



PLUTARCO NARANJO

ÁREA HISTÓRICA
DEL CENTRO DE INFORMACIÓN INTEGRAL

ALERGIA MEDICAMENTOSA E INMUNOGLOBULINAS

Las drogas y medicamentos, al mismo tiempo que constituyen maravillosos agentes de alivio y curación de muchas enfermedades, pueden convertirse, en ciertas circunstancias, en peligrosos factores de alteración de la salud y aun de muerte de los individuos.

La mayoría de las drogas provocan, en los pacientes, reacciones indeseables, que van desde el simple malestar o una pequeña inflamación local, hasta el shock y la muerte.

Aunque se exagera al catalogar como reacciones "alérgicas" muchos de estos fenómenos indeseables, pues varios de ellos corresponden a alteraciones de tipo tóxico¹, idiosincrasia de origen genético, efectos colaterales, etc., la alergia medicamentosa constituye, en la actualidad, un problema de especial importancia.

MacDonald y MacKay^{2,3} (Tabla I), en una investigación efectuada entre pacientes hospitalizados, encuentran que hasta un 40% de las reacciones indeseables producidas por las drogas, pueden corresponder a reacciones de tipo alérgico.

TABLA I

REACCIONES INDESEABLES POR DROGAS EN PACIENTES ATENDIDOS EN HOSPITALES

(MacDonald y MacKay, JAMA 190: 1.071, 1964)

1. Efectos de tipo tóxico (idiosincrasia e intoxicación)	25%
2. Efectos colaterales.....	26%
3. Reacciones consideradas como alérgicas.....	40%
4. Otras reacciones.....	9%

El inucitado aumento del número de drogas que se ha operado durante los últimos 20 ó 30 años, la introducción

en el organismo de estas sustancias de tan distintas y extrañas estructuras químicas, la administración por vía parenteral de varias de ellas, han convertido al hombre en una especie biológica sujeta a activa sensibilización alérgica.

La repetida administración, con fines terapéuticos, de una droga equivale, precisamente, a lo que se hace con los animales de laboratorio a los cuales se les somete, en forma deliberada, a una o más dosis preparantes y una desencadenante. De esta manera, la alergia medicamentosa, resulta un vasto campo de alergia experimental en la especie humana.

En la investigación de laboratorio se ha considerado, hasta hoy, al cobayo como al prototipo del animal anafilácticamente reactivo. En efecto, basta la inyección de 1 mg de ovoalbúmina, como dosis desencadenante, para que pueda producirse el shock anafiláctico mortal. Pero he aquí que Augustin³ ha encontrado que en el hombre, una dosis tan pequeña como 0,01 a 0,001 mg de alérgeno puro de polen de gramínea, puede provocar un shock anafiláctico mortal, en el paciente alérgico a dichos pólenes. Algo semejante también se ha encontrado en algunos casos fatales de alergia a la penicilina^{4, 5}.

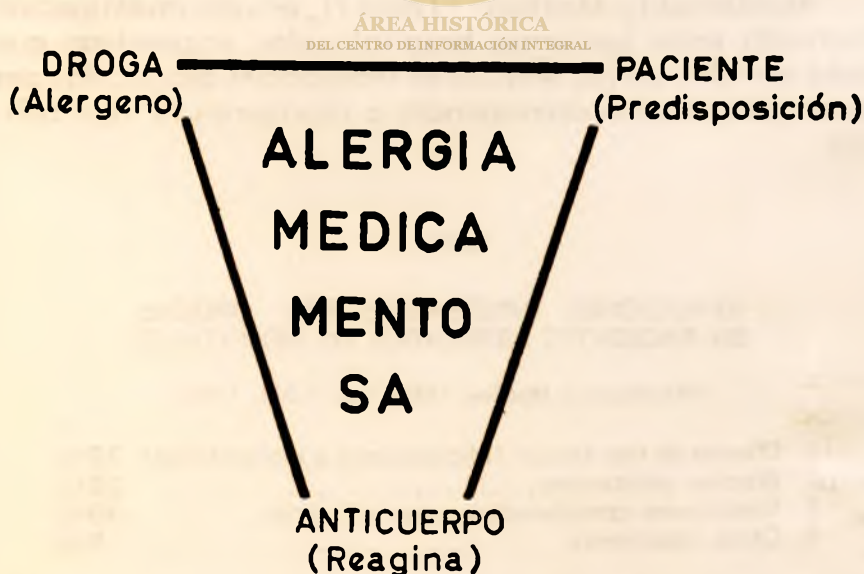


Fig. 1. Correlación entre los factores fundamentales de la alergia medicamentosa.

En la alergia medicamentosa deben ser considerados, por lo menos, tres factores (fig. 1): 1) **la droga**, 2) **el paciente** y 3) **el tipo de anticuerpo** sintetizado bajo el estímulo de la droga.

