 6 fosfogluconico

Obteniéndose como producto final el trifosfopiridinucleotido reducido, indispensable para la oxidorreducción del hematie.

La falta de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa empobrece - al hematie en glutati6n reducido y se desintegra f6cilmente ante - sustancias oxidantes como antipirina, algunas sulfamidas, quinina, quinidina, primaquina, plasmocina y nitrofurantoina, dando anemias hemolíticas muy graves (20) (21).

El favismo es igualmente debido a un d6ficit de glucosa 6 fosfatodeshidrogenasa (22).

Por mecanismos gen6ticos se explica la intolerancia a dosis correctas de cloranfenicol, que deprime la m6dula 6sea y provoca anemias apl6sicas mortales.

Se piensa que la pielonefritis que provoca en el ri6n de ciertos sujetos la fenacetina, sea tambi6n del mismo origen gen6tico.

La farmacogen6tica viene a explicar cientificamente fen6menos que hasta hoy se consideraban como idiosincrasias, lo que abre un nuevo campo al estudio de los fen6menos considerados hasta ahora al6rgicos.

C L I N I C A G E N E R A L D E L A A L E R G I A A

D R O G A S

1-4.- Clínica general de la alergia a drogas.

Las manifestaciones clínicas de la alergia a drogas son — muy variadas, pudiéndose clasificar en reacciones cutáneas y reacciones generales (47) (cuadro nº 9).

Esta clasificación hace una descripción de la sintomatología según el lugar de manifestación, pero ni es muy didáctica ni — por otra parte establece una clara delimitación sintomática de las reacciones producidas por los distintos fármacos.

Podríamos intentar hacer una clasificación etiológica, pero ésta acusa los defectos anteriormente apuntados para la primera. (cuadro nº 10).

Haremos pues una clasificación basándonos en la fisiopatología y para ello seguiremos la pauta marcada por Gell y Combs, — véase cuadro nº 11) que ya utilizamos anteriormente clasificándolo así:

CLASIFICACION DE LA ALERGIA A DROGAS

- I.- Grupo.- Por sensibilidad inmediata (humoral).
 - II Grupo.- Por mecanismo tipo inmunitario (citotóxico)
 - III Grupo.- Por sensibilidad tipo Arthus (humoral)
 - IV Grupo.- Por sensibilidad tardía (celular)
 - V Grupo.- Por mecanismo indeterminado.
-

Estudiaremos detenidamente cada uno de estos grupos, atendiendo a su mecanismo fisiopatológico.

I Grupo: Sensibilidad inmediata (humoral)

- a) anafiláctica: con presencia de precipitinas, anafilastinas y aglutininas y reagentes transitorias.
Shock anafiláctico por reinyección de suero.
- b) Tipo anafiláctica: con reagentes y en ocasiones aglu-

MANIFESTACIONES CLINICAS DE HIPERSENSIBILIDAD

REACCIONES CUTANEAS	<ul style="list-style-type: none"> - PRURITO - ERUPCIONES EXANTEMATICAS - AMPOLLAS - ERUPCIONES ITERATIVAS - ERUPCIONES TIPO PURPURA - FOTOSENSIBILIZACION - URTICARIA - DERMATITIS EXFOLIATIVA - ERITEMA MULTIFORME - EZCEMA TOPICO O GENERAL - ASOCIACIONES CUTANEAS CON DISCRASIAS SANG.
REACCIONES GENERALES	<ul style="list-style-type: none"> - FIEBRE - SHOCK - POLIARTERITIS - LESION HEPATICA - PSEUDOLINFOMA - REACCION TIPO ENFERMEDAD DEL SUERO. - ASMA BRONQUIAL - SINDROME LUPUS ERITEMATOSO - NEFROPATIA - DISCRASIAS SANGUINEAS

SINTOMATOLOGIA PRODUCIDA POR LAS DISTINTAS DROGAS

PRURITO	SULFAS SALES DE ORO
URTICARIA	PENICILINAS SUEROS POLENES SALICILATOS
ERUPCIONES EXANTEMATICAS	BARBITURICOS PIRAZOLONAS SULFAMIDAS PENICILINAS
DERMATITIS EXFOLIATIVA	METALES PESADOS BARBITURICOS SULFAMIDAS
AMPOLLAS	BROMUROS IODOUROS
ERITEMA MULTIFORME	SULFAMIDAS BARBITURICOS PIRAZOLONAS FENOBARBITONA
ERUPCIONES ITERATIVAS	FENOLFTALEINA FENAZONA BARBITURICOS SULFAS
ERUPCIONES TIPO PURPURA	
- NO TROMBOPENICAS	BARBITURICOS IODOUROS ORO SULFAS QUININA
- ANAF. SCHOLEIN-HENOCH	ASPIRINA QUININA
ECZEMA TOPICO O GENERAL	
FOTOSENSIBILIZACION	
- FOTOTOXICA	DIMETILCLORO- TIAZIDA
- FOTOALERGICA	FENOTIAZINAS CLOROTIAZINAS SULFANILUREA
ASOCIACIONES CUTANEAS CON DISCRASIAS SANG.	

SINTOMATOLOGIA PRODUCIDA POR LAS DISTINTAS DROGAS

FIEBRE	SULFAS ANTIBIOTICOS ANTITIROIDEOS PARAAMINOSALICILICO MERCURIALES
REACCION TIPO ENFERMEDAD DEL SUERO ...	PENICILINAS
SHOCK	PENICILINAS ANESTESICOS LOCALES SUEROS
ASMA BRONQUIAL	ASPIRINA
POLIARTERITIS	BASES
SINDROME LUPUS ERITEMATOSO	HIDRALACINA
LESION HEPATICA	
- COLOSTATICA	CLORPROMAZINA TIOURACILO PROPILTIOURACILO
- HEPATOCELULAR	SULFAS PARAAMINOSALICILICO PIRACINAMIDA FENACETINA RIFAMPICINA
NEFROPATIA	SULFAS FENACETINA PARAAMINOSALICILICO
PSEUDOLINFOMA	TROXIDONA
DISCRASIAS SANGUINEAS	
-PURPURA TROMBOCITOPENICA.....	SEDORMID QUININA SALES DE ORO SULFAS DIAMOX CLOROTIAZIDAS
- ANEMIA HEMOLITICA	QUININA QUINIDINA CLORPROMAZINA FENACETINA
- AGRANULOCITOSIS	PIRAMIDON ANTITIROIDEOS TIUREA SULFAS

tininas.

Enfermedad del Suero, por penicilina, iodo, etc.

Shock alérgico.

Urticaria.

Edema angioneurótico.

Asma.

Rinitis.

Fiebre.

Artralgias.

Anafiláctica: Esta anafilaxia tiene iguales características de la producida en el cobayo experimentalmente y que está mediada por anticuerpos circulantes.

Es producida por medicamentos que tienen moléculas proteicas, como son los sueros antitetánico, antidiftérico ACTH no sintética, insulina, etc.

En la primera inyección, no ocurre ningún fenómeno desagradable, pero en las sucesivas, se pueden producir manifestaciones - alérgicas que pueden ser leves, (urticaria), edema de Quincke, rinitis, asma, etc.); medianas (hipotensión y colapso) y a veces llega a ser mortal (shock anafiláctico). En el suero encontramos precipitinas, hemaglutininas, anafiláctinas y, de forma transitoria, reagentinas. Actualmente ha disminuido su frecuencia, debido a la poca utilización de estos sueros.

Tipo anafilácticas: es una reacción producida por drogas mucho más comunes (penicilina, sulfamidas, piramidón, aspirina, iodo, etc.); que unidos a proteínas del plasma, actúan como antígenos, - es decir, las moléculas químicas cumplen función de hapteno.

La reacción es exactamente igual a la anterior, pero en el suero no se detecta ninguno de los anticuerpos que se encuentran - en ella, a excepción de las reagentinas, pudiéndose poner de manifiesto por transmisión pasiva de P.K.

Al shock le llamaremos shock alérgico para diferenciarlo - del anterior, ya que no puede homologarse a la obtenida en animales de experimentación.

Lo expuesto anteriormente nos haría pensar que el diagnóstico de esta alergia a drogas de pequeño Pm. de tipo anafiláctico, sería fácil, pero tan solo el 30% de los sujetos que han tenido — reacciones dan la testificación positiva. Esto se explica; porque las drogas al ingresar en el organismo sufren procesos de degradación metabólica y además a su vez éstos se unen a proteínas plasmáticas, por lo que su poder antigénico varía al actuar como haptenos y generalmente hacemos el P.K. con drogas puras.

Haremos seguidamente una descripción clínica de los distintos cuadros.

Shock alérgico: segundos o minutos después de la administración del fármaco, el sujeto empieza a sentirse mal, presentando sudoración fría, opresión torácica, gran astenia, palidez extrema y pierde el conocimiento enseguida. La presión arterial (P.A.) baja a cifras mínimas, siendo su control imposible, el pulso se hace taquicárdico y blando, terminando con la muerte por colapso agudo — en escasos minutos, caso de no actuar terapéuticamente.

A veces, el cuadro no es tan rápido, y se presenta urticaria generalizada, tos laríngea, edema angioneurótico; continuándose inmediatamente con ~~con~~asma bronquial, rinitis, fiebre, etc. Sin — tratamiento adecuado, muere al cabo de unas horas.

La explicación etiopatogénica actualmente se hace por la — liberación de mediadores químicos vasoactivos, liberados en el choque antígeno-anticuerpo por las células que fijan estos últimos, — que producen una vasodilatación capilar esplécnica brusca, acompañada de vasoconstricción periférica refleja. Esto produce la hipotensión, taquicardia y el colapso agudo por disminución brusca de la volemia.

Si no sobreviene la muerte en esta primera etapa de shock, se pasa a una segunda que empieza a los pocos minutos, produciéndose una trasudación serosa a través de los capilares, que así ~~ya~~ — inunda y edematiza los tejidos y células parenquimatosas provocando una anoxia que conduce a la muerte horas después en esta fase de colapso.

Edema angioneurótico, urticaria, asma, rinitis y fiebre.—

Sin en la reacción anterior no se produce la muerte por colapso, se provocan estos síntomas típicos de alergia reagínica. A veces — la primera fase de colapso pasa desapercibida, instaurándose al parecer directamente estos síntomas atópicos mediados por IgE.

Las dos sustancias que más frecuentemente producen edema — angioneurótico, son la aspirina, el piramidón y derivados pirazolónicos, ya sea porque sus determinantes antigénicos tengan propensión a sensibilizar a los humanos, (ya que no pueden producirlo en animales de laboratorio), o bien por lo extendido que está su uso.

Rinitis, asma y jaqueca, pueden producirlo, pero con una frecuencia mucho menor que el edema angioneurótico y la urticaria.

La fiebre, al revés de lo que ocurre en los animales (que cursan con hipotermia), no se ha encontrado explicación hasta ahora, aunque se cree que es debido al edema de los centros reguladores hipotalámicos, lo mismo que ocurre cuando se irritan por una sustancia pirógena.

II Grupo.— Por mecanismo tipo autoinmunitario (citotóxica).

Con aglutininas y hemolisinas contra la droga y las células del propio individuo simultáneamente:

Discrasias sanguíneas.

Agranulocitosis. Leucopenias.

Púrpura trombocitopénica.

Anemia hemolítica.

Pancitopenia.

Las drogas producen con cierta frecuencia, trastornos hematológicos graves que tienen la particularidad de presentarse en muchas ocasiones como única sintomatología. Se demuestra la presencia de anticuerpos circulantes que en lugar de estar dirigidos contra el antígeno, reaccionan simultáneamente contra el antígeno y células sanguíneas pertenecientes al mismo individuo, plaquetas, hemáticas y leucocitos. Pertenecen estos anticuerpos a la IgG con capacidad de fijar complemento.

Agramulocitosis alérgica. Leucopenia: El comienzo clínico se caracteriza por una elevación brusca de temperatura, síndrome febril, amigdalitis ulceromembranosa que ocasiona disfagia. Se pueden poner de manifiesto otros focos infecciosos: pulmonares, urinarios, cutáneos o mucosos.

En sangre periférica hay una marcada leucopenia con desaparición de neutrófilos y aumento relativo de monocitos.

En el mielograma se observa, bien desaparición de los elementos de la serie granulocítica que pone de manifiesto una afección tanto periférica como central, o bien una detención madurativa a nivel del promielocito.

Los métodos diagnósticos para ponerlos de manifiesto son los siguientes: leucoaglutinación, test de desviación de complemento y test de citotoxicidad.

Púrpura trombocitopénica: el comienzo es así mismo brusco, estando en función no obstante de la vía de administración del medicamento. La quinidina por vía intravenosa, produce un descenso del número de plaquetas en media hora y por vía oral, necesita dos horas como mínimo.

El paciente, en poco tiempo ve cubierto su cuerpo de petequias, equimosis, hematomas subcutáneos y musculares, así como hemorragias mucosas o viscerales que pueden provocar la muerte del enfermo.

En sangre periférica, se observa una intensa bajada de la cifra de plaquetas (20.000-30.000/mm. c.). En el estudio de coagulación se observa un alargamiento del tiempo de hemorragia; nula retracción del coagulo a las 4 horas; aumento de la fragilidad capilar y una imagen tromboelastográfica con ligero alargamiento de las constantes $r + k$ y notable disminución de la constante transversal am . En la médula ósea, se encuentra una hiperplasia de megacariocitos inmaduros. Para la comprobación in vitro de un accidente purpúrico inmuoalérgico es necesario: el suero del enfermo que contiene el anticuerpo, las plaquetas y el medicamento, (34). Se emplean los siguientes test: test de desviación de complemento (35); test de consumo de antiglobulina; inhibición de la retracción del coagulo.

Los anticuerpos antiplaquetarios (36) son inmunoglobulinas de tipo IgG 7S que se fijan a las plaquetas, teniendo como particularidad su gran especificidad.

Anemia hemolítica alérgica: el comienzo es así mismo brusco; se presenta con escalofríos, marcada palidez y fiebre. La cifra de hematíes no supera 1.000.000; hay hemoglobinemia, hundimiento de la haptoglobina, test de Schum positivo que indica la existencia de metahemalbúmina y crisis reticulocitaria que unido a la eritroblastosis medular, indica el carácter regenerativo de la anemia. En orina aparece hemoglobinuria inicialmente y hemosidenuria que indica el proceso hemolítico.

A las 24-48 horas hay una bilirubinemia indirecta elevada con una subictericia.

Pancitopenia: en ocasiones el cuadro hematológico afecta a los leucocitos, los hematíes y las plaquetas, que disminuye en forma brusca aunque en ocasiones de modo distinto para cada sector.

Las drogas mas señaladas, fueron en una primera época los arsenobenzoles y el oro, y en las últimas comunicaciones se destaca de

forma alarmante el cloranfenicol, aunque con menos frecuencia también se han descrito casos debido a sulfamidas, estreptomycin, tetracilina, clorpromazina, etc. El cuadro de pancitopenia, sobreviene después de haber recibido un tiempo prolongado el medicamento, suspenderlo y reanudado la terapéutica, lo que nos inclina a suponer una patogenia inmunológica.

III Grupo.- Por sensibilidad tipo Arthus (humoral).

Con anticuerpos demostrables (precipitinas):

Enfermedad del Suero por antitoxinas.

Arthus y arteritis por suero de caballo.

Sin anticuerpos demostrables (precipitinas).

Periarteritis nodosa (poliarteritis nodosa)

Angiitis alérgica (arteritis necrotizante)

Púrpura de Schönlein-Henoch.

Con anticuerpos, sin relación con la droga desencadenante.

Lupus eritematoso diseminado.

Síndromes reumatoideos.

Con anticuerpos demostrables, Enfermedad del Suero por antitoxinas. La vía de administración debe ser parenteral; en el suero de los pacientes, se encuentran a menudo un elevado título de inmunohemaglutininas investigadas por los eritrocitos tanados de Boyden (23), que suben en la enfermedad y se manifiestan durante años, además se acompañan generalmente de precipitinas y anafilactinas.

La sintomatología se explica por la formación de complejos antígeno-anticuerpos intravasculares y la precipitación en los pequeños vasos.

Arthus y arteritis por suero de caballo: se observaba muy frecuentemente en la era preantibiótica, cuando se empleaban con gran profusión los sueros antidiftéricos y antitetánico, y actual-

mente en diabéticos que se someten de forma prolongada a inyecciones de insulina.

Sin anticuerpos demostrables (precipitinas). Se incluye — aquí una serie de cuadros que anatomopatológicamente parecen fenómenos ^{de Arthus}, pero que se diferencian de él por no encontrar anticuerpos demostrables en el suero.

Periarteritis nodosa; ha sido ubicada dentro del grupo de enfermedades del colágeno, junto al LED, esclerodermia diseminada, dermatomiositis, etc.

La sintomatología es poliforma, demostrándose en casi todos los aparatos. Con frecuencia encontramos hipertensión (24), taquicardia, (fiebre prolongada, artritis, polineuritis, trastornos renales graves y síntomas gastrointestinales). En gran proporción existe asma bronquial rebelde al tratamiento, en la piel encontramos el síntoma más importante, como son nodulos subcutáneos que — histopatológicamente permiten el diagnóstico de certeza, mostrando infiltrados en las paredes de los vasos (25). Lesiones necrotizantes que en primer lugar afectan a la capa intermedia de las pequeñas y medianas arterias con edema y degeneración fibrinoides, alcanzando posteriormente a todas las capas. El infiltrado está formado por linfocitos, monocitos, plasmocitos y una cantidad importante de neutrófilos y eosinófilos.

Es la enfermedad más estudiada del grupo y en la que parece haberse establecido la etiología.

Rich y Gregory (26), describieron una serie de casos de periarteritis nodosa, comprobados en la autopsia de pacientes que habían sufrido en vida, reacciones alérgicas por suero antitetánico y sulfamida. Se ha observado (27), que la proporción de casos de periarteritis nodosa había aumentado nueve veces desde que se usaban las sulfamidas. Posteriormente se han descrito varios casos — por hipersensibilidad a la penicilina (28). En ningún caso se ha —

podido demostrar por método inmunológico, la participación de una droga específica. En muchos casos a pesar de la suspensión del tratamiento, la enfermedad continúa en forma inexorable. En algunos casos atribuidos a penicilina y sulfamida, hubo agravamiento por la reexposición y regresión por la suspensión.

Hoy se acepta que la continuación de la enfermedad cuando se suspende el hipotético agente etiológico, se debe a la creación de un mecanismo de autoagresión.

Anguitis alérgico: a diferencia con la anterior, ésta sería un proceso casi exclusivamente alérgico causado por drogas (29). La cortisona produce una mejoría momentánea, seguida a menudo por un empeoramiento debido al mecanismo de cicatrización acelerada en los vasos. El bazo y el pulmón son los órganos más afectados; así como los vasos sin elementos musculares a diferencia de lo que ocurre en la arteritis nodosa, estando todas las lesiones en una misma edad cronológica y estado de desarrollo.