I. LA DROGA COMO ALERGENO

¿Cuándo y en qué circunstancias una droga actúa como alérgeno? Thommen⁴, hace muchos años, formuló ciertos postulados sobre los pólenes como alérgenos. Aunque estamos todavía muy lejos de conocer todo lo relacionado con las condiciones que deben cumplirse para que se produzca la alergia medicamentosa, aquello que se sabe ya puede resumirse, por lo menos, en los postulados que se presentan en la Tabla II.

TABLA II
LA ALERGIA MEDICAMENTOSA
DEPENDE DE:

1. Frecuencia del uso terapéutico de la droga.
2. Vía de administración: más frecuente, por vía parenteral.
3. Capacidad alérgica de la droga.
4. Naturaleza atópica de los individuos.

AREA HISTÓRICA
DEL CENTRO DE INFORMACIÓN INTEGRAL

A) Frecuencia del uso terapéutico

Entre las drogas de mayor consumo, en el mundo, aunque hay ciertas diferencias entre los distintos países, están: 1, los antibióticos; los antiparasitarios y los quimioterapéuticos; 2, los analgésicos, inclusive la codeína; 3, las drogas psicotrópicas; 4, los barbitúricos.

Las drogas que han ocasionado el mayor número de reacciones alérgicas están, precisamente, entre los cuatro grupos antes mencionados^{1, 7-8}. Muller⁹, en un estudio sobre 740 pacientes atópicos, encontró que entre las 23 drogas responsables de tales reacciones, tres tipos de ellas: las penicilinas, las sulfamidas y el ácido acetilsalicílico (Aspirina), habían producido el 90% de los casos de alergia medicamentosa, mientras el otro 10% correspondía a 20 drogas, de menor consumo.

B) Vía de administración

Tratándose de sustancias fácilmente absorbibles, como son la mayoría de las drogas, probablemente influye poco la vía de administración: oral o parenteral, en el proceso de sensibilización; no así, en la administración de la dosis que resulta desencadenante, en cuyo caso, la vía parenteral da lugar a reacciones más intensas y violentas. Este cuadro ha sido particularmente observado con la penicilina. En los casos de shock mortal, las drogas han sido, casi sin excepción, administradas por vía parenteral.

C) Capacidad alergénica de las drogas

No toda droga tiene la misma capacidad alergénica. Las tetraciclinas y el cloranfenicol se han utilizado con una frecuencia cercana a la de la penicilina, sin embargo, las reacciones alérgicas producidas por estos antibióticos son entre 30 a 50 veces menos frecuentes^{9,10}, cosa que revelaría que unas drogas son más alergénicas que otras.

DROGAS ALERGIZANTES

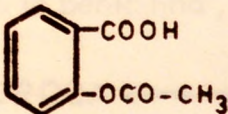

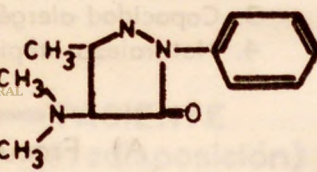
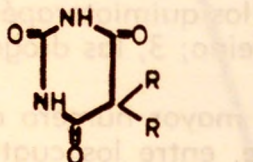
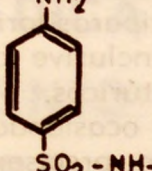
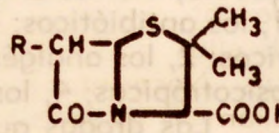
 <p>Ac. ACETILSALICILICO Aspirina</p>	 <p>ACETOFENETIDINA Fenacetina</p>	 <p>AMINOPIRINA Piramidón</p>
 <p>BARBITURICOS</p>	 <p>SULFAMIDAS</p>	 <p>PENICILINAS</p>

Fig. 2. Estructura química y drogas alergizantes. Estructura molecular de las drogas que más frecuentemente producen reacciones alérgicas. La estructura básica de los seis tipos es común a todo un grupo de sustancias entre las cuales pueden producirse reacciones cruzadas. Puede observarse que las varias estructuras químicas moleculares siendo de alta capacidad alergénica, difieren químicamente entre sí.

¿De qué depende el poder alergizante de una droga? Con mucha probabilidad dicho poder debe estar vinculado a la estructura química y propiedades físico-químicas de la molécula. Si se examina la estructura de las drogas que más frecuentemente producen reacciones alérgicas (fig. 2) se encuentra, que aunque tienen en común estar constituidas por uno o más anillos cíclicos y cadenas laterales, la estructura química íntima de cada molécula difiere apreciablemente: unos son anillos homocíclicos, otros, heterocíclicos; las cadenas laterales son distintas, etc. Aunque por hoy no se pueden establecer todavía cuáles son todas las condiciones de estructura química que debe reunir una molécula para actuar alergénicamente, han podido establecerse ya algunas generalizaciones, que se presentan en la Tabla III.

TABLA III
LA CAPACIDAD ALERGENICA DE UNA DROGA
DEPENDE DE:

1. Estructura química apropiada para ligarse a proteínas.
2. La ligadura debe ser firme (de preferencia de tipo covalente).
3. El alérgeno puede no ser la droga en sí, sino uno de sus metabolitos.
4. La droga debe ser susceptible de degradación catabólica.
5. La droga debe contener dos o más determinantes antigénicos.
6. La alergenicidad de una determinada estructura química depende, además, de condiciones genéticas individuales.

1. **Combinación con proteínas.** Las drogas que no son de naturaleza proteica, lo cual es aplicable a la mayoría de ellas, no son por sí mismas y en forma directa, alergénicas. Necesitan, previamente, ligarse a una proteína. Si se examina el problema desde el punto de vista antigénico, resulta explicable esta condición. Efectivamente, la mayoría de drogas, sean cíclicas o de cadena abierta, están constituidas por pequeñas moléculas que tienen entre 300 y 500 de peso molecular y están desprovistas de poder antigénico. Pero pueden actuar como **haptenos**, es decir, ligarse a una proteína, proveyéndola, además, de **determinantes antigénicos**. Mecanismo gracias al cual se produce, en el organismo huésped, anticuerpos selectivos contra una droga.

2. **Ligadura firme.** La "ligadura" de las drogas con las proteínas plasmáticas y tisulares, es un fenómeno común y corriente; pero el grado de ligadura varía según las drogas. Puede ir desde un simple fenómeno de adsorción, reversible según la concentración de la droga o de unión por fuerzas de Vander Vaal o atracción iónica, hasta uniones de tipo hidrogénico o la combinación irreversible de tipo covalente. Mientras más firme, más estable, es esta combinación de la droga con la proteína, mayor es la posibilidad de que actúe alérgicamente¹¹⁻¹⁵.

El caso de la penicilina es bastante bien conocido. Este antibiótico tiene dos alternativas para combinarse con las proteínas (fig. 3): a) a través de una unión disulfúrica, y b) a través de una unión peptídica. La segunda forma de ligadura es mucho más firme y es, precisamente, este complejo peniciloil-proteína, el más alérgico.

3. **El alérgeno puede ser un metabolito de la droga.** Aunque en muchos casos es la droga la que directamente se liga a la proteína, en otras, es uno de los metabolitos que

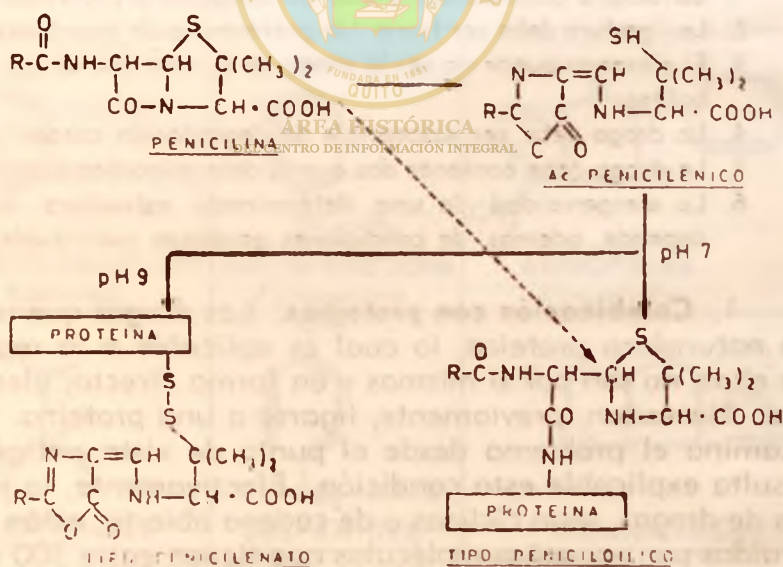


Fig. 3. **Complejos proteicos de penicilina que actúan como antígenos.** Metabólicamente la penicilina se transforma en ácido penicilénico y luego puede seguir cualquiera de los caminos de transformación química, convirtiéndose en un conjugado proteico del tipo **penicilinato** o en un conjugado del tipo **peniciloílico**. El segundo es más alérgico que el primero. [Basado en la figura de De Weck (16)].

resulta del proceso de transformación biológica de la droga, el que tiene la capacidad química de combinarse con la proteína, y actuar, entonces, como alérgeno. En este caso, después del correspondiente período de incubación, la reacción alérgica puede producirse por una reacción cruzada entre droga y anticuerpo antimetabólico o la droga, primero, debe transformarse metabólicamente y luego reaccionar con el anticuerpo específico.

De nuevo, el caso de la penicilina, es muy ilustrativo (fig. 3). Este antibiótico, antes de actuar como alérgeno, se transforma metabólicamente¹⁶. Dependiendo del pH del medio y de otros factores, se degrada metabólicamente. En medio neutro o ácido, se transforma en ácido penicilénico, el cual puede ligarse o conjugarse con proteínas gracias a una unión disulfúrica. En medio alcalino se liga a las proteínas, polipéptidos y aun simples aminoácidos. Además hay evidencias¹⁷ de que en medio alcalino se produce la unión peptídica con el grupo peniciloílico, sin necesidad de que la penicilina pase por la fase de ácido penicilénico. La mayoría de las drogas son metabolizadas por el organismo y los metabolitos resultantes, ya sea porque son capaces de una unión firme con las proteínas o ya también por otras razones químicas adicionales, pueden resultar alérgenos más efectivos que la misma droga original.