Púrpura de Schönlein-Henoch: las manifestaciones de púrpura se observan predominantemente en la piel con máculas hemorrágicas, cuya forma y localizaciones es de lo más variable. Lo que le da su fisonomía particular es la frecuentísima coexistencia de urticaria y edema angioneurótico, por lo que se le dió el nombre de púrpura alérgica. Es muy importante la frecuencia de lesiones renales unas veces leves y otras que evolucionando progresivamente, matan por uremia. Histopatológicamente se encuentra anguitis difusa que afecta a los pequeños vasos con infiltrado de polinucleares, linfocitos y macrófagos con destrucción de capilares, y hemorragias.

No se pone en duda que la patogenia responde a un mecanismo inmunoalérgico. Se invoca la intervención de antígenos externos: alimentos, bacterias y drogas: antibióticos (30), antihistamínico, fenobarbital, quinina, etc.; la supresión de esos elementos ocasiona la regresión de la púrpura y una nueva ingestión, la recaída, -

corroborando así las sospechas etiológicas.

Lupus eritematoso diseminado: tiene predilección por las mujeres, caracterizada por la dermatitis del rostro en alas de mariposa y acompañada de fiebre, decaimiento general, y síntomas pluriviscerales. El lupus discoideo crónico de evolución aparentemente benigna, el lupus subagudo y el LED, son formas clínicas del mismo proceso, dependiente de la resistencia del sujeto, pudiendo pasar de las más leves a las más graves, cuando la resistencia se debilita.

El mecanismo patogénico de esta afección, ha suscitado una serie de controversias, siendo hoy día la teoría más aceptada la que sostiene que se trata de un problema inmunogénico consecutivo a un trastorno en el aparato inmunocompetente.

Este trastorno, abarca diversos clones celulares, lo que explicaría la presencia de los diversos anticuerpos que actúan contra componentes normales del organismo distintos, (núcleo ARN, ADN, etc.).

Otros autores, piensan, que el LED, es una reacción inmunoalérgica a una variedad de antígenos (31); se ha observado un aumento de los casos de LED desde el empleo de las sulfamidas y aún mayor desde que se introdujo la penicilina. Se ha comprobado la presencia de LED completo o incompleto en pacientes tratados con hidralazina y todos los síntomas remiten después de abandonar el tratamiento. Se han descrito también casos similares con penicilina (32). Cuando estos agentes actúan sobre individuos normales, al suprimirlos se producen una remisión total, pero si actúan sobre individuos genéticamente condicionados, la enfermedad sigue su curso progresivo.

Síndromes reumatoides: con la inyección endovenosa de gran cantidad de suero de caballo, se puede producir experimentalmente un cuadro que puede superponerse al de la fiebre reumática. Clíni-

camente se han descrito muchos casos de cuadros reumatoides consecutivos a la administración de tetraciclina, sulfamidas, penicilina, (33), etc.

IV Grupo.- Por sensibilidad tardía (celular).

Sin anticuerpos séricos (con transmisión pasiva celular a veces):

Dermatitis por contacto.

Eczema generalizado.

En este grupo la sensibilización es del tipo celular o --tardío sin anticuerpo circulante. A diferencia de la alergia tuberculínica muy raramente se ha podido realizar la transmisión pasiva con linfocitos humanos. Probablemente porque el alergeno sea un derivado hapténico de la droga.

Dermatitis de contacto: es el caso típico de alergia tardía a medicamentos; la aplicación es por vía epicutánea; necesita un intervalo entre la primera aplicación y las manifestaciones cutáneas de la dermatitis, mínimo de 7 a 10 días. Anatomopatológicamente, se reproduce sin dificultad con el método del parche.

Las drogas más responsables han sido las sulfamidas, cuyo abuso en forma tópica causó estragos. Posteriormente, la penicilina y la estreptomina, igualmente en forma tópica, han ocupado su lugar, siendo ésta última mucho más activa por vía epicutánea, siendo generalmente una enfermedad de tipo profesional en las enfermeras y envasadoras de antibióticos. Igualmente ocurre con la clorpromazina; ésta última utilizada en las clínicas psiquiátricas. Es típica también las dermatitis provocadas por el esparadrapo en cirugía.

Eczema generalizado: es un cuadro bastante común después de la administración de ciertas drogas. Se asemeja por su aspecto al eczema infantil.

Actualmente, se ha diferenciado este cuadro de la alergia

humoral inmediata, ya que es imposible transmitirlo por transferencia pasiva. En ocasiones la aplicación de una pomada con sulfamidas o penicilina en una úlcera varicosa, provoca una dermatitis de contacto en la piel de alrededor, y posteriormente la ingestión o inyección de la misma droga o la posterior aplicación de la pomada en la úlcera, provoca una diseminación del proceso con aspecto indiferenciable del eczema generalizado. Las únicas pruebas positivas son las del parche realizada en cualquier zona de la piel; al hacer el examen anatomopatológico, se vé que en la alergia inmediata el elemento central es la dilatación vascular con poca participación celular a diferencia del eczema generalizado, en el cual lo más sobresaliente son los fenómenos espongirosis con necrosis celular y vesiculación epidérmica.

V Grupo.- Por mecanismo indeterminado.

Reacciones dermoepidérmicas (nodulares, papulares, bullosas, pengigoideas, etc.).

Hepatitis necrótica.

Nefropatías. Cistitis.

Miocarditis intersticial.

Formas cerebrales: Neuritis. Polineuritis.

Formas pulmonares: neumonitis, Loeffler.

Formas gástricas: gastritis, hematemesis.

Formas oculares: conjuntivitis, queratitis, uveitis.

Formas linfoesplénicas: pseudo-leucemia.

Formas hematológicas: pseudoangina monocítica, plasmocitosis.

Agruparemos en este apartado aquellos cuadros sintomatológicos que no entran en ninguno de los grupos precedentes. En ninguno de ellos existen pruebas convincentes que permitan clasificarlos en los apartados precedentes; en muchos de ellos ni siquiera podemos afirmar que sean cuadros inmunolérgicos y es probable que

el desarrollo de la farmacogenética clasifique muchos de estos en el apartado de errores enzimáticos.

Las pruebas efectuadas para la detección de anticuerpos, no dan resultados positivos, pero esto puede ser debido a que se trate de alergia inmediata, pero a derivados metabólicos de los medicamentos.

Reacciones dermoepidérmicas: agrupamos aquí una serie de cuadros dermatológicos, que no son por ahora encasillables en los anteriores.

Dermatitis maculopapular, atribuida a tetraciclina, kanamicina, meprobramato. Dermatitis vesicular debido a prometacina, estreptomycin y griseofulvina. Síndrome de Lyell, por penicilina.

Dermatitis fija por Librium (37). Penfigoides debidas a sulfamidas y aspirina principalmente (38). Prurito anovulvar, producido por uso tópico por boca (tetraciclina y meprobramato). Síndrome de Stevens Johnson debido a penicilina y fenilbutazona (39).

Hepatitis necrótica: Entre los medicamentos a los que se ha atribuido hepatitis tóxica ^{nos} encontramos con inhibidores de la monooxidasa, clorpromacina, halotane.

Más común que la necrosis son las manifestaciones de ictericia colostática, debido a medicamentos, las que podemos dividir en: sin inflamación histológica como la producida por derivados de hormonas masculinas o con inflamación como los producidos por clorpromacina, y también aquellos que incluyen citolisis y colostasis como las producidas por sulfamidas y PAS. En todas estas, la hiperbilirrubinemia indirecta que produce alteración de la excreción de BSP sin lesiones hepáticas, producida por novobiocina, rifampicina.

Nefropatías: desde hace mucho tiempo, se conoce la capacidad nefrotóxica de los derivados mercuriales y sulfonamidas producidas por efecto mecánico al depositarse los cristales sulfamidi-

cos por precipitación en un medio ácido. Posteriormente, se presentan necrosis renales con alteraciones degenerativas de los túbulos.

Por la pequeña cantidad de drogas administradas, por presentarse — tiempo después de la ingestión y formando parte de un cuadro general con síntomas dermatológicos y de otros órganos, se considera — de origen alérgico.

Cistitis aguda con hematuria se han registrado después de la administración de drogas y que al suprimirlas desaparece el cuadro.

Formas gástricas: hay un número incontable de drogas que — producen reacción gástrica al ser ingeridas, pero que son catalogadas como reacciones de intolerancia. Pero en un número muy corto — de pacientes, se han observado reacciones gástricas coincidiendo — con manifestaciones de tipo anafiláctico. Más importante es la observación de hematemesis brusca después de la ingestión de aspirinas o penicilina por cualquier vía en pacientes sin antecedentes — gástricos, en que la causa alérgica es muy probable, explicándose por el mismo mecanismo que las hematemesis por alergia a alimentos.

Formas oculares: son frecuentes en conjuntiva y regiones — adyacentes, es decir, párpados, invocándose un mecanismo mixto de irritación y alergia en la aplicación de medicamentos en la conjuntiva. El eczema de los párpados es frecuentemente debido a esta — etiología alérgica.

Formas pulmonares: tras la administración de isoniacida, — se han descrito casos de edema de pulmón; el iodo ha producido frecuentes casos de síndromes de Loeffler, y casos de neumonitis producido por el PAS (40).

Formas cerebrales: no son extraños los casos de descerebración como resultado de una alergia a drogas, pero como consecuencia del colapso y la pérdida de conocimiento que se presenta en el shock alérgico, Así mismo se han descrito cambios del carácter —

tras la recuperación de un shock alérgico. Las neuritis y polineuritis se habían descrito en pacientes que habían padecido Enfermedad del Suero, pero se han visto también tras la administración de penicilina, sulfamida, procaina, etc.

Formas linfocíticas: se conocen casos producidos por la administración de penicilina (41) e hidantoinato, así como plasmocitosis por suero (42).

Miocarditis intersticial: producida por sulfamida, penicilina y aspirina, se han descrito a veces infartos de miocardio (43).

Ahora veremos la alergia a drogas en particular, es decir, el estudio de las distintas manifestaciones clínicas que estadísticamente son atribuibles con mayor frecuencia a las drogas.

Alergia a las sulfamidas: en la era preantibiótica, fueron causa de multitud de reacciones; consecuencia de su mayor empleo, su gran toxicidad y efecto sensibilizante.

Las trombocitopenias purpúricas, tienen en ocasiones, positivas las pruebas in vitro que detalló Ackroid. Actualmente los accidentes con sulfamidas han disminuido por el limitado uso que se hace hoy de ellas; así como el menor poder alergizante que tienen las sulfamidas actuales. Las sulfamidas antidiabéticas, son administradas por periodos muy largos de tiempo.

Las dermatitis de contacto y las dermatitis generalizada - con pruebas del parche positivas, no ofrecen dudas de su patogenia alérgica. Es una alergia tardía mediada por células. Los polvos de sulfamida tienen una gran capacidad sensibilizante en la piel, siendo esta causa la más importante de reacciones alérgicas de la piel, ya que su uso ha estado muy extendido. No es raro que la sensibilidad se cruce con la debida a la del grupo para (44); esto es importante si pensamos que el grupo para se encuentra muy extendido en la vida diaria: tintes para el cabello, cosméticos, cremas - antisolares. Las alergias provocadas por el naylon, son debido la

mayoría de las veces a los colorantes que están dentro del mismo grupo, así como la procaina.

Para explicar esta sensibilidad cruzada, actualmente la teoría más aceptada, es la de Mayer(45), en la cual los grupos para dan lugar a un hapteno común, la quinonimina, que es el resultado del ataque de las oxidasas tisulares.

Esta sensibilidad cruzada, en la que la sensibilidad alérgica a una sustancia se extiende a otras químicamente relacionadas con ellas. El tipo o forma de la sensibilidad cruzada varía considerablemente de un paciente a otro, estando determinada en parte por el sensibilizante primario y en parte por el propio individuo. En general el alérgeno primario produce una reacción mucho más fuerte que los secundarios.

En el caso de la penicilina el determinante antigénico parece ser probablemente un grupo bencilpeniciloilisisina.

Las sensibilidades cruzadas podemos dividir las en dos grupos:

	Aminas en posición PARA
	Función Fenol en posición PARA
ANALOGIAS FUNCIONALES	Función FENOL
	HIDRAZINAS
	Otras funciones
	FENOTIAZINAS
	Antibióticos derivados de NEAMINAS
	Neomicina, estreptomocina, kanamicina, etc
ANALOGIAS ESTRUCTURALES	Derivados halógenos de SALICILANILIDA
	talcos para bebés, hexaclorofeno etc.
	Grupo PIPERAZINA
	Derivados de AMONIOS CUATERNARIOS
	TEOFILINA
ALERGIAS MIXTAS	ANTIBIL
	Núcleos con aminas en posición PARA y
	núcleo piperazina.

T E C N I C A S D E D I A G N O S T I C O D E L A A L E R G I A

A D R O G A S

TECNICAS DE DIAGNOSTICO DE LA SENSIBILIDAD A DROGAS

Clínicas

antecedentes de afecciones alérgicas familiares y personales.
Anamnesis Antecedentes de reacciones alérgicas a la droga estudiada.

Pruebas outáneo mucosas:

1. Con droga comercial, sin alterar:

Conjuntival

a) Mucosa Nasal

Bucal

b) Escarificación

c) Intradérmica

d) Transmisión pasiva (P.K.)

2. Con drogas alteradas:

a) Derivados obtenidos sintéticamente

b) Derivados sintéticos unidos a moléculas de alto peso (gammaglobulina, polilisina).

c) Derivado metabólico de la droga obtenida in vivo. (Suero de un testigo que ha ingerido la droga)(Leftwich).

Prueba del parche (alergia de contacto).

Prueba de la fotosensibilidad (droga más luz actínica de 3.000 a 6.000 Å)

De laboratorio

Plaquetas más suero más droga: aglutinación (Ackroyd).

Plaquetopenia in vivo.

Plaquetas

Plaquetaglutinación in vivo.

Hematies más suero descomplementado más droga: aglutinación
más suero más complemento más droga: hemólisis (Ackroyd).

Leucocitos más suero más droga: aglutinación (Ackroyd)

Desgranulación de las células basófilas (Shelley).

Glóbulos rojos diazotados.

Transmisión pasiva de suero más azul de Evans en conejo.

Inmunolectroforesis con isótopos radiactivos.

Cultivos de linfocitos.

Coloración supravital de leucocitos.

Ventana dérmica (recuento celular).

Leucopenia in vivo.

Eosinopenia in vivo.

Provocación progresiva controlada (Mathov) para la sensibilidad de tipo anafiláctico.

Prueba de provocación: nuevo contacto intencional con la droga sopechosa en dosis terapéuticas.

Pruebas de exposición: para la sensibilidad de aparición tardía.

Anamnesis: El valor de ésta es muy escaso, ya que solo — cuando es positiva nos sirve de orientación. Se ha invocado los antecedentes alérgicos familiares y personales, pero los distintos — estudios efectuados estadísticamente, no llegan a una conclusión — que nos aclare el problema, siendo estos estudios muy dispares en cuanto a resultados, obteniéndose diferencias notables según los — autores.

Cuando se utiliza para obtener datos sobre posible producción de síntomas alérgicos a la misma droga en ocasiones anteriores. Pero en la práctica se ha visto que la sensibilidad a una droga, se puede perder y restaurarse sin inconvenientes al cabo de un lapso de tiempo a veces no muy largo. Los datos negativos no son — válidos; ya que aunque el paciente no tenga antecedentes familia—res ni personales de reacciones alérgicas, incluso a la misma dro—ga puede presentar trastornos más o menos importantes en posterio—res ocasiones.

Pruebas cutáneo mucosas: El primero en emplear este tipo - de pruebas fué Blackley, el cual obtuvo sobre piel escarificada -- una reacción positiva al polen.

Pruebas cutáneas: Cutireacción:- Consiste en depositar sobre una escarificación de la epidermis la droga a testificar. Se - suele emplear la cara interna de los brazos, aunque el sitio no es de gran importancia, una vez limpia la piel se efectúa una escari- ficación con un instrumento apropiado que pueden ser, lancetas o - aguja de inyección, haciendo un dibujo en forma de H con 2 cm. de largo y separadas por 1/2 cm., estando distanciadas unas de otras unos 3 cm. No debe sangrar; se coloca una gota del antígeno en so- lución o si se trata de polvo se extiende con una espátula y se la agrega una gota de suero fisiológico. La valoración se hace de la siguiente forma: Negativa, cuando no se observa modificación o ésa- ta es igual a la provocada por una gota del solvente sin el antige- no; dudosa, cuando su tamaño no alcanza el doble del testigo; posi- tiva, (+) cuando el edema es doble del testigo; positiva (+ +) - cuando el edema es más del doble del testigo y sus bordes son regu- lares; positiva (+ + +), cuando el edema es más del doble que el - testigo y sus bordes tienen pseudópodos; Positiva (+ + + +) la reac- ción es mucho más importante que las anteriores y con pseudópodos.

El elemento clave de la reacción es el edema, blanco y que hace relieve, al cual se le suma el editema.

Cuando se produce un accidente por este tipo de testifica- ción, se aplica un torniquete por encima de la escarificación, y - se limpia con suero fisiológico, pudiéndose aplicar adrenalina al 1/1.000 por vía subcutánea profunda. Esta reacción es de escasa -- sensibilidad, ya que dá frecuentemente falsos negativos.

Intradermoreacción.- Se inyecta en la dermis de 0,05 ml. a 0,10 ml. de una solución de la droga al 1/10.000, con una aguja fi- na de bisel corto, que al retirarla deja un habón muy visible. Si

la prueba es negativa, éste, se reabsorbe lentamente, desapareciendo entre 15 y 60 minutos. Si la prueba es positiva, aumenta el habón hasta transformarse en una pápula, con pseudópodos y un halo — eritematoso alrededor. Debe cuidarse que el líquido quede en la — dermis y no en el tejido subdérmico donde aumenta el peligro de ab — sorción rápida y los falsos negativos. La prueba se compara con un testigo de suero salino fisiológico.

Pruebas mucosas:— Se deposita una gota de la droga diluida al 1/10 ó 1/100 en el saco conjuntival de uno de los ojos, y en el otro se deposita una gota de solución salina isosmótica. Se espera 10 minutos, y si la reacción es positiva se vé una reacción conjun — tival más o menos intensa. A veces con lagrimeo y fotofobia; si es así, conviene lavar el ojo con solución salina.

Otra de las mucosas que se emplea para testificar, es la — fosa nasal, instilando 5 gotas de la droga en una ventana nasal y 5 gotas de solución fisiológica en la otra. Se espera 10 ó 15 minu — tos y si es positiva aparece oclusión nasal unilateral, hidrorrea y a veces estornudos. Otros autores proponen dejar un comprimido — de la droga sobre la lengua o la mucosa del carrillo, viendo 10 ó 15 minutos después, la presencia de edema localizado. Esta técnica actualmente solo se emplea para testificar productos odontológicos.