4. Degradación metabólica de la droga. No basta que una droga sea capaz de ligarse a las proteínas para que se convierta en un alérgeno, parece que es indispensable también que sea susceptible de degradación metabólica¹⁸.

No es conocido aun el mecanismo químico por el cual el antígeno estimula al sistema formador del anticuerpo. Pero de todos modos, la síntesis del anticuerpo requiere de sistemas enzimáticos que, en alguna forma, deben relacionarse químicamente con el antígeno. A juzgar por los trabajos de Maurer¹⁹, ²⁰ y otros²¹, si el organismo no posee sistemas enzimáticos capaces de metabolizar una determinada molécula, tampoco sería capaz de sintetizar un anticuerpo contra dicha molécula.

En la Tabla IV se presentan algunos ejemplos de moléculas antigénicas y no antigénicas. Gill y colaboradores²² y Zubay²³ han encontrado que los polímeros de aminoácidos dextrógiros, que no son metabolizados por el organismo, tampoco inducen la formación de anticuerpos en el conejo.

Maurer²¹ y otros^{24,25} han encontrado, asimismo, que los homopolímeros, ya sea de lisina o de ácido glutámico tampoco son antigénicos, en tanto que los heteropolímeros, cualquiera que sea la secuencia y la frecuencia de un aminoácido, en particular, son antigénicos, tal como sucede con las proteínas naturales que son heteropolímeros de alto peso molecular.

En el caso de las macromoléculas que también se mencionan en la Tabla IV, la celulosa que no es digerible para la especie humana tampoco es antigénica y el dextrán, según las investigaciones de Kabat²⁶, es más antigénico mientras mayor número de uniones 1:6 glucosídicos exista

TABLA IV

ESTRUCTURA QUIMICA Y ANTIGENICIDAD

Tipo de Substancia		Antigenicidad
Heteropolímeros levógiros	L-ala-L-lis-L-glut....	Sí
Heteropolímeros dextrógiros	D-glut-D-lis-D-ala....	No
Homopolímeros	1. L-lisina-L-lisina-L-lisina 2. D-lis-D-lis--D-lis.... 3. Glut-Glut-Glut....	No
Macromoléculas lineales	1. Celulosa 2. Dextrán (en proporción al número de uniones 1:6-alfa-glucosídicas) 3. Dextrán (a mayor peso molecular, mayor capacidad de fijación del complemento)	No Sí
Macromoléculas heterogéneas	Polisacáridos bacterianos	Sí

en una determinada variedad química de este polímero. Pudiera ser que dicha condición esté también ligada a una mayor susceptibilidad de ataque metabólico.

5. Número de determinantes antigénicos. El problema está recién en su fase inicial de estudio; sin embargo, en las drogas en que se ha investigado el asunto se ha encontrado ya que cuando una droga actúa antigénicamente, lo hace mediante dos o más determinantes antigénicos²⁷⁻³⁰.

A individuos sensibilizados se puede administrar uno o más haptenos homólogos univalentes, es decir, moléculas que actúan a través de un solo determinante antigénico; tales haptenos se unen al anticuerpo, sin provocar la reacción alérgica y lo bloquean de modo que si posteriormente ingresa el verdadero alérgeno (bi o polivalente), tampoco se produce la reacción alérgica, pero aún pueden producirse ciertas reacciones de aglutinación.

En el caso de la penicilina, por ejemplo, las investigaciones de Parker y colaboradores³¹, en las que tales autores utilizaron, para inhibir la reacción alérgica cutánea en pacientes sensibilizados al antibiótico, haptenos univalentes como el peniciloilaminocaproato, el penicilenatomercu-ribenzoato, etc., demuestran que la penicilina tras metabolizarse es capaz de actuar por lo menos a través de tres determinantes antigénicos: a) el grupo peniciloílico, b) sobre todo, el determinante peniciloilisil, y c) el grupo penamaldato-penicilaldehído.

6. Condiciones genéticas individuales. El proceso de sensibilización alérgica a drogas, en la especie humana, usualmente es estudiado *a posteriori*. Recién cuando se produce la reacción alérgica o se efectúan, sistemáticamente, pruebas cutáneas, se descubre que el paciente "ha estado sensibilizado" y puede averiguarse algo acerca de los antecedentes. Por lo mismo, establecer cuántas drogas recibió cada paciente, con qué frecuencia, en qué dosis y en qué circunstancias antes de que sufra la reacción alérgica, es algo que está sujeto a muchos errores. Sin embargo en base a algunas estadísticas^{7,8,32-36} puede deducirse que la sensibilización a una determinada droga, es un proceso "individual".

La penicilina es un alérgeno mucho más potente que el cloranfenicol; no obstante, hay pacientes que habiendo recibido los dos antibióticos, se han sensibilizado no a la penicilina sino al cloranfenicol, algunos desarrollan sensibilización a varias drogas, mientras otros, a pesar de recibir también varios medicamentos sólo se sensibilizan a uno de ellos.

Con mucha probabilidad, uno o más factores genéticos determinan estas variaciones individuales y es sólo cuestión de tiempo, el descubrir y precisar tales factores.

En el campo experimental se ha avanzado ya un buen trecho en el esclarecimiento del problema genético³⁷⁻⁴⁰ y no hay razón para no suponer que algo semejante debe operar también en el hombre. Kantor y colaboradores³⁷, por ejemplo, han encontrado que una determinada población de cobayos, unos responden antigénicamente a la dinitrofenil-polilisina, mientras otros se comportan enteramente como no reactivos (fig. 4). Además, los que responden a la dinitrofenil-polilisina, responden también a otros copolímeros, como la dinitrofenil-glutamil-lisina y viceversa y aquellos que no responden a los copolímeros tampoco responden al derivado polilisínico. Sin embargo, unos y otros, es decir toda la población de cobayos, responden anafilácticamente a la ovoalbúmina. Es decir que uno o más determinantes antigénicos de una sustancia pueden ser activos sobre toda una población o sólo sobre ciertos individuos, de acuerdo a las características genéticas de esa población y de esos individuos. En el caso de los aminopolímeros derivados del dinitrofenil, Kantor y colaboradores³⁷, creen que la respuesta antigénica depende de la habilidad de los macrófagos para abrir el grupo lisil-peptídico, carácter que está genéticamente determinado.

Por otra parte, Maurer y Ben-Ephraim²⁴, encontraron en ratones suizos que los animales de sólo tres cepas (cepas A), obtenidas por autocruzamiento, respondían antigénicamente a un terpolímero constituido por $\text{glu}_{37}\text{lis}_{38}\text{ala}_5$ (fig. 5), en tanto que la totalidad de los ratones de otras 7 cepas (cepas B) respondieron negativamente. Sin embargo, cuando el contenido de alamina se elevó en el polímero, del 10 al 40%, todos los ratones de las diez cepas, respondieron antigénicamente. Los mencionados autores creen que, en

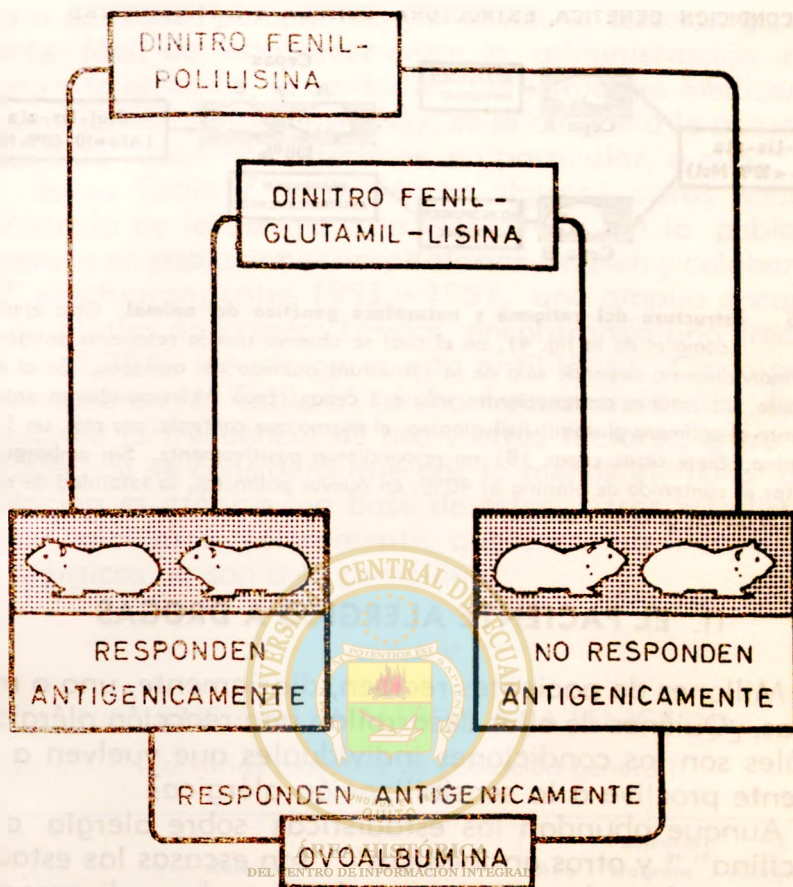


Fig. 4. **Estructura del antígeno y naturaleza genética del animal.** La sensibilización está determinada, entre otros factores, por la naturaleza genética del animal en relación con la estructura química del antígeno. La totalidad de cobayos es capaz de responder antígenicamente a la ovoalbúmina, en tanto que sólo ciertas razas responden a la dinitrofenil-polilisina, con la circunstancia de que el animal que responde antígenicamente a esta substancia, lo hace también a la dinitrofenil-glutamyl-lisina y viceversa.

este caso la respuesta depende de un factor mendeliano codominante.