Transmisión pasiva P.K. : en algunos casos en que la reac — ción a la droga se sospecha puede ser muy importante, se emplea és — ta técnica. Se extraen 10.000 ml. de sangre del paciente; se deja coagular a la temperatura ambiente, extrayéndose el suero, al ^{paciente} ~~caso~~ se le efectúa un interrogatorio detenido para evitar posibles in — oculaciones de enfermedades al testigo. Este suero se inyecta en la espalda de un testigo a razón de 0,10 ml. por punción en una parte de la espalda; y en la otra parte se inyecta un suero de un volun — tario sano. Pasadas 24 horas, se inyecta en los mismos sitios in — tradérmicamente una solución diluida de la droga. Quince minutos —

después, en los casos positivos aparece una pápula a veces con seu dópodos, y en el voluntario sano no aparecerá nada.

Esta prueba se puede efectuar de forma inversa, haciendo - los mismos pasos que el anterior, pero ~~en~~ a las 24 horas se le administra al testigo la droga sospechosa, y a los 15 minutos en caso de posibilidad, se formará una pápula con eritema en la región infiltrada con suero del paciente alérgico a la droga, mientras que en la infiltración del voluntario sano no aparece nada.

Martínez y Hernández (46), han propuesto un método parecido pero con animales en vez de testigos sanos humanos.

Se afeita el abdomen de un conejo blanco y se le inyecta - intradérmicamente suero de un paciente sospechoso de alergia y ~~x~~ de un testigo sano. Inmediatamente se administra por vía endovenosa - la droga a testificar junto con 0,5 ml. de azul de Evans al 1/100.

Pasadas 2 horas, se sacrifica el animal, y se desprende por disección la piel de abdomen, para observar su cara interna. Si el suero inyectado contenía anticuerpos contra la droga, en el sitio de inyección intradérmica del paciente se observará una gran mancha - azul, y en la del testigo la mancha será mucho menor.

Todas estas pruebas, se efectúan con drogas sin alterar.

Con drogas alteradas:-

Derivados obtenidos sintéticamente.- Se ha intentado usar en lugar de la droga o su derivado metabólico, un complejo formado por la unión de la droga con otras de elevado peso molecular. Se ha hecho uniendo penicilina y gálatina humana, mediante diazotación, obteniéndose pruebas cutáneas positivas con más frecuencia - que con la droga pura. Este procedimiento tiene el inconveniente - de que puede provocar sensibilizaciones en individuos que no lo - eran. Recientemente se emplea una molécula compleja de ácido ben- - cilpeniciloico-polilisina, con lo que se obtiene una sustancia de elevado peso molecular. Esta, actúa de la misma forma que la ante-

rior, pero sin provocar nuevas sensibilizaciones.

Derivados metabólicos de las drogas obtenidas in vivo. A veces no se obtienen positividad en las pruebas cutáneas con una droga, pero sí con sus derivados naturales. En la orina de algunos pacientes alérgicos a la aspirina, se han encontrado compuestos de aspirina proteosa, que al ser inyectada por vía intradérmica a individuos sensibles, daba pruebas positivas que no se obtenían con el fármaco puro. Se ha intentado utilizar el producto resultante de la unión de una droga con suero, manteniéndolo varios días a baja temperatura, comunicándose que daban posibilidades más frecuentes que el producto puro. También se afirma obtener mayor número de posibilidades utilizando penicilina envejecida. Leftwich, partiendo de una base de que un voluntario que recibe una droga determinada formará todos los derivados metabólicos de la misma y además, todas las combinaciones posibles de esos mismos derivados con las proteínas séricas. Este autor administró sulfamidas durante 5 días a una serie de voluntarios, intentando llegar a una riqueza hemática de 2 mg. por cada 100 ml. de sangre. Inyectó el suero de estos por vía intradérmica a 30 pacientes que tenían alergia a la sulfamida, con pruebas cutáneas negativas ante la droga. Comunicó reacciones positivas con púpulas y pseudópodos en el 92%. Otros autores empleando la misma técnica, obtuvieron resultados positivos. En la práctica no se obtiene una utilidad diagnóstica, ya que, un elevado porcentaje de pacientes alérgicos, no presentan positividad ante estos sueros, pudiéndose explicar bien porque los pacientes sean sensibles a derivados metabólicos y conjugados que se forman en tiempos distintos a los elegidos para extraer la sangre o más probablemente a que solo es positivo en pacientes de gran sensibilidad cutánea a los derivados y conjugados de la droga, ya que la cantidad de estos derivados contenida en 0,10 ml. de suero sanguíneo del voluntario, debe ser muy pequeña.

Prueba del parche.-

Se emplea cuando encontramos una dermatitis y hay sospecha de que el responsable sea una droga. Se efectúa recortando un cuadrado de gasa de 2 cm. de lado, que se pega en una tira de esparadrapo suficientemente ancha; sobre la gasa, se coloca unas gotas de droga sospechosa lo más concentrada posible, siempre que la solución no es cáustica ni irritante. También se puede emplear en pomada o crema, que es lo más usual. Se limpia una zona de piel con desengrasante, y se pega la gasa con el esparadrapo en ese lugar - dejándolo de 24 a 48 horas. Al mismo tiempo se ha puesto un testigo en las mismas condiciones pero con material inerte (solución salina y isotónica, vaselina, etc.).

Al levantar éste parche, si la prueba es negativa, el testigo y la droga son exactamente iguales. Si resulta positiva, se observará un eritema discreto y un engrosamiento de los folículos pilosos, calificándose como positivo (+). Si el edema abarca el área de la gasa y existe microvésículas, se valora como positivo (+ +). Podemos encontrar también en el área de la gasa una intensa microvesiculación con manifestaciones de una dermatitis aguda, positivo (+ + +). Por último, en casos menos frecuentes, se asiste a un desprendimiento total o parcial de la piel en forma de colgajos al retirar el parche, positivo (+ + + +).

Esta prueba solo es útil para las dermatitis de contacto.

Fotosensibilidad.-

Cuando se sospecha estas circunstancias, se le administra al paciente la droga sospechosa, y se le irradia durante 5 minutos con luz ultravioleta teniendo la precaución de recortar en un cartón un cuadrado de unos 3 cm. de largo. En los casos positivos aparece en este cuadrado sin protección una zona de eritema. Solo es aplicable la técnica a la fotodermatitis.

Técnicas de Laboratorio: Como las pruebas anteriormente — vistas no tienen una gran exactitud, se han ideado multitud de — pruebas de laboratorio in vitro, con la ventaja de que no se pone en peligro la vida del paciente al ejecutarlas. La gran mayoría de estas pruebas han sido abandonadas posteriormente porque los resul tados que en un principio parecían vislumbrarse y obtenerse, no — han sido acompañados por la fortuna en la práctica. Haremos una — enumeración somera de las pruebas que actualmente han caído en de— suso, deteniéndonos más en aquellas que actualmente se emplean o — aquellas otras que por su novedad y resultados en un principio, de— jan vislumbrar mayores posibilidades.

Pruebas con plaquetas: Todas estas pruebas empezaron a em— plearse para estudiar las púrpuras trombocitopénicas, dando un resul tado satisfactorio. Apoyándose en ésto, los autores han querido am pliar su empleo a los demás tipos de alergia a drogas; no dando — los resultados esperados en estos casos, por lo que las técnicas — se han ido abandonando.

Degranulación de basófilos (Shelley). El comienzo del em— pleo de estas drogas se hizo al querer extrapolar a la especie hu— mana los resultados obtenidos en el laboratorio con animales. Esto encontró dificultades en el hombre por la escasa riqueza de basófi— los que tiene la sangre humana, queriéndose obviar este inconvenien— te por sucesivas concentraciones de la sangre, hasta conseguir una riqueza de 30-40 basófilos en una extensión. Se ha preconizado ha— cer esta técnica con sangre de conejo, con lo que obtenemos una ri queza de basófilos mucho mayor, sensibilizando a estos con el sue— ro alérgico y poniéndolo en presencia de la droga a investigar. Ac tualmente, se ha abandonado esta técnica, ya que incluso el mismo Shelley ha reconocido su poca utilidad práctica.

Con glóbulos rojos diazotados. Estas técnicas a pesar de — su utilidad diagnóstica comunicada por sus autores y comprobada —

actualmente por otros, no son de aplicación práctica por lo complicado de su ejecución.

Cortés y Hernández han descrito una técnica obtenida inyectando suero de paciente alérgico en la dermis de un conejo, y administrando luego la droga con azul de Evans por vía intravenosa, obteniéndose en la zona de infiltración dérmica con el suero una mancha azul. Nosotros hemos empleado esta técnica cuyos resultados comentaremos más adelante .

Cultivo de linfocitos: (Test de transformación linfoblástica) (T.T.L.). Esta técnica muy extendida actualmente, ha sido empleada con gran profusión por la escuela de Halpern (París). Consiste en poner de manifiesto la capacidad mitogénica de los linfocitos en cultivo al enfrentarles un antígeno (droga). Esta técnica ha sido empleada por nosotros, cuyo resultado explicaremos más detenidamente más adelante.

Test de la ventana cutánea: Rebeck y Crowley describieron esta técnica que se basa en la leucotaxia eosinofílica. Apoyándose en la relación comprobada de los eosinófilos en la alergia, Seinfeld y Mc Combs han aplicado este método al diagnóstico de la alergia a drogas; consiste en dejar al descubierto por abrasión de la capa más externa de la epidermis, una superficie de 3 ó 4 milímetros de diámetro, dejando al descubierto la capa papilar del corion. Se instilan unas gotas de la droga a estudiar en la superficie descubierta, tapándola con un cubreobjetos; pasadas 24 horas se retira éste y se tiñe con Giemsa u otro colorante similar, observándose en los casos positivos de un 8 a un 9% de eosinófilo entre las células adheridas al portaobjetos.

Mathov, preconiza una prueba a la que llama "método de provocación progresiva controlada" , que consiste en vigilar pulso y tensión arterial mientras se pone en contacto al enfermo con la droga sospechosa en distintos pasos sucesivos empezando por las mu

cosas y acabando inyectándolo intramuscularmente.

En esquema es lo siguiente:

METODO DE PROVOGACION PROGRESIVA CONTROLADA (Mathov).

Tiempo	Maniobras clínicas.	Concentración de la droga empleada	Vía	Cantidad
Inicial	Reposo de 30 minutos. Tomar tensión y pulso. Registrar anamnesis.	-	-	-
30 min.	Tomar tensión y pulso.	1/10	Ocular	1 gota
45 min.	Observar inyección conjuntival 1. Tomar tensión y -- pulso.	1/10	Nasal	5 gotas
60 min.	Observar oclusión nasal 2 Tomar tensión y - pulso.	Concentrada	Escarificación	2 gotas
75 min.	Observar pápula 3 Tomar tensión y - pulso.	1/100	Intradérmica	0,05 ml.
90 min.	Observar pápula 4 Tomar tensión y - pulso.	1/10	Intradérmica	0,10 ml.
105 min.	Observar Pápula Tomar tensión y pulso.	1/10	Subcutánea	0,10 ml.
120 min.	Tomar tensión y - pulso.	1/10	Intramuscular	0,10 ml.
135 min.	Tomar tensión y - pulso.	Concentrada	Intramuscular	0,20 ml.
150 min.	Tomar tensión y - pulso.	Concentrada	Intramuscular	1,— ml.
165 min.	Tomar tensión y - pulso.	-	-	—5

Total de la prueba: 2 hs. 45 min.

Esta prueba tiene el inconveniente de que necesita 2 horas 45 minutos para realizarla, y por otra parte, las molestias a que se somete el paciente. El autor afirma que solo debe emplearse ésta prueba para prevenir la posibilidad de un shock anafiláctico, — además aclara una serie de puntos para dar posibilidad a las distintas partes de la prueba, así indica que las reacciones por escarificación e intradérmica, solo tienen valor cuando son francamente positivas al igual que con la conjuntival. Cuando se dan estas circunstancias, obliga a suspender la prueba o al menos a ser muy cautelosos en la prosecución.

Todo el peso de la prueba recae sobre los controles de pulso y tensión arterial. Todo aumento de la tensión que supere 1,5 — cm, puede ser la manifestación de una reacción alérgica a la droga, sobre todo si se acompaña de aceleración del pulso lo que obliga a extremar las precauciones. Por el contrario, toda caída de la tensión mayor de 1,5 cm acompañada de aceleración de pulso, obliga a la detención de la prueba en ese paso. Si después de 2 ó 3 controles se confirma esta observación, se diagnostica alergia a la droga; si la reacción se manifiesta en los tres primeros pasos, se — considera que presenta una alergia positiva (+ + +); si se produce en el paso cuarto, la alergia se considera positiva (+ +), y si — aparece en el paso quinto, se trata de una alergia positiva (+).

Esta prueba, no sirva para probar las drogas que dan reacción tardía o sintomatología de Enfermedad del Suero.

En resumen, diremos, que ninguna de las pruebas es de una certeza absoluta. Las de laboratorios tienen la ventaja de que no son peligrosas para el paciente, pero con un inconveniente de que, o son muy difíciles de realizar o muy costosas para los resultados que ofrecen. Entre ellas destacan el test de transformación linfoblástica, que a pesar de los inconvenientes técnicos y el tiempo que tarda en realizarse, es a nuestro parecer el método más fia—

ble. No tenemos experiencia con el test de la inhibición de la migración de macrófagos o leucocitos ni con el test de hemaglutinación con hematiés tanados de Boyden. Las pruebas cutáneas como prueba biológica tienen las ventajas e inconvenientes de éstas como ser el peligro a que se somete el paciente al realizarlas, la poca fiabilidad al emplear drogas comerciales que no son la mayoría de las veces antígenos verdaderos, sino solo haptenos, que varían su antigenicidad al copularse con proteínas plasmáticas, las ventajas son la rapidez de ejecución y el poco tiempo que se emplea en ella.

TRATAMIENTO GENERAL DE LA ALERGIA A
DROGAS

1-5 Tratamiento general de la alergia a drogas.--

Este, podemos dividirlo en: profiláctico, inespecífico y específico.

Profiláctico: la profilaxis consiste en evitar el uso de la droga a la cual es alérgico el paciente, para ello es necesario saber a que droga es alérgico, lo que resulta un tanto difícil actualmente por las asociaciones de fármacos que van incluidas en las especialidades farmacéuticas, para lo cual debemos hacer las pruebas que indicamos en el capítulo anterior.

Inespecífico: por lo que a las reacciones alérgicas tipo -- III de Coombs respecta, es decir, el fenómeno de Arthus y las vasculitis alérgicas, la terapéutica es única; se administran glucocorticoides; lo mismo cabe decir de las reacciones tipo IV o de la alergia retardada de las dermatitis de contacto.

En las reacciones tipo I en que la base fundamental es la permeabilización de la membrana de los basófilos y células cebadas que liberan sustancias vasoactivas. Esta liberación ocurre cuando las reaginas previamente fijadas sobre la membrana de las citadas células, se enfrentan y fijan su alérgeno específico.

Aquí nos enfrentamos con el shock alérgico, la eventualidad de un edema de glotis, de una parada respiratoria e incluso de un edema agudo de pulmón, con una parada cardíaca y muy especialmente con el cuadro exantemático-edematoso masivo de la piel. Junto a estos cuadros graves tendremos que afrontar también el cuadro atenuado de una urticaria medicamentosa.

Generalmente acudimos a los antihistamínicos y los corticoides, y lamentablemente con alguna frecuencia olvidamos los simpaticomiméticos.

Hasta hace unos años, se usaba para tratar el shock una terapéutica vasoconstrictora que elevara la tensión del paciente; esto tiene el inconveniente de que la vasoconstricción periférica y --

renal del Shock es en favor de la circulación central de los órganos vitales, y, con ésta terapéutica, aspirábamos a coadyuvar en esa defensa aumentando la vasoconstricción.

El descubrimiento de la nefrosis de la nefrona distal por la anoxia prolongada, nos alertó en el sentido de que la reacción no corresponde siempre a defensa y que la anoxia renal por vasoconstricción provocaba la muerte por anuria en los pacientes que tras un período prolongado de lucha superaban el shock.

Ha sido, hace poco tiempo, cuando la vasoconstricción periférica ha estado acusada de reducir el débito cardíaco, facilitar la plasmorragia por anoxia, agotar el corazón aumentando la resistencia periférica y prolongar el tiempo de circulación bajando además la presión venosa y reduciendo la oferta sanguínea al músculo cardíaco.

En el shock alérgico, nos enfrentamos fundamentalmente con una liberación masiva de histamina; ésta produce una vasodilatación capilar, constricción de las pequeñas venulas, hipermeabilidad capilar con el consiguiente edema, acumulación de sangre en el hígado - broncoespamos y alteraciones electrocardiográficas de sobrecarga de recha y de isquemia miocárdica.

Aunque en el shock alérgico no solo actúa la histamina, la actuación de ésta es lo más fundamental y su efecto es vasodilatador e intensamente plasmorrágico.

Ante esto, el medicamento de elección es la adrenalina que estimula los alfa y los beta receptores y la noradrenalina, que es también aunque en menor escala, beta estimulante, aunque su acción primordial sea sobre los alfa receptores.

La beta-estimulación de esta forma dilata bronquios y vasodilata músculos paliando el excesivo aumento de la resistencia periférica provocado por la estimulación de los alfa-receptores. Si no se administra en exceso el volumen minuto no baja demasiado.

La terapéutica inmediata debe ser 0,5 mg. de adrenalina — subcutánea (al 1/1.000) ó 0,2 ml de la misma solución pero por vía intravenosa, después 1 litro de suero glucosado al cual se le añaden 4 ampollas de Reargon, colocado gota a gota lentamente.

Generalmente, con ésta terapéutica, cede el shock, pero si no ocurriera, hay que tener en cuenta que la vasoconstricción periférica al prolongarse es perjudicial y habrá que administrar al paciente Isuprel al mismo tiempo que perfundimos ampliamente con suero para combatir la hemoconcentración guiándonos para ello de la cifra del hematocrito en la evolución.

Es importante la vigilancia del hematocrito, ya que la hemoconcentración aumenta la resistencia viscosa de la sangre, incrementando la resistencia periférica. No se deben emplear los expansores del plasma (macrodex y rheomacrodex), ya que estos son histaminoliberadores, y por ello debemos emplear suero glucosado o glucosalino y si es necesario posteriormente, se administra plasma.

Los corticoides, Cortisona e Hidrocortisona, Prednisona, — Prednisolona, Transinolona, Dexametasona y Betametasona, deben utilizarse en el shock alérgico por medicamentos. Hay que recordar — que los corticoides no protegen al hombre contra el shock.

A dosis habituales no frenan la producción de anticuerpos y a dosis altas lo hacen solo parcialmente. No impiden la unión antígeno-anticuerpo; tampoco la liberación de histamina, y además no evitan la fijación de ésta en sus receptores celulares ni actúan sobre la vasodilatación ya instaurada por ésta.

Se deben de administrar después de los simpaticomiméticos intravenosos y a grandes dosis 500 mg. de hidrocortisona, 80 de — Prednisona y 16 de Betametasona. La sobredosificación, no es conveniente y se debe de administrar según el sentido clínico de cada médico.