Por consiguiente la antigenicidad de una droga y con ella su alergenidad depende, simultáneamente de algunas variables, requiriéndose la coincidencia de una determinada estructura química de la droga o en otros términos, de ciertos determinantes antígenicos y de una particular estructura genética de los individuos.

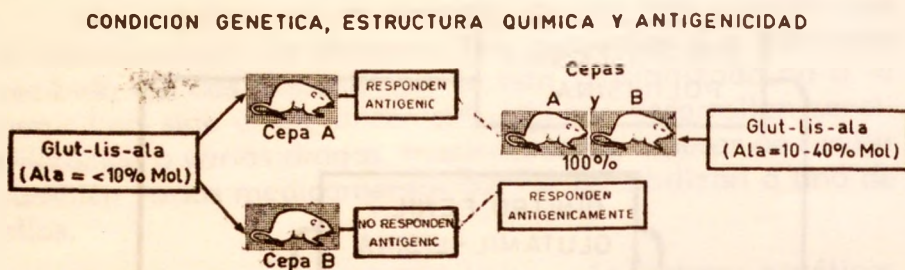


Fig. 5. **Estructura del antígeno y naturaleza genética del animal.** Otro ejemplo (como el de la fig. 4), en el cual se observa que la respuesta antigénica de los individuos no depende sólo de la estructura química del antígeno. En el presente caso, los ratones pertenecientes sólo a 3 cepas (cepa A) respondieron antígenicamente al polímero glutamil-lisil-alanina, el mismo que contenía, por mol, un 10% de alanina. Siete otras cepas (B) no respondieron positivamente. Sin embargo, al aumentar el contenido de alanina al 40%, en nuevos polímeros, la totalidad de ratones respondieron antígenicamente.

II. EL PACIENTE ALERGICO A DROGAS

Millones de pacientes reciben, diariamente, una o más drogas. ¿Quiénes de ellos desarrollan una reacción alérgica? ¿Cuáles son las condiciones individuales que vuelven a un paciente proclive a la sensibilización alérgica?

Aunque abundan las estadísticas sobre alergia a la penicilina⁴¹⁻⁴⁶ y otros antibióticos^{47, 48}, son escasas las estadísticas generales sobre alergia a toda clase de medicamentos.

De las cifras publicadas en diferentes países se desprende que el antibiótico que produce el mayor número de reacciones alérgicas es la penicilina, siguiendo a apreciable distancia la estreptomycinina y la tetraciclina.

A) Epidemiología de la alergia medicamentosa

La frecuencia de la alergia medicamentosa, en general, varía según las modalidades terapéuticas de cada región geográfica y aún de cada hospital. Como se mencionó anteriormente, Miller⁴⁹ ha encontrado que entre 740 pacientes que presentaron reacciones alérgicas a algún medicamento, más del 55% de casos había correspondido a la penicilina.

Ya sea por la elevada frecuencia, la facilidad de efectuar pruebas de sensibilidad cutánea con la propia penici-

lina o derivados penicilínicos, o ya por la relación generalmente fácil de establecer entre la administración de la droga y la reacción, la verdad es que la alergia medicamentosa mejor estudiada hasta hoy, es la alergia a la penicilina y por esta razón nos referimos, en particular, a ella.

En la Tabla V se presentan algunas cifras sobre la frecuencia de la alergia a la penicilina, en la población general y en poblaciones hospitalarias. Welch y colaboradores¹⁷ efectuaron, entre 1953 y 1957, una amplia encuesta, en hospitales de Estados Unidos, encontrando una frecuencia de 1,25% de alergia a este antibiótico. Como puede observarse en la Tabla V, dicha frecuencia oscila, dependiendo de la frecuencia de uso y otros factores, entre 0,44 y 1,3%. Si se considera que por lo menos el 10% de la población es atópica, en base de estas cifras estadísticas, puede calcularse teóricamente, que entre un 4 a 13% de los alérgicos, lo son a la penicilina.

TABLA V
FRECUENCIA DE LA ALERGIA A LA PENICILINA
(En varias muestras de población general)

ÁREA HISTÓRICA Autores	Año	Pacientes tratados	% Alérgicos
Welch y colab. (Food & Drug Adm.).....	1957	200.000	1,25
Sherwood y Brøubeck (JAMA, 165 :667)...	1957	3.275	0,48
McFarland (New England J.M., 259 :62) ..	1958	12.858	1,3
Andersen (M.J. Australia, 1 :827)	1959	6.832	1,28
Brown (Brit. J. Ven. Dis., 36 :30)	1960	19.510	0,59
Novi y Ortelani (Min. Med. 55 :4005)	1961	5.634	0,44

En la Tabla VI se presentan dos muestras seleccionadas. La una muestra, que revelaría una baja frecuencia de alergia al antibiótico, probablemente por su menor uso, en comparación con otras muestras, y la Parker y colaboradores²¹, que indicaría que entre pacientes con dermatopatías, muchos de ellos son por alergia a la penicilina y por la misma razón resulta superior en este grupo a la frecuencia general, cosa por lo demás lógica, pues la mayoría de reacciones alérgicas a la penicilina y otras drogas se localizan en la piel.