La acción antiinflamatoria remediará las lesiones tisula--

res que acompañan al shock inmediatamente después de producida y — también influyen reduciendo la permeabilidad vascular que son imprescindibles para combatir la plasmorragia y con ella la hemoconcentración.

Los antihistamínicos se deben de emplear inmediatamente después de la terapia simpaticomimética, que aunque no son ni vasoconstrictores ni modifican la permeabilidad vascular, actúan antagonizando la histamina al bloquear los receptores celulares de la misma — por acción competitiva química. Los podemos clasificar en:

Derivados de la etilendiamina: tipo Fenegan, Sandosten y Synopen.

Derivados de la etanilamina: tipo Benadril.

Derivados de la propilamina: tipo Polaramine y Periactin.

Si la histamina llega antes a los receptores celulares, ni la desplazan ni antagonizan sus efectos.

Así pues, son útiles para prevenir los efectos del shock — alérgico administrados antes y también inmediatamente después de — los simpaticomiméticos para evitar la fijación y actuación de nuevas oleadas de histamina liberadas por los mastocitos y leucocitos basófilos.

Las dosis de estos administrados en inyectables son Fenegan 25 mg. Pirebenzamina 25 mg. Benadril 50 mg. Polaramine 10 mg.

Hay que tener en cuenta que son más activos precisamente — los que producen más sueño, pero esto puede paliarse por la acción excitante y despertadora de los simpaticomiméticos.

Como terapéutica complementaria, podemos citar la respiración boca a boca en las paradas respiratorias, la traqueotomía en el edema de glotis, el masaje cardíaco en la parada miocárdica, y, por último, la colocación de un garrote en el miembro donde se inyectó el medicamento o la inyección de efedrina o adrenalina en el foco de inyección para retrasar la absorción.

Específico: es lo que conocemos con el nombre de hiposensibilización.

Se debe de comenzar (siguiendo a López Botet) por una desensibilización psicológica. Se le inyecta agua destilada al paciente diciéndole que es el medicamento que le produjo la reacción.

Se observa con este proceder un elevado porcentaje de enfermos que inmediatamente después de la inyección sufren una crisis de ansiedad, opresión, palpitaciones, mareos y sensación de desvanecimiento.

En algunos casos llega a presentar ~~es~~ antemas urticarioides.

Hay que considerar que el traumatismo sufrido por el enfermo no es solo somático sino que además se traumatiza brutalmente la psique.

Hay que tener en cuenta pues la unidad psicosomática del -- hombre y tratar al paciente en cada una de las dos vertientes, la -- psíquica y la semática.

Tendremos muy en cuenta que esta desensibilización psicológica no trascienda a los familiares que puede ser interpretada como -- que las reacciones del enfermo son manías y puedan caer en la tenta--
ción de volver a administrar un fármaco que puede resultarle fatal.

Pero sí debe ser conocido por el enfermo.

Se pasa a después a tantear la tolerancia , previa administración intradérmica y después progresivamente creciente por vía -- subcutánea de antibióticos, anestésicos locales y analgésicos que -- no se han puesto previamente en contacto con el enfermo y poco aler--
génicos, por ejemplo: Cloromicetina, Rifamicina, Gentamicina, Cos--
lan, etc.

Con el resultado se debe dar un informe al enfermo de los fármacos que actualmente tolera y que pueden resultar de uso impres--
cindible.

La hiposensibilización específica frente a un fármaco soli--

citada por el enfermo o por su médico, se comienza por dosis muy — diluidas hasta encontrar una que sea tolerada por el enfermo sin — presentar síntomas. Se mezclan después a partes iguales con gamma— globulina y se administra intradérmicamente en dosis progresivas.

Mezclamos con gamma-globulina para no dejar la haptениза— ción del medicamento al azar, sino que teóricamente anticipándonos a la haptенизаción del medicamento por el organismo, lo unimos a — proteínas, inyectándolo de esta forma haptениizado.

El fin de esta hiposensibilización se basa en la posibili— dad de que el paciente produzca anticuerpos bloqueantes o protecto— res cuando se le inyecta por vía subcutánea y en pequeñas dosis en la alergia.

Aproximadamente en el 50% de los pacientes, no se consigue esta hiposensibilización o desensibilización específica sin saber — el porqué, ya que a pesar de tratamientos muy prolongados hasta de 1 año, al inyectar la droga a diluciones muy bajas, por ejemplo 1 en 10, podemos obtener síntomas parecidos a los que provocaron la — reacción primaria.

En ciertas ocasiones, la necesidad de un medicamento deter— minado es urgente, y su uso debe de decidirse en pocos días. En es— tos casos, se emplea un método de hiposensibilización con una dura— ción máxima de 4 ó 5 días. En este tiempo, se sabe positivamente que no se pueden formar anticuerpos bloqueantes ni se puede perder — específicamente la sensibilidad, por lo que se cree que lo que exis— te es un acostumbramiento o tolerancia.

Cuando la sensibilidad a la droga es del tipo de alergia — tardía hematológica o visceral, no se aconseja la hiposensibiliza— ción específica, sino solo y exclusivamente la supresión absoluta de la droga, antihistamínicos y corticosteroides.

MATERIAL Y METODOS

II.- Material y métodos.

A) Material.

El material está constituido por enfermos vistos en nuestro servicio de alergia de la Cátedra de Patología General en el Policlínico.

Hemos revisado 8.000 historias del servicio de alergia, de las cuales hemos recogido 250 historias, en gran parte al azar, que presentaban alergia a drogas. Decimos al azar porque no hemos recogido todas las historias de alergia a drogas y no hemos empleado ningún criterio de selección en la elección de estas historias.

Al enfrentarnos con un problema de alergia a drogas, hemos tenido en cuenta un doble aspecto diagnóstico. De una parte, hacer un diagnóstico positivo de la existencia de alergia a un medicamento, y de otra, hemos buscado la no existencia de alergia a ciertos medicamentos por medio de test cutáneos y provocación, con el fin de saber aquellos que el enfermo tolera para aunar en el estudio una doble vertiente de investigación diagnóstica y de labor asistencial, ya que con ello damos una gran tranquilidad al enfermo que puede necesitar algunos de éstos fármacos y al médico que tiene que recetarlos. De las 250 historias, todas ellas excepto a 14, se le han efectuado pruebas cutáneas de P.K., punciones, escarificación e intradermorreacción. Tenemos 50 test de transformación linfoblástica, recogidos en estas 250 historias, de los cuales, 14, se han efectuado solo y exclusivamente test de transformación linfoblástica sin haberse efectuado ninguna otra prueba; bien porque el paciente era de muy corta edad o bien por evitarle molestias. Además recogemos 15, en las cuales se ha testado con la prueba de antígeno plasmático de LEWIFTH, habiéndose hecho en aquellos en que teniendo una historia muy evocadora de alergia a un medicamento, han dado negativa las pruebas cutáneas.

Hemos efectuado de entre estas historias 40 con P.K. inver-

so o test Kennedy, que se han hecho en aquellos en que teniendo — una historia anamnésica a drogas no inyectables, se ha querido tes tar la transmisión pasiva (PK). Así mismo hemos efectuado 15 expe riencias de test de Martínez Navas con transmisión a conejos, y — puesta de manifiesto por reacción tipo Arthus en la piel de los — animales.

El interés del presente trabajo, es el de buscar un test — que tenga una mayor fiabilidad y menores inconvenientes para el en fermo que los usuales de pruebas cutáneas. Para ello, hemos efec tuado el test de transformación linfoblástica, al mismo tiempo que las pruebas cutáneas en la mayoría de los enfermos. El TTL, por — ser una técnica "in vitro", tiene la ventaja de no causar moles— tias al paciente y al mismo tiempo evitar la pérdida de tiempo que con lleva el efectuar las pruebas cutáneas, ya que en algunos pacien tes le crean problemas de asentismo laboral.

Hacemos un estudio preliminar de estos enfermos, distribu— yéndolos por sexo, por edades y por su aspecto sociocultural.

Distribución por sexo, cuadro n^o 11 : encontramos 155 hem— bras y 95 varones, lo que nos dá una frecuencia porcentual de 62 — hembras y 38 varones.

Distribución por edades, cuadro n^o 12: hemos repartido las edades de 0 a 2 años como lactantes, de 2 a 10 años como infancia, de 10 a 20 años como adolescencia, y en los adultos, los hemos re— partido de 20 a 30, de 30 a 40, de 40 a 50, de 50 a 60, de 60 a 70 y más de 70 años. Con ello encontramos que de 0 a 2 años, es decir, lactantes, tenemos 12 con una frecuencia porcentual de 4,8; de 2 a 10 años, es decir, en la infancia, encontramos a 42 enfermos, lo — cual dá una frecuencia porcentual de 16,8 ; de 10 a 20 años, lo — que hemos llamado adolescencia, encontramos 20, lo que nos dá 8 de frecuencia porcentual; de 20 a 30 años, tenemos 32, que correspon— de al 12,8; de 30 a 40, tenemos 55, lo que corresponde al 22%; de

40 a 50 años, tenemos 47, a lo que corresponde el 18,8% ; de 50 a 60 años, hemos encontrado 28, lo que corresponde a un 11,2%; de 60 a 70 años, hemos encontrado a 10, que corresponde un 4%, y con más de 70 años, solo hemos encontrado 4, que nos dá un porcentaje del 1,6%.

Hemos efectuado una clasificación por edad y por sexo, (véase cuadro núm.12).

Cuyos resultados comentaremos en el apartado de discusión.

Cuadro núm. 12

Edad en años	nº total. enfermos	% del total	Hembras	% del total	Porcentaje Relative	Varones.	% del total	Porcentaje Relative
0 a 2	12	4,80	8	3,20	66,60	4	4,60	33,40
2 a 10	42	16,80	20	8,—	47,60	22	8,80	52,40
10 a 20	20	8,—	9	3,60	45,—	11	4,40	55,—
20 a 30	32	12,80	24	9,60	75,—	8	3,20	25,—
30 a 40	55	22,—	35	14,—	63,60	20	8,—	36,40
40 a 50	47	18,80	30	12,—	63,80	17	6,80	36,20
50 a 60	28	11,20	18	7,20	64,20	10	4,—	35,80
60 a 70	10	4,—	9	3,60	90,—	1	0,40	10,—
más de 70	4	1,60	2	0,80	50,—	2	0,80	50,—
TOTAL	250	100,—	155	62,—	-	95	38,—	-

Hemos efectuado una distribución socio-económica, en la cual, distinguimos 4 categorías, a saber:

Niños: considerando como tales hasta la edad de 4-12 años, a partir de la cual, entran en la categoría de adultos.

Obreros: aquí incluimos aquellos individuos que efectúan trabajos manuales; consideramos con ello, que el nivel socio-cultural es el más bajo de la sociedad.

Tipo medio: incluimos aquí aquellos individuos que efectúan trabajos de tipo técnico, sin que para ello necesite de estudios superiores y también se encuentran comprendidas en este apartado las amas de casa, que aunque su nivel cultural no sea en todos los casos suficiente para incluirlas en este apartado, lo hacemos así considerando que en la sociedad española existe un gran número de amas de casa, que con un nivel cultural medio y en algunos casos superior, no ejercen profesión independiente de la de sus labores.

Superior: incluimos bajo este epígrafe aquellos individuos que por su situación social y su retribución económica, están en lo que socialmente se llama clase media alta, como pueden ser universitarios y técnicos superiores.

El resultado obtenido con este proceder, es el siguiente: encontramos 57 niños; lo que arroja una frecuencia porcentual del 22,8%. En el apartado de obreros, agrupamos 46 enfermos, lo que da un porcentaje del 18,4%. En el tipo medio, encontramos 122 individuos, lo que arroja un porcentaje del 48,8%. En el apartado que llamamos superior, agrupamos 25 individuos, lo que nos da el 10% del total. (cuadro nº13).

Cuadro nº 11 : Distribución por sexo

	<u>Número</u>	<u>Porcentaje</u>
Hembras	155	62
Varones	<u>95</u>	<u>38</u>
TOTAL	250	100

Cuadro nº 13 : Distribución socio-económico cultural

	<u>Número</u>	<u>Porcentaje</u>
Niños	57	22,80
Obreros	46	18,40
Medio	122	48,80
Superior	<u>25</u>	<u>10,—</u>
TOTAL	250	100,—

Cuadro nº 15 : Antecedentes personales alérgicos

	<u>Número</u>	<u>Porcentaje</u>
Sin A - P alérgicos	79	31,60
Con A - P alérgicos	<u>171</u>	<u>68,40</u>
TOTAL	250	100,—

M E T O D O S

II-B. Métodos.

Empezamos por una anamnesis detenida, profundizando en el aspecto reaccional alérgico a la droga, que es motivo de la consulta. Esta es a veces muy difícil, ya que los pacientes se deshacen de los medicamentos y por supuesto es muy difícil que recuerden los nombres. Utilizamos para ello un cuestionario que establecido y editado en oiolostil (pag.77), en él hacemos constar el nº de archivo de la historia, nombre y dos apellidos, edad, sexo y profesión.

El siguiente punto a considerar es la droga que ha dado la reacción motivo de la consulta, anotando el grupo químico, forma farmacológica, acompañantes en la fórmula, y, por último, la respuesta tipo reaccional.

Prestamos especial interés a los antecedentes personales, atendiendo a las posibles reacciones que hayan podido pasar más o menos desapercibidas por parte del enfermo, así como los equivalentes de respuestas alérgicas, jaqueca, eczema, urticaria, etc.

Respecto a la respuesta Tipo hacemos un análisis de los síntomas, agrupándolos por aparatos como son piel, respiratorio, digestivo, urinario, circulatorio y neurovegetativo. Hacemos constar también el tratamiento haciendo la diferencia del tratamiento inmediato o de urgencia, y posteriormente el definitivo, anotando la respuesta, calificándola como muy buena, buena, regular o mala.

Y por último, las pruebas realizadas para el diagnóstico.

Una vez realizada la anamnesis y teniendo una orientación sobre las drogas implicadas en la reacción alérgica, pasamos a realizar las pruebas cutáneas.

Comenzaremos por la transmisión pasiva (PK).

Extraemos sangre del enfermo (10 ml) y dejamos reposar a temperatura ambiente para dar tiempo a la retracción del coágulo; posteriormente centrifugamos, y una vez separado el suero, hacemos la investigación de antígeno Australia para descartar posibles transmisiones de hepatitis séricas; esta investigación la hacemos por in-

ALERGIA A DROGAS Historia.....

Nombre.....

Edad..... Sexo....., Profesion.....

Alergeno.....GRUPO QUIMICO.....

Forma farmacologica_____Acompañante_____

RESPUESTA TIPO:_____

ANTECEDENTES FAMILIARES

<u>Familiar</u>	<u>Alergeno</u>	<u>Manifestaciones alergicas</u>
_____	_____	_____
_____	_____	_____

ANTECEDENTES PERSONALES

Vomitos del lactante....	Conjuntivitis....	Sinusitis.....
Eczema del lactante....	Edema de parpados....	Ulcus.....
" atópico.....	Coriza.....	Intol.alimentos....
" de contacto.....	Asma.....	Vertigo.....
Urticaria.....	Amigdalitis.....	lipotimia.....
prurito.....	bronquitis.....	jaqueca.....
edema labios/lengua....	Reumatismo.....
.....

OBSERVACIONES:

HISTORIA ACTUAL

Contacto anterior con el antígeno....Cuántas veces..... Resultado.
Dosis habitual.....Dosis actual.....

Latencia..... Duración de la crisis.....

OBSERVACIONES(condición física, fisiológica, patológica, síquica, en—
 que se administró el fármaco).

ORGANO DE CHOQUE FUNDAMENTAL

<u>PIEL</u>	<u>RESPIRATORIO</u>	<u>DIGESTIVO</u>	<u>URINARIO</u>
Picor.....	Tos.....	Vomito.....	Anuria.....
Rubor.....	Expect mucos.....	Gastralgia...	Oliguria.....
Palidez.....	Id.espesa.....	Colico intes.	Poliuria.....
Maculas.....	Id.purulenta.....	Hematemesis..	Polaquiuria..
Papulas.....	Disnea insp.....	Melenas.....	Isostenuria..
Vesiculas.....	Id. espiratoria.	Diarrea muc..	Disuria.....
Flictenas.....	Broncoespasmo....	Id membranosa.	Tenesmo.....
Calor.....	Laringoespasmo...	Id disenter..	Hematuria....
Cianosis.....	Estertores secos.	Estreñim.....	Albuminuria..
Dolores.....	Id humedos.....	Cilindruria..
Petequias.....	Rinorrea.....	Hipodens.....
.....	Taponamiento.....	Estornudos...	Hiperdens....

CIRCULATORIO

NEUROVEGETATIVO

Palpitaciones...	Rubor.....	Midriasis.....	Nistagmus.....
Bradycardia.....	Palidez.....	Shock.....	Convulsion.....
Taquicardia.....	Hipertermia..	Coma.....	Parestesias....
Extrasistoles...	Hipotermia...	Miosis.....	Anestusias.....
Paro.....	Sudoracion...Ver	Vertigo.....	Hiperestusias..
Hipotension.....	Sequedad.....	Cefaleas.....	Acufenos.....
Hipertension....	Asialia.....	Acufenos.....	Afasia.....
Pinzamiento.....	Sialorrea....	Trast. vision.....

Resumen

TRATAMIENTO : Inmediato.....
.....
Definitivo.....
.....
RESPUESTA: Buena.... Muy buena..... Regular..... Mala.....

ALERGIA A DROGAS.-

Clave de números que corresponden a los antibióticos y drogas.

- 1.-..... 2.-..... 3.-.....
- 4.-..... 5.-..... 6.-.....
- 7.-..... 8.-..... 9.-.....
- 10.-..... 11.-..... 12.-.....
- 13.-..... 14.-..... 15.-.....

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

- P.-K
- Puntura
- Escarif.....
- Intrade.....
- Subcut.....
- Intramusc.....
- Mucosa.....
- Ingestión.....

T.T.L.

- 1.-..... 2.-..... 3.-..... 4.-..... 5.-..... 6.-..... 7.-.....
- 8.-..... 9.-..... 10.-..... 11.-..... 12.-..... 13.-..... 14.-..... 15.-.....
- Otras.-.....

Cutirreacciones

- Nº

Prueba de KENNEDY

Nº	Suero del enfermo					Suero testigo				
	1/1	1/10	1/100	1/1000	1/10000	1/1	1/10	1/100	1/1000	1/10000

OTRAS PRUEBAS

RESUMEN DE HISTORIA CLINICA

munoelectroforesis.

Inyectamos el suero del paciente al mismo tiempo que un suero testigo en la espalda de un voluntario sin antecedentes alérgicos. La cantidad a inyectar es 0,10 ml en lugares equidistantes por lo menos 3 cm, del dorso. En la mitad izquierda inoculamos el suero del paciente y en la mitad derecha lo hacemos con el del testigo.

Pasadas 24 horas, se inyecta en los mismos lugares que inyectamos el suero 0,10 ml de una dilución al 1/10.000 de los medicamentos a testar. Pasados 15-20 minutos, valoramos la reacción producida atendiendo a la pápula que se forma en el lugar de la inyección y del eritema que se forma alrededor; a veces, en casos muy intensos, aparecen pseudopodos. La valoración la hacemos de una a cuatro cruces, comparando con un testigo de suero fisiológico, que consideramos como negativo, y la inyección de 0,10 ml de histamina a la dilución 1/10.000, que consideramos (+ + + +). En la parte derecha del dorso, es decir, donde inyectamos suero del testigo, no aparecerá reacción.

A veces nos queda la duda en algunos casos si la reacción es debida al enfermo o al voluntario, para lo cual inyectamos 0,10 ml de la droga en otro lugar del dorso del voluntario, sin haberse inoculado antes el suero del enfermo.

Otras veces, hacemos PK inverso consistente en inyectar de la misma forma los sueros de pacientes y testigos en el dorso de un voluntario, y a las 24 horas, se hace ingerir o se administra parenteralmente, la droga al voluntario, obteniéndose los mismos resultados que en el PK directo. Lo efectuamos con drogas que no son inyectables, ejemplos: aspirina, piramidón, etc.

Las drogas que en la reacción de PK han dado negativo o positivo (+), las utilizamos para seguir la investigación por puntura consistente en: sobre la piel del antebrazo del paciente depositamos una gota del medicamento deluido según el poder alergizante y -

la orientación anamnésica del enfermo, y con una lanceta hacemos -- punciones en la epidermis. Esperamos 15-20 min. y valoramos la reac ción eritematosa que produce dándole igual valoración de (+), (++) , (+ + +), (+ + + +).

En la prueba anterior han salido negativas o positivas(+). Proseguimos la investigación con escarificación.

Escarificación: la droga debe penetrar a través de la capa queratinizada de la piel y en ningún caso debe llegar a la dermis.

Se efectúan así mismo en la piel del antebrazo y se hace una esca- rificación con lanceta en forma de H de 2 cm. de longitud; sobre -- ella se deposita una gota de la droga a testar, (diluida igual que -- en el caso anterior) y se espera 15-20 min. En los casos de positi- vidad aparece una pápula edematosa blanca con algunos pseudopodos y alrededor un halo eritematoso. Valoramos de la misma forma que las anteriores y en los casos en que es negativa o positiva (+), pasa-- mos a la intradermorreacción

Intradermorreacción : con una aguja fina de bisel corto, se inyecta en la dermis 0,10 ml. de la droga diluida como en el caso -- anterior. Al retirar la aguja, queda un habón claramente visible de positado bajo las capas superficiales de la epidermis. Si la prueba es positiva, el habón aumenta mas allá de su tamaño original y se -- transforma en una pápula edematosa con pseudopodos y alrededor exis- te un halo eritematoso, lo que calificamos con la positividad de -- (+ + +).

Prueba de LEFTWIH: esta técnica la empleamos administrando a un voluntario no alérgico una droga determinada, con lo cual for- mará todos los derivados metabólicos correspondientes a la misma.

Extraemos sangre a los 20 minutos, a las 2 horas y a las 24 horas; dejamos coagular y separamos el suero. En estos voluntarios inves- tigamos el antígeno Australia para evitar posibles inoculaciones -- de hepatitis virásicas a los pacientes. Cuando tenemos un paciente en el que se ha comprobado anamnésicamente una alergia en que las

pruebas cutáneas dan negativas, empleamos los sueros correspondientes a los 20 minutos, 2 horas y 24 horas intradérmicamente al mismo tiempo que se inyecta un suero testigo; lo hacemos inyectando — 0,10 ml. de estos sueros, y a los 15-20 minutos, aparecerá una — reacción que valoramos igual que la prueba intradérmica con droga comercial.

Prueba del parche: utilizamos este método diagnóstico en — los casos en que se ha presentado una dermatitis existiendo la sospecha de que ha sido producida por una droga. Recortamos un cuadrado de gasa esteril de 3 cm. de lado; sobre él se dejan caer algunas gotas de solución de la droga sospechosa lo más concentrada posible siempre que no irrite la piel, o bien en pomada o crema, se aplica — el cuadrado de gasa esteril sobre cualquier lugar de la piel del paciente y se cubre con una tira de esparadrapo. Al mismo tiempo se — hace lo mismo con un testigo preparado de igual forma pero sin la — droga en cuestión. Se sustituye ésta por unas gotas de solución salina isotónica, vaselina, etc.

Veinticuatro horas después se levanta el esparadrapo y se observan las áreas cubiertas por la gasa; en casos negativos, el trozo de piel cubierto por la gasa estará en iguales condiciones que en el testigo sin droga y otras veces en el sitio de la droga se observa un discreto eritema y un engrosamiento de los folículos pilosos, considerándolo como positivo (+). Otras veces existe un edema que se extiende en el área de la gasa con ligera microvesiculación.

En este caso, lo consideramos positivo (+ +). Cuando la sensibilidad es mayor, el cuadrado donde estuvo la gasa presenta intensa microvesiculación con trasudación serosa exáctamente igual a lo que ocurre en una dermatitis aguda. En tal caso, se considera positivo (+ + +). En casos extremos, mucho menos frecuente pero no muy raros, al levantar la gasa encontramos una necrosis del epitelio que se desprende al retirar el parche, en tal caso valoramos positivo

(↑ ↑ ↑ ↑).

Prueba de fotosensibilización: en los casos en que se sospecha que la fotosensibilidad a ciertas drogas causa la dermatitis se administra al paciente la droga sospechosa y horas después se coloca sobre la piel del brazo o de su espalda un cartón al cual se le ha perforado un cuadrado de unos 3 cm. de lado, exponiéndolo durante 5 minutos a luz ultravioleta o la acción directa del sol, apareciendo en los casos positivos una zona que corresponde al cuadrado perforado en el cartón, con eritema y los caracteres de una dermatitis.

Prueba cutánea en animales: técnica de Martínez Cortés y Nava Hernández. Se basa en el fenómeno de Arthus Pasivo. Se afeita o depila el abdomen de un conejo blanco y se le inyecta intradérmicamente suero del paciente y un suero testigo. Inmediatamente después se le administra 200.000 U.I. de Penicilina con 0,5 ml de azul de Evans al 1/100. Transcurridas 2 horas, se sacrifica al animal y se desprende la piel del abdomen para observar su cara interna. Estos autores describen en los casos en que existían en el suero del paciente anticuerpos contra la Penicilina en el sitio del habón intradérmico, se observa una gran mancha azul que es menor a la producida en el lugar de los habones con suero testigo. Esta mancha azul es debida a la extravasación de la sangre con el azul de Evans por el choque antígeno anticuerpo a nivel de los capilares de esa zona.

Test de transformación linfoblástica (TTL): desde la puesta en evidencia de una transformación de linfocitos in vitro bajo el efecto de la fitohemaglutinina (NOWELL 1.960), la utilización del cultivo de linfocitos está considerablemente difundida. (48), (49), (50).

Cuando los linfocitos son cultivados en presencia de estimulantes no específicos o mitógenos, los linfocitos se transforman

en grandes células blásticas y proliferan.

Este tipo de reacción es obtenido con los linfocitos timo-dependientes llamados linfocitos T por oposición a los linfocitos B, y que su maduración no está asegurada por medio del timo, sino por la bolsa de FABRICIUS en las aves o su equivalente en los mamíferos, o bien provienen directamente de la médula ósea. Los linfocitos de pollo o de ratón timentomizado en el momento del nacimiento, no son capaces de proliferar en presencia de sustancias mitógenas, mientras que los linfocitos de aves bulsectomizado durante la vida embrionaria sí conservan ésta propiedad. Paralelamente, los primeros son capaces de sintetizar anticuerpos humorales pero incapaces de desarrollar hipersensibilidad retardada e inversamente en los segundos.

Una reacción análoga a la observada frente a sustancias mitógenas aunque diferente en su amplitud y su cinética, puede ser observada cuando los linfocitos de un sujeto sensibilizado son cultivados en presencia de un antígeno específico.

Aplicado a los linfocitos de la sangre, ésta reacción es habitualmente positiva cuando el sujeto estudiado presenta una hipersensibilidad retardada frente al antígeno introducido en el cultivo. La transformación puede ser observada también con los linfocitos de un sujeto presentando una alergia de tipo inmediato; la respuesta proliferativa puede ser entonces la manifestación de una hipersensibilidad retardada asociada a la alergia inmediata, o bien reproducir in vitro el efecto de cooperación de los linfocitos T con los B, pues la proliferación en contacto con el antígeno, permitiría la síntesis de anticuerpos reagínicos por las células de tipo B.

Para la interpretación de los resultados, debe tenerse en cuenta el fenómeno complejo de la reacción. La proliferación linfocitaria se hace de manera clonal, al menos a partir del primer día

en presencia de fitohemaglutinina, y a partir del tercer día en — presencia de antígeno específico. La mayoría de los linfocitos son estimulados en presencia de sustancias mitógenas, mientras que un pequeño número lo son en presencia del antígeno.

La mecánica íntima de los procesos que conducen a la transformación y a la proliferación está actualmente muy oscura. Si consideramos el problema a nivel de una célula, parece establecido — que la activación es el resultado de la fijación de las moléculas del estimulante sobre los "sitios" receptores de la membrana citoplasmática del linfocito. La especificidad de la fijación de los antígenos por un pequeño número de células, sólo permite considerar una estructura de sitio receptor análoga a la de los anticuerpos.

Efectivamente, la reacción inmunocitoadherencia y la proliferación de linfocitos en presencia de antígenos, pueden ser inhibidas por los antisueros dirigidos contra las cadenas L de las inmunoglobulinas. Estos antisueros no inhiben la proliferación en presencia de fitohemaglutinina. Ciertos sueros con antiinmunoglobulina, son capaces de inducir por ellos mismos, una estimulación, y — la activación puede ser desencadenada por la fijación de sustan—cias que posean una afinidad de tipo anticuerpos frente a estructuras antigénicas de la pared del linfocito. En estas condiciones admitimos que el número de sitios receptores del linfocito saturado por una sustancia, está en función ; por una parte de la afinidad existente entre el receptor y el estimulante y por otra de la concentración de esta sustancia en el medio de cultivo. Los trabajos de Forster, sugieren que la afinidad de las células sensibles a un solo antígeno es muy heterogénea. Frente a este antígeno y mucho — más diversificada que frente a las sustancias mitógenas como la fitohemaglutinina. En realidad el fenómeno es todavía más complejo , ya que se ha podido demostrar en ciertos casos, la intervención de los dos tipos celulares por la imagen de cooperación entre diferentes poblaciones celulares necesarias para permitir la síntesis de

los anticuerpos y para asegurar la transformación linfoblástica.

Después de una incubación de la suspensión linfocitaria en un tubo de vidrio con plástico, se puede separar una población de células que se adhiere sobre éstas sustancias, constituidas en su mayor parte por células de tipo monocitario o gran linfocito con función fagocitaria y una población no adherente de pequeños linfocitos. Los pequeños linfocitos no adherentes, proliferan normalmente en presencia de sustancias mitógenas, pero poco o nada en presencia de antígenos. Las células adherentes no proliferan, pero la adición de una cantidad comprendida entre el 1 y 5% de células adherentes, restaura la capacidad proliferativa de los linfocitos no adherentes. (51).

Se ha invocado para esta población adherente un papel de presentador del antígeno, a los linfocitos no adherentes o de degradación del antígeno hasta una forma activa o activada (superantígeno). Es posible que esta interacción sea realizada por el intermedio de un factor soluble liberado espontáneamente en el medio por las células adherentes.

Las células madres de la proliferación clonal, están quizás constituidas por los linfocitos sensibilizados, pero también por células no sensibilizadas activadas por las sustancias liberadas por los primeros: factor de reclutamiento y factor mitogénico. Aunque estos factores no hayan podido ser detectados directamente, la existencia de ellos en la reacción es verosímil.

TECNICA DE BASE.

Cultivo de linfocitos: el método que empleamos es derivado del descrito por IJVOOGEL y SHELLEKENS en 1.965.

Preparación de la suspensión de linfocitos: se extrae sangre venosa de forma esteril en cantidad de 20 a 25 ml y se deposita en un matraz de boca ancha de 50 ml, en el cual hay bolas de cristal en cantidad suficiente para producir desfibrinación. Inme-

diatamente cerramos el matraz en ambiente esteril y los sometemos a agitación rotatoria durante 20 minutos para provocar la defibrinación de la sangre.

Después de defibrinada, se diluye al 1/2 con suero fisiológico esteril; se agita bien para mezclar, y se reparte en tubos de vidrio de tapón de rosca estériles, en los cuales se ha depositado, anteriormente, 3 ml de Ficoll. En cada tubo se ponen 6 ml de sangre, dejando caer por las paredes para no mezclar la sangre con el Ficoll.

Se somete a centrifugación (1.800-2.000 rpm) durante 20 minutos. Una vez centrifugado en la interfase, se separan los linfocitos que con pipeta Pasteur provista de ampolla de goma, se cogen — los linfocitos que están en la interfase y se depositan en un tubo esteril de tapón de rosca, reuniendo el contenido de todos los tubos de cada test en uno solo, al cual se le añade medio de cultivo hasta llenarlo, (TC 199, DIFCO) y se lavan tres veces por centrifugado sucesivo y cambiando el medio de cultivo aspirando este con — bomba de vacío. La velocidad de centrifugación para los lavados es de 3.000 rpm., y en cada lavado se centrifugan durante 10 minutos .

La tercera vez se decanta y se le ponen 2 ml de medio de — cultivos TC 199 (Difco), enriquecido con TC fetal (Difco) al 20%.

Se extraen después de agitar con pipeta Pasteur 0,05 ml y se hacen recuento de leucocitos utilizando la técnica habitual. Con pipeta de Thomas se hace el recuento por cuatriplicado hasta obtener — una riqueza conocida por ml para poder ajustar el número a un millón de linfocitos disueltos en 2 ml de cultivo para cada antibiótico o fármaco a testar.

Se preparan tantos tubos de cultivo como drogas a testar, — más dos tubos, en los cuales, se coloca en uno de ellos fitohema — glutinina (P Difco) a una concentración óptima de 100 microgramos por ml y en el otro tubo no se adiciona nada y nos sirve como testigo.

A los demás tubos se le añade la droga a testar en cantidades variables según la droga y en rigor según el paciente. Prescindimos de efectuar una curva con cada paciente para obtener la concentración de antibióticos óptima, porque, en tal caso, se necesitaría gran cantidad de sangre, e iría en detrimento del número de antibióticos o fármacos que vamos a testar. Por ello hemos obtenido una media de las cantidades de fármacos óptimas para inducir la transformación linfoblástica, sin que quede droga en exceso ni en defecto.

La cantidad de drogas que empleamos, queda reflejada en el cuadro adjunto.

Inmediatamente después, se ponen los tubos en incubación a 37° C. en estufa, en atmósfera de aire enriquecida al 5% con CO₂, lo que obtenemos haciendo pasar una corriente de carbónico comercial de 2 litros por minutos, el cual pasa antes por un filtro tipo Milléporé para evitar contaminación de los medios. El tapón de los tubos se deja flojo para que pueda haber intercambio entre la atmósfera de la estufa y la que existe dentro del tubo. Se mantiene en cultivo durante 4 días.

Antes de comenzar el cultivo, sometemos a una prueba de:

Viabilidad celular: la viabilidad celular es controlada por el test de exclusión de azul Trypan. A 0,25 ml de la suspensión celular, son añadidos 0,005 ml. de una solución al 1% de azul Trypan preparada extemporaneamente. Después de 10 minutos de incubación a 37° (en baño maria) el porcentaje de células viables (se excluye el azul trypan) es determinado al microscopio.

Exámen citológico: al final del cultivo los tubos se centrifugan 10 minutos a 3.000 rpm; después de centrifugado se decantan; se incuban con tripsina al 0,025% durante 30 minutos a 37°C para paralizar la reacción.

Posteriormente hemos empleado para este mismo fin en vista de los problemas de la esterilización de la Tripsina, Glutaraldehído al 5%.

<u>ANTIBIOTICOS</u>	<u>DOSIS POR ml</u>	<u>de cultivo</u>
Benzil PENICILINA	100	microgramos / ml
ESTREPTOMICINA	100	" / "
Dihidro-ESTREPTOMICINA	100	" / "
KANAMICINA	100	" / "
GENTAMICINA	200	" / "
NEOMICINA	50	" / "
PARAMOMICINA	100	" / "
VIOMICINA	50	" / "
POLIMICINA B.	50	" / "
CLORANFENICOL	5	" / "
TETRACICLINA	10	" / "
CORO-TETRACICLINA	10	" / "
NISTATINA	50	" / "
ANFOTERICINA.B.	25	" / "
TERRAMICINA	30	" / "
BUTAZOLIDINA	30	" / ml

Esta cantidad, al hacer las diluciones, efectuamos los calculos para que vaya contenida en I gota de solución, con el fin de que al añadirlo al cultivo, no influya en los calculos efectuados de la riqueza de linfocitos.

En portas previamente marcados con diamante, se deposita — una gota después de suspender perfectamente el sedimento y se tiñen con verde de metilo pironina después de fijar previamente con fijador tipo Carnoy. Se lava con Etanol (un pase), posteriormente es lavado con agua abundante y teñido durante 45 minutos (en verde de metilo pironina). Transcurrido este tiempo, se lava con Butanol y posteriormente con agua abundante.

Con este colorante, los transformados se ven en rojo, y los no transformados se ven en azul. Posteriormente hemos desechado esta técnica de tinción, y hemos adoptado la técnica simple que se emplea para teñir las extensiones de sangre, es decir, con Giemsa — fijando previamente con alcohol metílico, dejando secar y tiñendo — durante 20 minutos con el colorante diluido a razón de dos gotas — por ml de agua, o, mejor, de una mezcla de tampones de fosfato.

Al emplear la tinción de Giemsa, los linfocitos son repartidos en cuatro clases.

a) Pequeños linfocitos: 7-10 micras de diametro, el núcleo extenso y la corona citoplasmática, y muy tenue.

b) Células transformadas: son de 14 a 20 micras de diametro; al núcleo tiene la cromatina más fina dejando aparecer uno o dos nucleolos. El citoplasma es voluminoso e hiperbasófilo. Se observan figuras metóticas.

Células intermedias: En vías de diferenciación.

Células muertas que se distinguen porque no tienen núcleo, apareciendo como una membrana sin contener nada dentro.

Para considerar como positivo el test con las drogas antigénicas, tenemos en cuenta la transformación del testigo y la transformación máxima de la fitohemaglutinina. Generalmente, consideramos — positivo entre 20 y 25% de transformación.

Preparación de los reactivos y medios empleados.—

Ficoll: Preparamos una solución de Ficoll al 8%, al cual —

añadimos Urografin o Pielomagraf hasta igualar a una densidad de — 1.080. Después se esteriliza pasándolo por filtro Millipore tipo HA 0,45 micras y se comprueba posteriormente la esterilidad cultivando el Ficoll con medio de cultivo a 37° durante 24 horas.