TABLA VI

FRECUENCIA DE ALERGIA A LA PENICILINA
(En muestras seleccionadas de población)

Autores y clases de pacientes	Total Pacientes	Alérgicos a penicilina	%
Naranjo (datos no publicados)			
Total de pacientes, con 65% de atópicos ¹	2328	36	1,54
Menores de 10 años	996	2	0,20
Entre 10 y 20 años	123	2	1,62
Adultos	1209	32	2,31
Parker y colab. (J. Exp. Med. 115 : 821, 1962) ²			
Pacientes con dermatopatías:	1250	59	4,6
con reacción cutánea positiva		45	3,5
con reacción cutánea negativa		14	1,1
con reacción cutánea positiva pero sin síntomas alérgicos ³		44	3,4

¹Pacientes examinados en consulta privada, por afecciones de las vías respiratorias (38%), dermatopatías (62%).

²Pacientes tratados en servicio dermatológico.

³De éstos el 39% de los que volvieron a recibir el antibiótico desarrollaron la reacción alérgica en la siguiente administración de penicilina.

En este grupo, sólo en 46 de los 59 pacientes que, con seguridad, habían sufrido una reacción alérgica a la penicilina, es decir en el 76% de ellos, se produjo la reacción cutánea positiva a la peniciloil-polilisina. Efectivamente, como se verá más adelante, la frecuencia de la prueba cutánea positiva, varía grandemente, dependiendo sobre todo, del tiempo que haya transcurrido entre la reacción alérgica y la prueba cutánea. Al estudiar grupos de pacientes con historia de alergia a la penicilina, cuya reacción alérgica se produjo en épocas diferentes, se encuentra que la frecuencia de la prueba positiva varía entre 60 y 75%. Otras pruebas

arrojan valores aún más bajos; la prueba de anafilaxis cutánea pasiva, en el cobayo, es positiva sólo en un 40 a 50% de los casos¹⁰; la prueba de Prausnitz y Küstner, en el 30 a 40% y la hemaglutinación apenas en un 10 a 20% de los alérgicos^{10, 18, 50}.

Inversamente, como puede verse en la misma muestra de Parker y colaboradores⁵¹, 3,4% de pacientes tratados con penicilina, pero sin ningún antecedente de reacción alérgica, presentan una prueba cutánea positiva.

En otras investigaciones⁵¹⁻⁵³ se ha encontrado que dicha frecuencia oscila entre el 4 al 7% de la población, lo que significa que el número de pacientes sin antecedentes de alergia al antibiótico pero con prueba cutánea positiva es de 4 a 8 veces mayor que el número de individuos catalogados ya como alérgicos. La prueba cutánea positiva significa que algunos de ellos se encuentran en estado alérgico y en la próxima administración de la penicilina, entre el 5 al 39% ellos⁵¹⁻⁵³ desarrollarán la reacción alérgica. Por consiguiente esta prueba tiene cierto valor pronóstico. En cambio, sólo en menos del 1% de los pacientes con prueba cutánea negativa se produce la reacción alérgica, en la próxima administración del antibiótico.

B) Alergia medicamentosa y atopía

ÁREA HISTÓRICA
DEL CENTRO DE INFORMACIÓN INTEGRAL

Los diferentes estudios estadísticos demuestran que la alergia medicamentosa es más frecuente entre los atópicos que entre los no atópicos. Como puede verse en la Tabla VII, entre un 60 y 70% de los pacientes alérgicos a la penicilina son atópicos. Por lo mismo, en la mayoría de los casos, para que se desarrolle la sensibilización a una droga, es preciso que el individuo sea un predispuesto alérgicamente, carácter que es evidenciable por los antecedentes de herencia y de sensibilizaciones previas. Es decir, que una droga aun teniendo un fuerte poder antigénico, sólo en individuos genéticamente predispuestos es capaz de desarrollar su potencia reagino-formadora.