Medio de cultivo: utilizamos el medio de cultivo TC 199 de la casa Difco, y, a veces, hemos empleado solución salina de Earle de la casa B.D. Merieux, el cual diluimos 10 veces con agua destilada esteril, añadiendo bicarbonato sódico en solución esteril hasta llegar a un pH de 7,2 - 7,4 utilizando de éste aproximadamente 10 ml hasta que toma un color rosa intenso.

Medio de cultivo enriquecido: para enriquecer el medio de cultivo, bien sea TC 199 o solución salina de Earle, utilizamos TG fetal de la casa Difco, con el cual hacemos una mezcla con el medio de cultivo al 20%.

Preparación del colorante verde de metilopironina: se utiliza verde de metilo de Riedel ó Merck en cantidad de 500 mg disueltos en solución tampón de acetato 0,1M de pH 4,4 utilizando de éste 100 ml. Para obtener el tampón 0,1M de acetato pH 4,4, se preparan dos soluciones:

Solución A.- Ac. acético 1,2 ml, ^{H₂O} ~~100~~ o destilada 100 ml.

Solución B.- Acetato de Sodio 2,7 gr, ^{H₂O} ~~100~~ o destilada 100 ml. Se mezcla 62 ml de la solución A con 38 ml de la solución B; se confirma el pH de la disolución y se ajusta a 4,4. Esta mezcla, se diluye al 1/2 con agua destilada. La solución de verde de metilo — con tampón de acetato 0,1M se limpia de impurezas, haciendo sucesivas extracciones con cloroformo en un embudo de decantación. Una — vez purificado, se le añade 0,2 gr. de Pironina.

Fórmula del fijador Carnoy:

Formol al 40%, 40 ml.

Etanol 340 ml.

Acido acético 20 ml.

III.- Experiencia.

III-1.- Introducción de la clínica general presentada — por los enfermos.

a) Clínica general detallada por aparatos y sistemas. — (cuadro nº 14).

Utilizando el esquema que describimos en el apartado de Métodos, diferenciamos como aparatos y sistemas los siguientes: — piel, respiratorio, digestivo, urinario, circulatorio y neurovegetativo. En cada uno de ellos hacemos una selección de los síntomas — que suelen presentarse en las alergias a drogas, los cuales enumeraremos a continuación.

Piel: incluímos aquí los siguientes síntomas: picor, rubor, palidez, máculas, pápulas, vesículas, flictemas, calor, cianosis, dolores, petequias y eczemas.

Respiratorio: tos, expectoración, (mucosa, espesa ó purulenta), disnea, (inspiratoria ó espiratoria), broncoespasmo, laringoespasma, estertores, (secos, húmedos), rinorrea, taponamiento y estornudos.

Digestivo: Vómitos, gastralgia, cólico intestinal, hematemesis, melena, diarrea, (mucosa, membranosa ó disenteriforme), estreñimiento.

Urinario: anuria, oliguria, poliuria, polaquiuria, isostenuria, disuria, tenesmo, hematuria, albuminuria, cilindruria, hipodensidad y hiperdensidad.

Circulatorio: palpitaciones, bradicardia, taquicardia, extrasístoles, paro, hipotensión, hipertensión y pinzamiento.

Neurovegetativo: Rubor, palidez, hipertermia, hipotermia, sudoración, sequedad, asialia, sialorrea, miosis, midriasis, shock, coma, inconsciencia, vértigo, cefaleas, acúfenos, trastornos visión, nistagmus, convulsión, parestesias, anestias, hiperestias, temblor y afasia. Cuadros nº 11-12-13-14-15-16-17-18-19.

D I S C U S I O N

III-2 DISCUSIONa) Distribución por sexo. (Cuadro nº 11)

Encontramos un predominio de mujeres sobre hombres, (155 mujeres sobre 95 hombres) lo que está de acuerdo con las estadísticas de Müller, que encuentra un 65% de mujeres sobre hombres; en nuestro estudio constatamos un 62% de mujeres.

Las mismas conclusiones son emitidas por Smith y Zirk en su estudio realizado respecto a la penicilina. Huguley con cloranfenicol ha llegado a encontrar un porcentaje muy afín. Prickman y Muchtein en su estudio respecto a la aspirina encuentra también un predominio del sexo femenino.

b) Distribución por edades. (Cuadro nº 12)

Respecto a este apartado observamos que se puede dar a cualquier edad; tenemos tres casos de siete meses y un caso de 79 años. Entre estas dos edades mínima y máxima respectivamente están todos los enfermos de nuestro estudio.

En el reparto de edades vemos, que hay un máximo en la edad media de la vida es decir de 30 a 40 años (22%), siguiéndole la década de los 40 a los 50 años (18%).

En el cuadro, observamos que el porcentaje más bajo se presenta en la columna de más de 70 años, lo que es lógico debido a que son menos numerosos en la estadística de población general actual, así como la posibilidad de que se haya puesto anteriormente en contacto con los medicamentos, es mayor.

Le sigue en proporción la columna de 0 a 2 años, lo que interpretamos como consecuencia de dos factores: el primero, el corto periodo de tiempo que incluye este apartado en relación con los demás, y el segundo, la corta edad de los pacientes, que por una parte tienen poco contacto con los medicamentos; aunque ultimamente, esto no es totalmente válido, debido a los tratamientos farmacológicos a que se somete a los lactantes y niños pequeños; por otra parte bajo nues-

tro punto de vista el más importante es la inmadurez del aparato inmunitario. .

La columna que comprende la edad de 2 a 10 años resulta con un elevado porcentaje (16,8%), que interpretamos como un fenómeno de contacto masivo con los medicamentos, debido a la preocupación constante de las madres respecto a la necesidad de aportes vitamínicos, y la puesta en contacto con el ambiente nuevo fuera del cuidado directo del hogar como es el ingreso en el colegio, exponiendo al niño a enfermedades contagiosas que aunque la mayor parte de ellas son de etiología virásica se emplean masivamente tratamientos antibióticos.

c) Distribución por sexo y edad. (Cuadro nº 12)

Intentamos relacionar al mismo tiempo estos dos parámetros, lo que nos ha dado el siguiente resultado: En las columnas de 0 a 2 años, de 30 a 40, de 40 a 50 y de 50 a 60 se cumple el porcentaje total comentado anteriormente.

En cambio en la columna de 2 a 10 años y de 10 a 20 se invierte el porcentaje entre varones y hembras con los resultados allí expuestos.

En la columna de 60 a 70 años se incrementa la diferencia a favor de las hembras lo que bien puede ser el resultado de la mayor proporción de mujeres que viven a esa edad respecto de los hombres.

En la columna de más de 70 años, el porcentaje carece de significación ya que el número de 4 da un porcentaje del 1,6%.

d) Distribución socio-económico-cultural. (Cuadro nº 13)

Hemos querido estudiar este aspecto intentando ver una correlación entre el ambiente socio-económico-cultural y la presentación de cuadros alérgicos. El ambiente de por sí lleva implícito a la alimentación, cuidados maternos, potencia económica y asistencia a las consultas médicas privadas etc..

Observamos una gran proporción en el tipo medio, haciendo la

salvedad ya apuntada anteriormente de que se han incluido aquí to das las amas de casa, por lo que el mayor número que acusa èsta - columna es debido a èsta razón.

Por otra parte en el apartado niños no podemos tomar en cuenta el ambiente socio-económico-cultural ya que no interrogamos respecto a èste punto al hacer la historia clínica, aunque nuestra experiencia nos indica que el mayor número de èstos niños pertene cen a los ambientes tipo obrero y medio.

En la columna de tipo obrero observamos el segundo orden en - relación con la frecuencia, lo que sí está de acuerdo con la im - presión personal obtenida de la observación de la clínica ordina - ria.

En la columna de tipo superior encontramos que es la menos nu - merosa teniendo en cuenta que está de acuerdo con la proporción - real en nuestra sociedad actual. También influye en nuestro con - cepto, en gran manera, debido a la mayor potencia económica que indiscutiblemente, lleva a la consulta privada alejándolo de las consultas de seguros y policlínicas que en realidad es la que no - sotros tratamos con más frecuencia.

e) Antecedentes personales. (Cuadro nº 15)

Hemos reunido como antecedentes personales alérgicos, aquellos a los que se les atribuye una etiología alérgica de certeza y además aquellos otros síntomas que sin tener una etiología cierta alérgica, se les atribuye la misma llamándoles equivalentes alér - gicos.

Encontramos 171 enfermos con antecedentes personales alérgicos ò sus equivalentes lo que da una frecuencia porcentual del 68,4, contra 31,6 que representa el porcentaje de los 79 pacientes sin antecedentes alérgicos.

Vemos pues como el fenómeno alérgico no se presenta con mucha frecuencia aislado sino dentro del contexto de predisposición —

personal, bien sea de tipo hereditario o diatèsico.

El porcentaje obtenido por nosotros es muy elevado respecto a los obtenidos por otros autores, lo que explicamos porque hemos valorado no solo los antecedentes alèrgicos a drogas sino los atòpicos en general e incluso algunos fenòmenos que nos estàn claramente delimitados como alèrgicos, son los llamados equivalentes alèrgicos (52) (53).

f) Antecedentes familiares. (Cuadro nº 16)

En el incluimos los antecedentes familiares alèrgicos en general, es decir, tanto los producidos por drogas como otros cuadros alèrgicos en individuos atòpicos.

La frecuencia porcentual que arroja es: Con antecedentes familiares hay 80 enfermos que representa el 32%, frente a 170 que da el porcentaje de 68% sin antecedentes familiares alèrgicos.

Esto està de acuerdo con los resultados de otros autores.

g) Clinica general detallada por aparatos y sistema. Frecuencia de síntomas. (Cuadro nº 14)

Es en la piel donde mäs síntomas aparecen y dentro de ella el prurito es el mäs frecuente (88). Le siguen en frecuencia la urticaria, las màculas, las pàpulas y el rubor con gran diferencia respecto a otros síntomas.

El total de síntomas es de 345, lo que la coloca a la cabeza de los aparatos y sistemas.

La explicaciòn de èsto la interpretamos como la suma de varios factores:

En primer lugar los síntomas cutàneos son los mäs llamativos y lo que se identifica vulgarmente con reacciones de tipo alèrgico.

En segundo lugar creemos que se debe a que es un òrgano de cho- que muy frecuente y ademàs por la gran extensiòn superficial de que goza.

El segundo sistema en orden de frecuencia es el Neurovegetativo,

con 183 síntomas en total.

A la cabeza encontramos, shock con gran diferencia sobre los demás. La gran frecuencia de este síntoma es debido a una serie de circunstancias complejas que vamos a intentar analizar.

La pérdida de conocimientos precedida por sensación de falta de vida, opresión torácica, sudoración, etc., es un síntoma muy llamativo y que produce un trauma síquico en el enfermo, que llega a grabar esta vivencia de forma indeleble, atribuyéndole un papel de -- "vedette" dentro del cortejo de síntomas que acompañan a la reacción alérgica. Esta misma vivencia tan fuertemente marcada puede llegar a crear una asociación entre el fármaco y la pérdida de conocimiento de tal forma que ante cualquier contacto con otro medicamento y al aparecer algunas sensaciones de las anteriormente vividas desembocan en un desvanecimiento, que relatado al hacer la historia clínica nos crea la duda de si se trata de un verdadero shock o el resultado de la alteración síquica (Síndrome placebo de Surin yao).

Por otro lado la falta de controles de pulso y presión arterial en ese momento nos obliga a calificar como shock estos síntomas.

Las cefaléas siguen en orden de frecuencia al shock en nuestro estudio, lo cual interpretamos como debidos a los fenómenos consecutivos a la liberación de sustancias vasoactivas, de los mediadores o a la liberación de catecolaminas.

Los síntomas digestivos siguen en frecuencia a los dos anteriores, la mayoría de las veces en medicación tipo oral, que puede ser interpretada como reacción alérgica o de intolerancia, ya que el Aparato Digestivo se defiende con gastrálgia, náuseas y vómitos así como diarreas con el fin de eliminar lo antes posible el medicamento que se puede estar absorbiendo mientras permanece en intestino.

En cuanto a la sintomatología respiratoria llama la atención el número de enfermos que presentan broncoespasmos o reacción asmática

lo cual en gran parte puede estar motivado por su constitución asmática y la acción de mediadores químicos sobre el órgano de choque respiratorio en individuos predispuestos.

El aparato circulatorio queda relegado al 5º lugar, aunque estamos seguros que, en realidad, no es así, ya que, la hipotensión y la taquicardia, son manifestaciones constantes y precoces en las reacciones alérgicas; pero el enfermo no las sabe interpretar y al interrogatorio no nos puede precisar si existían o nó.

El Aparato urinario es el que menos síntomas presenta, ya que generalmente no es muy afectado, y la sintomatología no es bien interpretada por el enfermo, aparte de que si contásemos con una analítica urinaria, podríamos extraer más riquezas sintomatológicas, pero, como los enfermos revierten a la clínica tiempo después, nos vemos desprovistos de éstos análisis.

h) Polisintomatología.-(Cuadro nº17).

Volvemos a encontrar aquí a la piel implicada en la mayoría de los cuadros. Las explicaciones dadas anteriormente, valen igualmente aquí.

La polisintomatología, ocupa más de la mitad de los casos, lo que nos indica que en choque alérgico los órganos implicados en él, son más de uno.

i) Drogas implicadas en la alergia.-(Cuadro nº18).

Encontramos aquí que la penicilina ocupa el primer lugar, estando de acuerdo esto con lo encontrado por otros autores (3).

Esto lo interpretamos como el resultado de haber sido el primer antibiótico descubierto, y, el más empleado.

Le siguen en orden de frecuencia las pirazolonas que no llama mucho la atención debido a la gran extensión de su empleo, por todas las vías.

Igual interpretamos el gran número de reacciones alérgicas que presenta la aspirina.

La estreptomomicina se presenta con una frecuencia que ocupa el tercer lugar, a pesar de que su poder alergizante excluyendo las dermatitis de contacto no es muy grande, pero sí, en cambio lo es sus reacciones de intolerancia. Así mismo es difícil de precisar las reacciones debidas a la estreptomomicina sola, ya que la mayoría de las veces no se encuentra sino asociada a otros antibióticos en especial a la penicilina, por lo que es de suponer que la gran mayoría de las reacciones que se le imputan, sean debidas a ésta última, y, ni el interrogatorio detallado ni por otra parte las pruebas cutáneas, nos aclaran la diferencia.

Es de notar la gran cantidad de reacciones que dan las vitaminas B, lo que viene a corroborar la impresión general del abuso que actualmente se hace de los aportes vitamínicos.

j) Cuadros clínicos producidos con más frecuencia por las distintas drogas: (Cuadro nº 19)

Encontramos de nuevo a la penicilina como la responsable de más número de cuadros, y, al mismo tiempo, a la cabeza de los productores de Shock; lo que explicamos como en el apartado anterior por su gran difusión. Así mismo encontramos a la penicilina como productora del mayor número de cuadros de urticaria y edema de Quinke, lo que viene a ser el resultado de la fusión de los cuadros anteriores, que daban a la piel como órgano de choque mayormente implicado, y a la penicilina como antibiótico productor de mayor número de reacciones.

La estreptomomicina la encontramos de nuevo como la segunda en orden de frecuencia que producen Shock, lo que así mismo se explica por lo que dijimos antes de la asociación con la penicilina.

Las pirazolonas dan con mayor frecuencia urticaria y síntomas digestivos, lo cual creemos que está en relación con la gran difusión, sobre todo en analgésicos y antirreumáticos, así como la vía de administración que suele ser oral ó rectal.

PRUEBAS EMPLEADAS Y SUS RESULTADOS

k) Pruebas empleadas y sus resultados.--

Hemos realizado 236 pruebas cutáneas en las que se incluye PK, puntura, escarificación e intradermorreacción.

Así mismo, hemos efectuado 50 test de transformación linfoblástica (TTL). Además hemos efectuado 40 PK inverso según la técnica de Kennedy; 15 test de Lewifith, y 15 pruebas con transmisión pasiva a conejos según la técnica de Martínez-Navas.

Los 236 test cutáneos han dado un resultado que en un principio y por ser el único que empleábamos, podríamos considerar como buenos. Posteriormente, su comparación con el TTL, nos da una correlación bastante aceptable, aunque con diferencias respecto a éste último (TTL), que nos da menos resultados positivos que las pruebas cutáneas.

La ventaja del TTL es la de ser una prueba in vitro, y, por lo tanto, sin riesgos para el paciente, pero con el gran inconveniente de no poder ser utilizado como prueba de rutina, como algunos --alergólogos pretenden, ya que la técnica debe ser muy cuidadosa por ser en completa esterilidad; y, a nuestro parecer, otro gran inconveniente es su elevado costo, que la descarta rotundamente de poder ser una prueba rutinaria. Pero no dudamos de su valor y por lo tanto no descartamos aquéllos casos en que, al efectuar las pruebas cutáneas, nos dejan en la duda de sus positividades. Así mismo en los casos de lactantes en que las pruebas cutáneas son casi imposibles de realizar.

El PK inverso o prueba de Kennedy, nos ha decepcionado en cuanto a sus resultados, ya que, tan solo en 11 casos, ha sido totalmente definitorio, mientras que en los 29 restantes, no ha dado positividad en pacientes que por su historia clínica mostraban reacciones de hipersensibilidad a las drogas probadas, en su gran mayoría aspirina y piramidón, ya que éstos preparados no existen inyectables.

El test de Lewifth nos ha dado un buen resultado en 10 de los 15 casos testados, teniendo en cuenta que la mayor positividad la hemos encontrado en el suero, que se extrae a las 2 horas de administrar la droga al voluntario, aunque hemos encontrado positividades en el suero extraído a las 24 horas; lo que interpretamos como un retraso en la metabolización de la droga por el voluntario, al que le ha sido administrada.

Encontramos el inconveniente de que aparecen aún negatividades que nos impresionan como debidas a la pequñísima cantidad de la droga que vá incluida en 0,1 ml de suero del voluntario, que es la cantidad de éste que empleamos en las pruebas.

Hemos empleado este test de Lewifth con las siguientes drogas: aspirina; cuyos resultados han sido los más alentadores, ya que el test de Kennedy empleado para su diagnóstico, había sido negativo en todos los casos. Tetraciclina: con éste antibiótico hemos testado tan solo un caso, y su resultado, ha sido negativo, por lo que no podemos establecer una opinión sobre el mismo. Butazolidina: hemos testado con él 5 casos, dándonos resultados positivos en 4 de ellos. Penicilina: hemos testado a título de prueba, dos casos con este antibiótico, y, sus resultados, han sido, en ambos, positivos. Rifampicina: hemos testado 4 casos con este antibiótico, en los que el test de Kennedy había dado negativo. De ellos, encontramos 3 posibilidades, lo que dá una frecuencia muy buena. De los 4 casos testado con eritromicina, han dado un resultado positivo en 3 de ellos, pero, 2 de estos, no evocaban en sus antecedentes reacciones a la misma, siendo el PK igualmente positivo y el TTL era positivo en 2 de ellos.

Empleando la técnica de Martínez-Navas hemos encontrado tan solo 2 positividades, lo que la sitúa por debajo del valor de las pruebas cutáneas, por lo que no es una prueba que nos pueda servir de forma rutinaria, aparte del inconveniente que representa el em--

plear un animal por cada droga a testar. No quiere decir esto que en ciertos casos como nos ha ocurrido con una enferma convaleciente de una hepatitis virásica, en la cual nos dió positivo el antígeno Australia, por lo cual no se podía hacer PK, habiéndonos dado en ésta enferma uno de los casos positivos, por lo que no descartamos de finitivamente esta prueba.

La comparación de los resultados obtenidos por pruebas cutáneas y TTL, habiendo empleado ambos tipos de pruebas de forma independiente y sin conocer al hacer una, el resultado de la otra, por lo que muchas veces no hemos coincidido al testar el mismo tipo de droga en ambos. El resultado podemos sintetizarlo diciendo que de 240 pruebas de fármacos en lo que hemos coincidido al testarlos, tan solo en 145 ha habido correlación entre las pruebas cutáneas y el TTL, no habiendo existido esta en las 95 restantes, aunque hay que poner de manifiesto que en 5 de estos enfermos en que no coincidía el TTL y las pruebas cutáneas, el primero ha sido definitivo, ya que la positividad de estas últimas implicaba a 14 de los 16 fármacos, que en su gran mayoría, ~~no~~ aparecían como sensibilizante en la historia clínica.

Continuación 14 : Clínica General detallada por aparatos y sistemas. Frecuencia de síntomas.

<u>Síntomas cutáneos</u>		Tenesmo.....	2
Prurito.....	88	Hematuria.....	<u>1</u>
Rubor.....	47	TOTAL.....	4
Palidez.....	4	<u>Síntomas circulatorios</u>	
Máculas.....	52	Palpitaciones....	9
Pápulas.....	54	Bradicardias.....	3
Vesículas.....	9	Taquicardia.....	3
Calor.....	14	Hipotensión.....	<u>22</u>
Cianosis.....	13	TOTAL.....	37
Dolores.....	3	<u>Síntomas neurovegetativos</u>	
Eczema.....	4	Palidez.....	2
Urticaria.....	<u>57</u>	Hipertermia.....	15
TOTAL.....	345	Hipotermia.....	10
<u>Síntomas respiratorios</u>		Sudoración.....	11
Tos.....	4	Sequedad.....	3
Disnea.....	4	Asialia.....	4
Broncospasmo.....	19	Sialorrea.....	2
Laringoespasmo...	17	Shock.....	60
Estornudos.....	<u>3</u>	Vértigo.....	19
TOTAL.....	47	Cefaleas.....	23
<u>Síntomas digestivos</u>		Acufenos.....	8
Vómitos.....	32	Convulsión.....	5
Gastralgia.....	9	Parestesias.....	11
Cólico intestinal	3	Temblor.....	8
Diarrea mucosa...	<u>16</u>	Afagia.....	<u>2</u>
TOTAL.....	60	TOTAL.....	183
<u>Síntomas Urinarios</u>			
Anuria.....	1		

Cuadro nº 17 .- Polisintomatología

1 solo aparato ó sistema

	<u>Número</u>	<u>Porcentaje</u>
Piel.	70	28,—
Respiratorio.	3	1,20
Urinario.	1	0,40
Digestivo	6	2,40
Circulatorio.	1	0,40
Neurovegetativo	25	10,—

2 aparatos ó sistemas

Piel más respiratorio . .	8	3,20
Piel más digestivo. . . .	9	3,60
Piel más urinario	1	0,40
Piel más circulatorio . .	2	0,80
Piel más neurovegetativo.	45	18,—
respiratorio más circulatorio	2	0,80
Respiratorio más neurogetativo	3	1,20
Digestivo más circulatorio	1	0,40
Digestivo más neurovegetativo	4	1,60
Circulatorio más neurogetativo	4	1,60

3 Aparatos ó sistemas

Piel más respiratorio y Neurove getativo.	9	3,60
Piel más digestivo y circulato- rio	2	0,80
Piel más digestivo y neurovege- tativo.	13	5,20
Piel más circulatorio y neurove getativo.	10	4,—
Respiratorio más digestivo y — urinario.	1	0,40

continuación del cuadro nº 17.

<u>4 Aparatos o sistemas o más</u>	<u>Número</u>	<u>Porcentaje</u>
Respiratorio más digestivo más circulatorio y neurovegetativo	1	0,40
Piel más digestivo más urinario más circulatorio más neurovegetativo	2	0,80
Piel más digestivo más circulatorio y neurovegetativo.	7	2,80
Piel más respiratorio más circula- torio y neurovegetativo.	2	0,80
Por prueba intradérmica testada. .	<u>18</u>	7,20
TOTAL.	250.	

Cuadro nº 16 : Antecedentes familiares alérgicos

	<u>Número</u>	<u>Porcentaje</u>
Con antecedentes familiares	80	32,—
1 familiar.	58	23,20
2 familiares.	18	7,20
más de 2 familiares	4	1,60
Sin antecedentes familiares	170	68,—

Cuadro n^o 18 .- Drogas implicadas en la alergia de nuestra experiencia.

<u>Antibiótico</u>	<u>n^o de reacciones</u>
Penicilina	75
Estreptomina	27
Pirazolonas	40
Ampicilina	1
Cloranfenicol	11
Procaína	10
Sulfamida	7
Grupo para-amino	2
Suero heterólogo	2
Tetraciclina	6
Vitamina B	10
Amonio cuaternario	1
Anestésicos locales	3
Iodo	2
Eritromicina	1
Calcio	3
Aspirina	15
Corticoides	2

Cuadro nº19 : Cuadros clínicos producidos con más frecuencia por las distintas drogas.

Drogas	Dermatitis vesiculara exfoliativa	Asma	Síntomas digestivos.	Shock	Púrpura	Urticaria. Edema de Quinke	Exantema fijo	Parestesias y exantemas menores.	Fotosensibilización	Dermatitis de contacto.
Penicilina	4	5	4	28	-	26	-	7	-	-
Ampicilina	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Cefalotina	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Estreptomina	-	1	3	13	-	12	-	4	-	-
Cloranfenicol	-	-	4	1	1	2	-	2	-	-
Tetraciclina	3	2	-	3	1	5	-	5	-	-
Eritromicina	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Iodo	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Anestésicos locales	-	-	1	1	-	3	-	-	-	-
Pirazolonas	-	1	6	2	-	21	-	13	1	-
Vitamina B	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Amonio cuaternario.	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Sulfamida	-	1	-	1	-	3	-	3	-	1
Calcio	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1

C O N C L U S I O N E S

CONCLUSIONES

En el presente trabajo hemos hecho una revisión de uno de los problemas más acuciantes que actualmente presenta la práctica de la medicina; concretándonos al estudio de la alèrgia a drogas. -

Hemos revisado 250 historias de nuestro servicio de alèrgia de la Càtedra de Patologia General y Propedeùtica Clínica Prof. Dr. D. Josè Cruz Auñón. La elecciónd de èstas historias ha sido puramente al azar de entre las 8.000 conque cuenta dicho servicio.

Prestamos especial atenciónd en el presente trabajo al estudio diagnòstico de las reacciones alèrgicas a los fàrmacos, empleando para ello pruebas cutàneas (PK, Puntura, Escarificaciónd, e Intra-dermoreacciónd), PK inverso ò Test de Kenedy, Test de Lewith, y -- Prueba de Transmisiónd Pasiva a animales (conejos) por la tècnica de Nava y Hernandez y Test de Transformaciónd Linfoblàstica.

La revisiónd de las historias comprende: edad, sexo, ambiente socio-econòmico-cultural, antecedentes personales, antecedentes familiares, clínica general presentada, polisintomatologia, clínica en relaciónd con la droga.

Obteniendo las siguientes conclusiones: se puede producir reacciónd alèrgica a drogas a cualquier edad siendo mäs frecuente en la edad media de la vida (30 a 50 años).

Existe un predominio en el sexo femenino (65%).

El nivel socio-econòmico-cultural mäs afectado es el tipo medio.

Encontramos mayoría de pacientes con antecedentes personales alèrgicos (68,4%).

En los antecedentes familiares encontramos un porcentaje -- significativo (32%) de enfermos que cuentan entre sus familiares -- con enfermedades alèrgicas.

Respecto a la Clínica general presentada, encontramos que la piel es el òrgano de choque mäs frecuente, seguido por el Sistema Neurovegetativo estando a la cabeza dentro de èste el shock sien

do el aparato urinario el que menos síntomas presenta. Llama la atención el gran número de polisintomatología que existe en estos enfermos.

En cuanto a la clínica presentada en relación con la droga encontramos a la Penicilina como el antibiótico más veces implicado en las reacciones alérgicas, siguiéndole las Pirazolonas y la Estreptomicina. Nos ha llamado la atención el gran número de reacciones que produce la vitamina B. Respecto a los cuadros producidos con más frecuencia encontramos al shock unido a la Penicilina y en segundo lugar la urticaria y edema de Quincke.

De los 250 enfermos han sido realizadas pruebas cutáneas en 236 con el resultado ya conocido anteriormente de gran cantidad de falsos positivos.

La comparación de éstas con el T T L, nos lleva a la conclusión de que ésta última prueba sin ser de una certeza absoluta es la que actualmente de todas las realizadas por nosotros ofrece mayores garantías, pero con el inconveniente de su delicada ejecución y lo elevado de su costo.

Respecto a las otras pruebas empleadas por nosotros, tenemos que decir que aceptando el Test de Lewifth, las demás no dan resultados fiables y por supuesto con peores resultados que las pruebas cutáneas, ya que el Test de Kenedy da un porcentaje de el 27,5% de positividad.

El Test de Lewifth da un resultado aceptable pero tiene el inconveniente de que hay que emplear voluntarios, lo cual no es fácil teniendo en cuenta el gran número de fármacos que actualmente pueden ser testados, no obstante para ciertos casos especiales puede ser de gran utilidad.

Empleando la técnica de Nava y Hernandez los resultados han sido decepcionante, pero no prescindimos totalmente de ella ya que queda reservada para aquellos casos en que el peligro de contagio,

al testar con suero del enfermo por pruebas cutáneas nos lo excluyan para practicarlas.

I C O N O G R A F I A



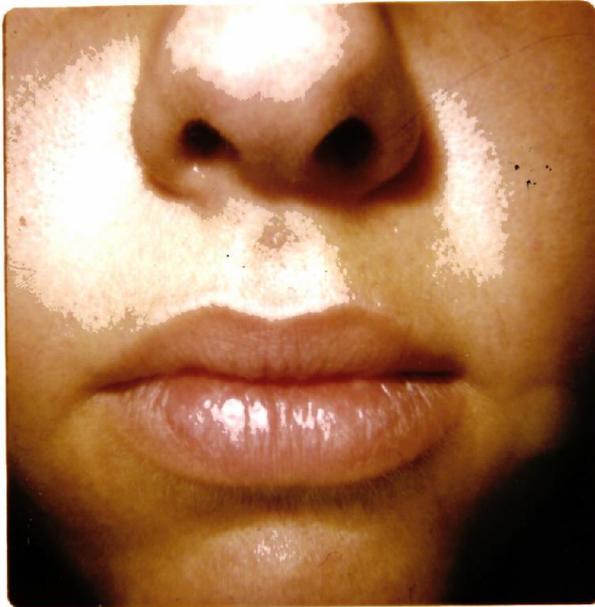
Reaccion petequial a la novocaina



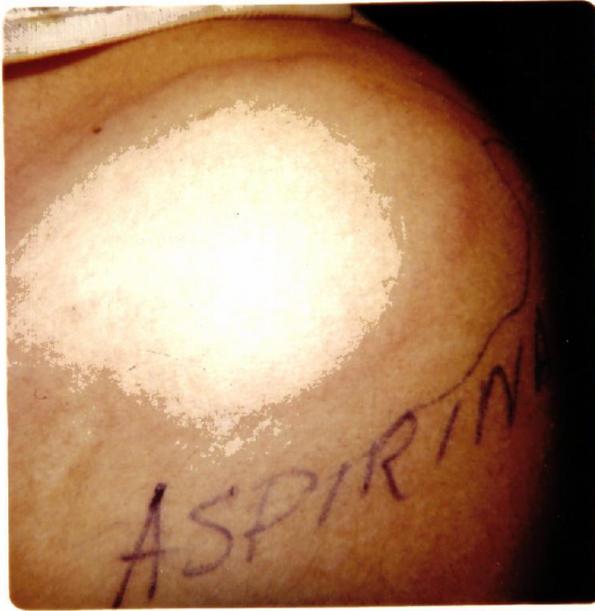
Edema alergico



Eczema de contacto por estreptomicina



Rinoconjuntivitis por lentilla



Reacción a la aspirina



Reacción a la sulfamida de depósito



Reacción a sulfamidas por via oral



Reacciones a la sulfamida



Reacción alérgica a la sulfamida



Reacción tóxica a desodorante



Reacción a grupo PARA



Púrpura por cloranfenicol



PK positivo a penicilina



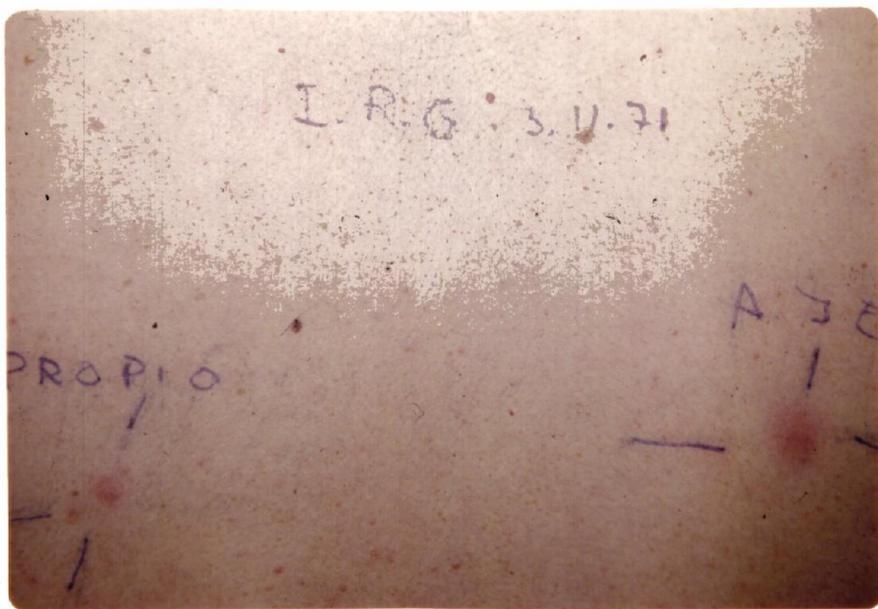
Prueba de escarificación



Edema de Quincke



Sensibilidad al cromo



Prueba de Kenedy



PK positivo a varios antibioticos



PK escasa positividad



Intradermorreacción



Reac. de Nava Hdez -conejo inyectado-

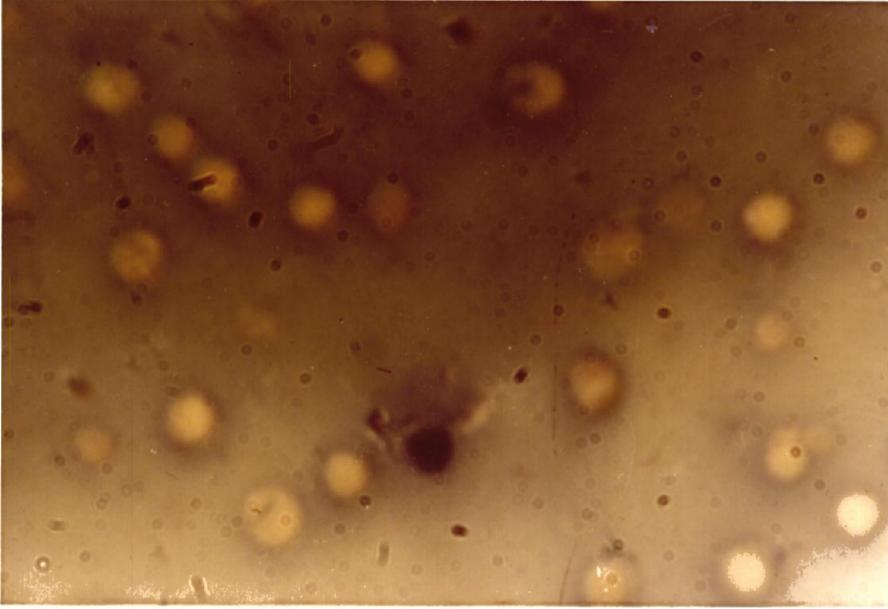


Positivo

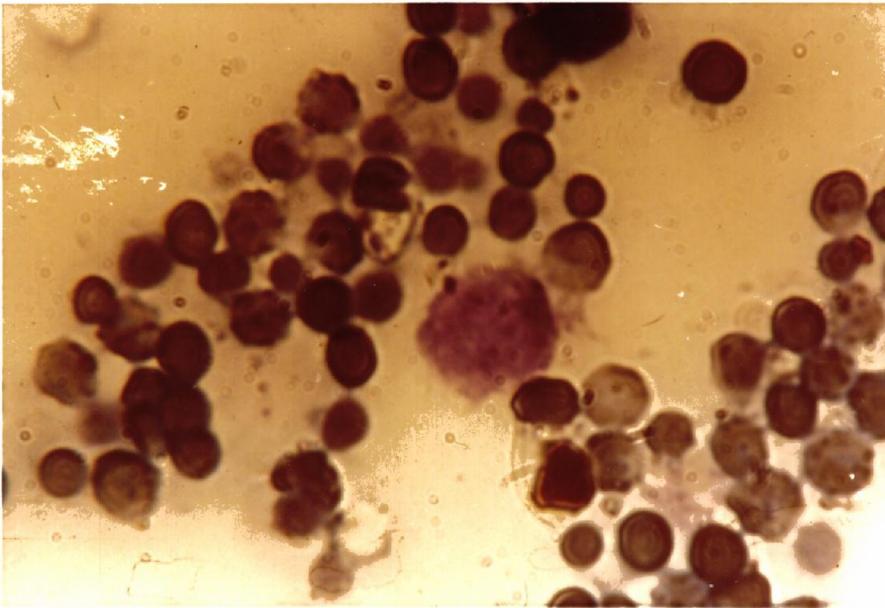
Reac. de Nava Hdez.



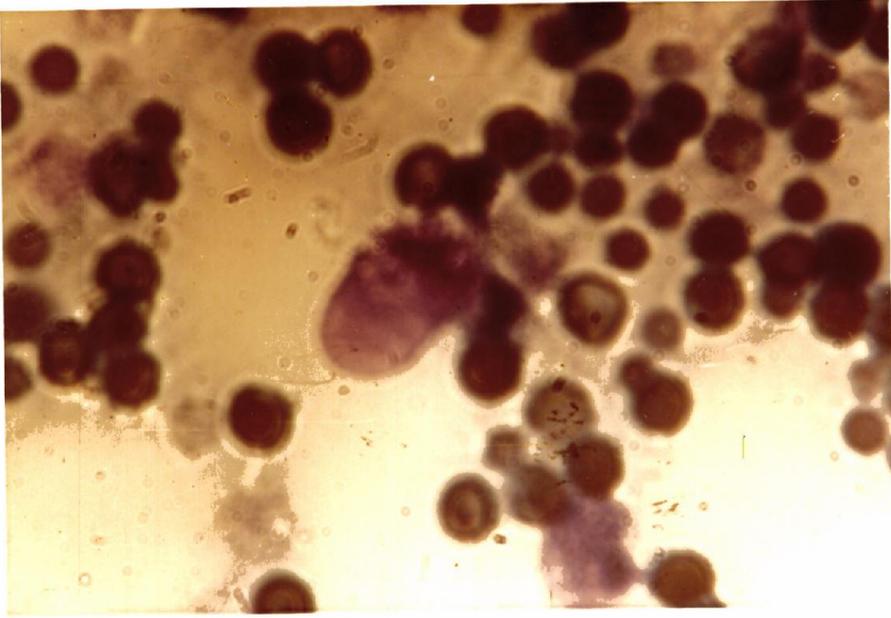
Negativo



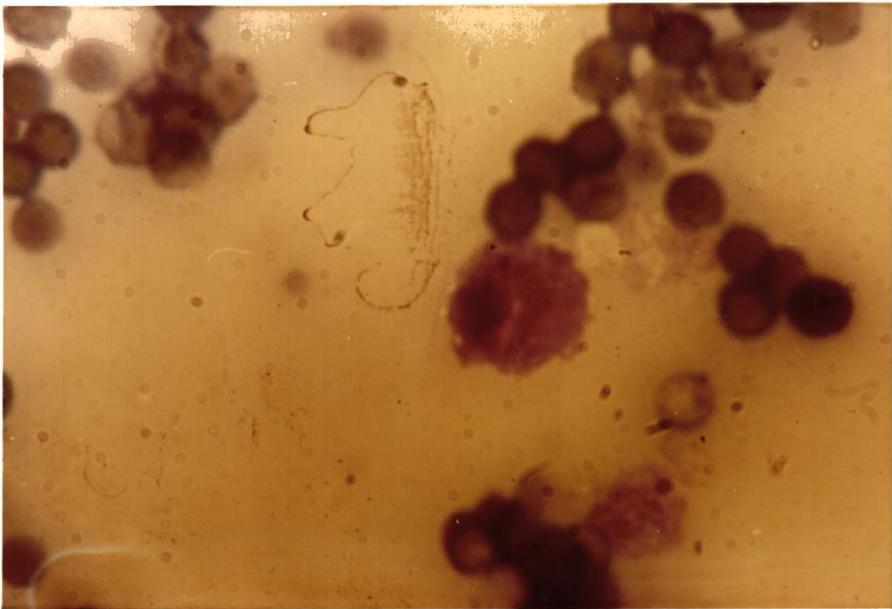
Linfocitos muertos sin núcleo



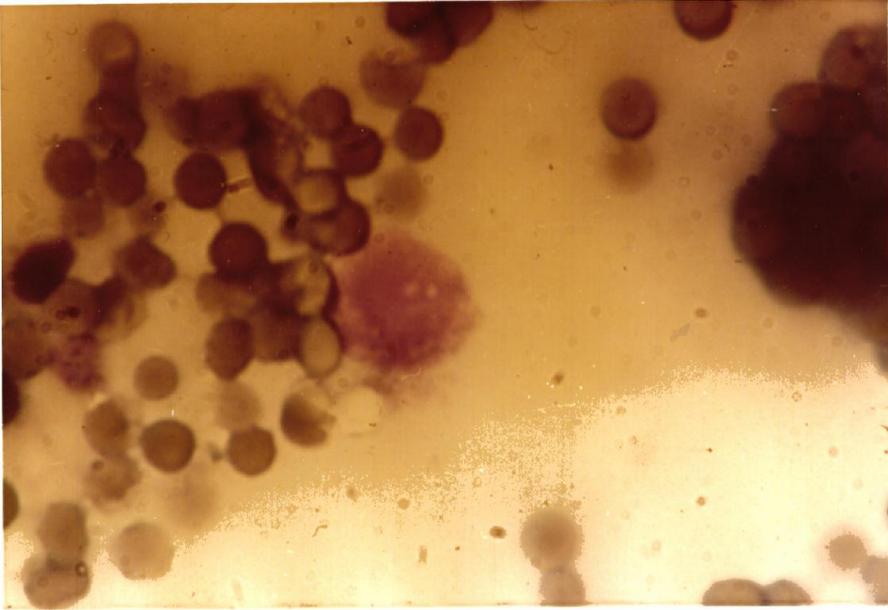
Linfocito transformado



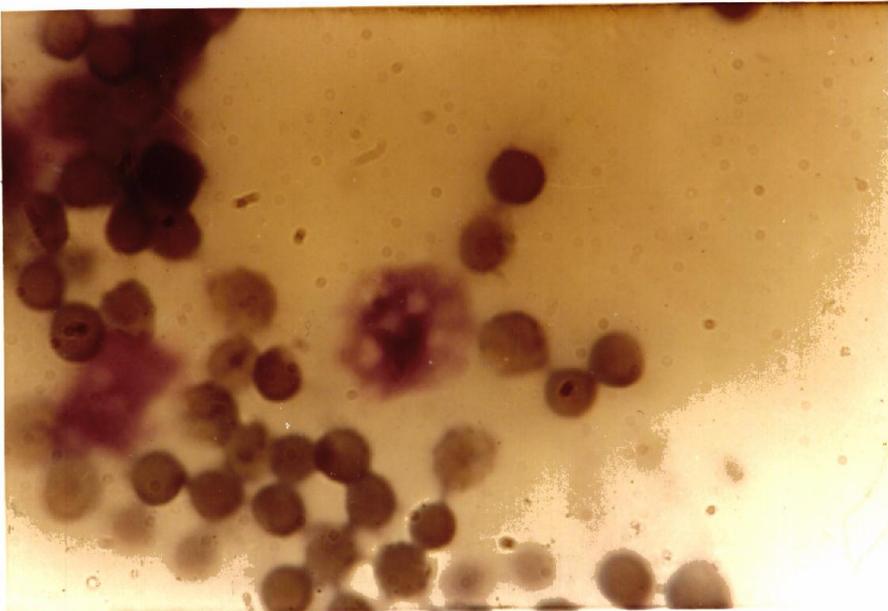
Celula blástica



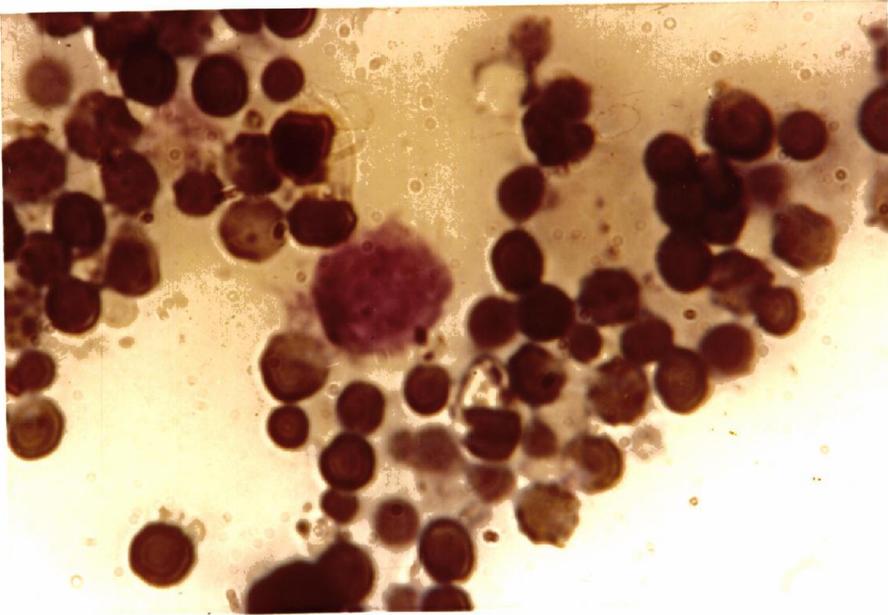
Célula blástica : núcleo excéntrico



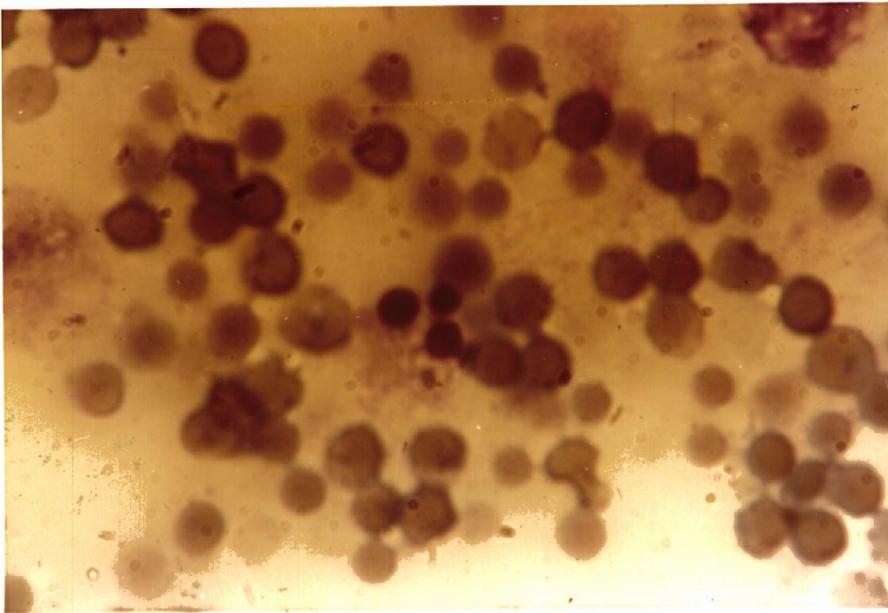
Dos nucleolos en linfoblasto



Dos linfoblastos con nucleolos



Los cuatro tipos de linfocitos
en cultivo



En el centro, tres linfocitos T

B I B L I O G R A F I A

B I B L I O G R A F I A

- (1) WILENSKY A.D.(1946):"Fatal delayed anaphylactic shock after - penicillin" J.A.M.A. 131:1384.
- (2) McDONALD, M. G. & MACKAY, B. R. "Adverse drug reactions" J.A.M.A. 190: 1071
- (3) ROSENTHAL, A.:"Follow-up study of fatal penicillin reactions". Special report. J.A.M.A. 167:1118.
- (4) PORTIER, P.,RICHET,Ch.:"Sur l'action anaphylactique de quel -- ques poisons."C.R. Soc. Med. Biol., 54:170
- (5) ARTHUS, M.M.:"Inyecciones repetidas de suero de caballo en el conejo " Compt. Rend. Biol.
- (6) KUENS, W. H., LAWRENCE,H. S. y PAPPERHEYMER, A. M.:"Immunoche-- micalproperties of antitoxin in normal and alergic individual hyperimmunized with diphteria toxoid" Fed. Proc; 10:413
- (7) GELL P.G.H. y COOMBS R.R.A."Clinica inmunologica" pag 304. -- Salvat Ed.
- (8) GERVAIS P."Reaction allergiques and substances chimiques de -- composition define" Phisiopatologie,Clinique,Diagnostique.Ma-- sson et Cie. Ed. Paris. 1968 pag.188
- (9) GOLDBERG B. y GREEN H."The citotoxic action of immune gamma- globulin and complement on krebs ascites tumor cells".J.Exp. -- Med. 19:244
- (10) Citado por GELL y COOMBS pag 452.
- (11) RICH A.R."The role of hipersensitivity in periarteritis nodo-- sa" Bull.Johns. Hopkins. Hosp. 71:123
- (12) EVANS , D.A. y CLARKE,C.A.:"Pharmacogenetics".Brit. Med.17:234
- (13) BACHMAN,F. MARTI,H.R. "Hemoglobins Zurich".Blood. 20:272
- (14) FRICK,P.G. HITZIG,W.H. y BETKE,K."Hemoglobin Zurich"Blood.20:261
- (15) RIGAS,R.A. y KOLER,R.D."Disease as a resultat of the abnormal properties of Hemoglobin H.The benefit of splenectomy" J.Hemat 18:1,1961

- (16) HUGS, H. B. "On the metabolic fate of osiniazid J. Pharmacole
Exp. Therap. 109:444
- (17) FORBAT, A. ; LEHMAN, H., y SYLK, E.: "Prolonged apnea following
injection of succinildicholyns". Lancet-2 : 1067.
- (18) BOUINE, J. G.; COLLIER, H. O.; y SOMMERS, G. F.: "Succinylcho-
line" Lancet-1: 1225
- (19) KIRKMAN, H.N.: " Characteristics of glucose 6- phosphate dehi-
drogenase from normal and primaquine sensitive erythrocytes".
Nature, 184: 1291.
- (20) CHILDS, B.; SIMKHAM, W. ; BROWNE, E.A.KIMBRO, E.L. and TORBET,
J.V. " A genetic study of defect in glutathione metabolism of
the erythrocyte" Bull. Hokins Hosp. 102:21
- (21) ESCOBAR, M.A. HEILER, P. y TROBAUGH, F.E. "Complete erythrocyte glu-
cose 6-phosphate dehydrogenase deficiency" Arch. Inter. Med. 113
428.
- (22) ZINKHAN, W.H.; LENHARD, R.E. and CHILDS, B. "Bull Johns Hopkins
Hosp. 102-169
- (23) REISMAN, E.R.; ARBESMAN, C.R. and ROSE, N.R. : " Anaphylactoid
reaction following and intradermal test of tetanus antitoxin," Ann -
Intern. Med. 59-883
- (24) EHRENREIDI, J. and OLWISTEAD, E.F. "Malignant hypertension follo-
wing administration of cortisone in periarteritis nodosa," Arch.
Path. X 52-145
- (25) PEREZ TAMA Y.R. "Lesiones vasculares en la hipersensibilidad. A-
lergia clinica." México. L?); 1958
- (26) RICH, A.R. "The role of hipersensitivity in the pathogenesis of
rheumatic fever and periarteritis nodosa." Proc. Inst. Med. 15-
270.
- (27) GELFAND, M.L. ARONOLF, S. "Periarteritis nodosa: possible rela-
tion to the increased usage of the sulfonamides." Ann Intern. --
Med. 30-919

- (28) SURDAKOWSKY, A.Z. "Periarteritis nodosa due to penicillin" New-York J. Med. 54-388
- (29) SYMMERS, W.: "The occurrence of angeitis and others generalized diseases of conective tissue as a consequence od administration of drugs" Proc. Roy. Soc. Med. 55-20
- (30) CASSER, L. "Anaphylactoyd purpura following penicillin therapy" J. Med. Soc. New Jersey. 53-133
- (31) JIMENEZ DIAZ, C.: "Clinica y patologia de la sensibilidad a drog^{as}." En Allergology. Brown E.A. Perganion Press. Londres. Rev. Clin. Esp. 85-324
- (32) WALSH, J.R. y ZIMMERMAN, H.M.: "Demonstration of L.E. phenomenon in patients with penicillin hypersensitivity." Blood. 8-65
- (33) HONLI, J. y PASSARELLI, N.: "Reumatismo per hipersensibilidade a penicilina: apresentaçao de 6 casos." Arch. Brasil. Med. 46-109
- (34) BERNARD, J.; DAUSSET, J.; MAGIS, C. : " Los Cytopenies Medica^{menteuses}" Masson ed. Paris. 1965
- (35) ASTER, R.H.; COOPER, H.F.; SINGER, D.I.: " Simplified comple-ment fixatiòn test or the detection o platelet antiboides im human serum" J. Lab. Clin. Med. 63-161.
- (36) SHULMAN, M.R.; RALL, J. E.: " Mechanism of blood cell destruc-tion in individuals sensitized to foreig antigens" Trans. Ass. Amer. Phyncns. 76-72
- (37) GAUL, L.E. "Fixed drug eruption from chlordiazepoxide." Arch. - Demat. 83-100
- (38) ARRIGHI, F.: "Purpura buloux et necrotique provoquès par l'as-pirine." Bull. Soc. Franc. Dermat. et Syphil. 4-449
- (39) STEUBBERG, C.L. ; BOHRD, M. G. y ROODENBURG, A. I. : "Agranu-locytosis following phenilbutazone (Butazolidin) therapy." J.A. M.A. 152-33

- (40) ATWELL, R.J. y PRIOR, J.A. : "Allergic pneumonitis during chemotherapy for tuberculosis. Report of two cases to P.A.S." Ann Intern. Med. 42:190
- (41) CHANG, S.Y. "A case of penicillin anaphylactic shock with leukemoid reaction" Clin. M. J.; 75:241
- (42) CARNIG, P. y HEDRICK, E. "Plasmocytosis in serum sickness from tetanus antitoxin. Report of a case" Amer. J. Clin. Path. 24:802
- (43) FRANCESCHINI, G. y MANCINI, L. "Shock allergico con crisi steno-cardiche dopo cutireazioni in un soggetto ipersensibile alla penicillina." Folia Allergol. 4:334
- (44) NITTI BOVET DE PIERRE. "Revue en Immunologie": 3:376
- (45) MAYER; R. L.: "Progress in Allergy". Vol. IV
- (46) CORTES, F.M. y HERNANDEZ, N.U.: "Nuevo método para diagnosticar la alergia a penicilina". Gac. Med. Mex. 93:225
- (47) CONDE HERNANDEZ, J. "Patologia General de la Alergia. Curso Monografico del Doctorado. Catedra de Patologia General y Prope-deùtica. Sevilla. Marzo 1973 (en prensa)
- (48) HALPERN, B., KY, N.T., AMACHE, N., LAGRUE, G. y HAZARD, J.: "Diagnostic de l'allergie medicamenteuse in vitro par l'utilisation du test de transformation lymphoblastique (TTL)". Press. Med. 75:461
- (49) COLETTE MARIE LARPENT. "L'interes du test de transformation lymphoblastique (TTL) pour la tymidine marquè dans le diagnostic de l'allergie medicamenteuse" Tesis Doctoral. Clermont Ferrand. 1972.
- (50) BROCHIER, J.M. "Le test de transformation lymphoblastique (TTL) par le cultivate mixte de lymphocytes" Tesis Doctoral. Lyon 1971.
- (51) HALPERN, B., KY, N.T., y AMACHE, N.: "Diagnostic of drug allergy in vitro with the lymphocyte transformation test". J. Allergy. — 40:168.
- (52) BROWN, E.A. "Problems of drug allergy": J. Amer. Med. Ass. 157:814
- (53) BRUNN, E.: "Allergie medicamenteuse chez les malades souffrant de maladies allergiques à réaction immèdiate". Acta. Allerg. 19:244.