C) Alergia medicamentosa, sexo y edad

Como se observa en la misma Tabla VII, la alergia a la penicilina y, probablemente a otras drogas, es más fre-

TABLA VII

ALERGIA A LA PENICILINA
(En relación a la atopía y al sexo)

Tipos de reacción	Total Pacientes	Pacientes		Sexo			
		Atópicos		Mascul.		Femen.	
		No.	%	No.	%	No.	%
Finke y Colab. Am. J. Med. 38:71, 1965							
1. Inmediata (0-2 horas)	15	11	73	7	47	8	53
2. Acelerada (2h-48h)	30	21	70	10	33	20	67
3. Retardada (3º-14º día)	32	14	44	12	38	20	62
4. Tardía (máculo- papu- losa o vesicul 1-7 días)	16	13	81	8	50	8	50
5. Local	23	18	78	2	9	21	91
6. Atípica	4	4	100	2	50	2	50
TOTAL	120	81	68	41	34	79	66
Miller, F. J. Allergy 40:46, 1967							
(Todas las formas clíni- cas)		78		30	38	48	62
Naranjo: datos no publi- cados							
(Todas las formas clí- nicas)	36	24	67	17	36	23	64

cuenta en el sexo femenino que en el masculino. Los resultados que se presentan en dicha Tabla y que corresponden a tres muestras diferentes, son semejantes entre sí, demostrando que entre el 60 al 70% de los alérgicos a la penicilina, son de sexo femenino. Las diferencias atribuibles al sexo, son estadísticamente significativas.

La frecuencia de la alergia medicamentosa varía también grandemente, según la edad. Como puede observarse en la Tabla VIII, en la cual la muestra de Finke³⁰⁰, es la más abundante en casos estudiados, la alergia a la penicilina es poco frecuente antes de los 20 años y algunos autores³⁰ la consideran como excepcional en los niños. La mayor frecuencia de la alergia al antibiótico se produce entre los 20 y los 50 años de edad.

Es interesante la similitud que hay entre la relación de edad y sexo y frecuencia de la alergia medicamentosa, con

TABLA VIII
ALERGIA A LA PENICILINA
(En relación a la edad)

Autores y población investigada	Edad al momento de la reacción (años)						
	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69
Finke y colab. ; Am. J. Mead. 38:71 , 1965 Número de pacientes %	1 0,8	12 10	29 24	24 20	31 26	15 12	8 6
Miller, F. ; J. Al- lergy 40:40 , 1967 Número de pacientes %	19 24	8 10	21 28	14 18	8 10	5 6	3 2
Naranjo, P. ; datos no publicados Número de pacientes %	2 5	2 5	12 33	8 22	8 22	2 5	2 5

la correspondiente a la frecuencia del asma alérgica, afección que se desarrolla también, predominantemente, sobre un fondo atópico. Como han demostrado Williams y Leopold⁵⁴ y otros^{55, 57}, el asma en los niños, es mucho más frecuente que en las niñas; pero entre los adultos es, aproximadamente, 50% más frecuente en el sexo femenino que en el masculino, que es también la relación de frecuencia encontrada de acuerdo al sexo, en la alergia medicamentosa, en esta categoría de edad.

III. EL ANTICUERPO: LA REAGINA

Aunque se ha especulado sobre varios mecanismos de acción el único que se ha demostrado, cuando esto ha sido posible, en la alergia medicamentosa, ha sido el mecanismo antigénico. Por consiguiente, hablar de una droga como alérgeno, es decir como agente de reacción alérgica, es hablar de la **droga como antígeno**. Desde luego es conve-

niente precisar, desde este momento, que todo alergeno es un antígeno, pero no todo antígeno es un alergeno. Se indicó ya, anteriormente, que las drogas de bajo peso molecular, no son antigénicas por sí mismas sino que actuando como haptenos necesitan, previamente, ligarse a ciertas proteínas. Probablemente un crecido número de drogas o sus derivados metabólicos se ligan a proteínas en condiciones apropiadas para convertirse en un antígeno. Si la constitución genética de la especie humana o en particular, de ciertos individuos, es la propicia, tal antígeno inducirá la producción de un anticuerpo. ¿De qué anticuerpo? No existen todavía bases experimentales suficientes para predecir si la droga o en general un antígeno, producirá una precipitina, una aglutinina, una reagina u otro tipo de anticuerpo.

A) Las inmunoglobulinas

Como es ahora bien conocido, los anticuerpos, que pertenecen a la categoría de las globulinas gama, se dividen, según sus características, en varios tipos. Por hoy se conocen, oficialmente, cuatro aunque algunos autores hablan ya de un quinto tipo.

1. **Nomenclatura.** Inmunoglobulina, es el nombre genérico de todo anticuerpo. En cuanto al nombre específico de cada tipo, los diferentes autores han propuesto y utilizado diferentes denominaciones, nomenclatura y notación, creando no poca confusión sobre la materia.

TABLA IX

CLASIFICACIONES DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Clasificación	G a m a - g l o b u l i n a s			
International (OMS, 1964)	γ G	γ A	γ M	γ D
Sinonimia: Inmunoglobulinas (Ig)	IgG	IgA	IgM	IgD
Otras Clasificaciones	γ 1, γ 2, γ s, γ ss, 7S γ Igg	γ 1A, γ B2A	γ 1M, B2M, 19S γ	

En 1964, la Organización Mundial de la Salud⁵⁰ propuso una nomenclatura que, en la actualidad es la aceptada internacionalmente (Tabla IX).

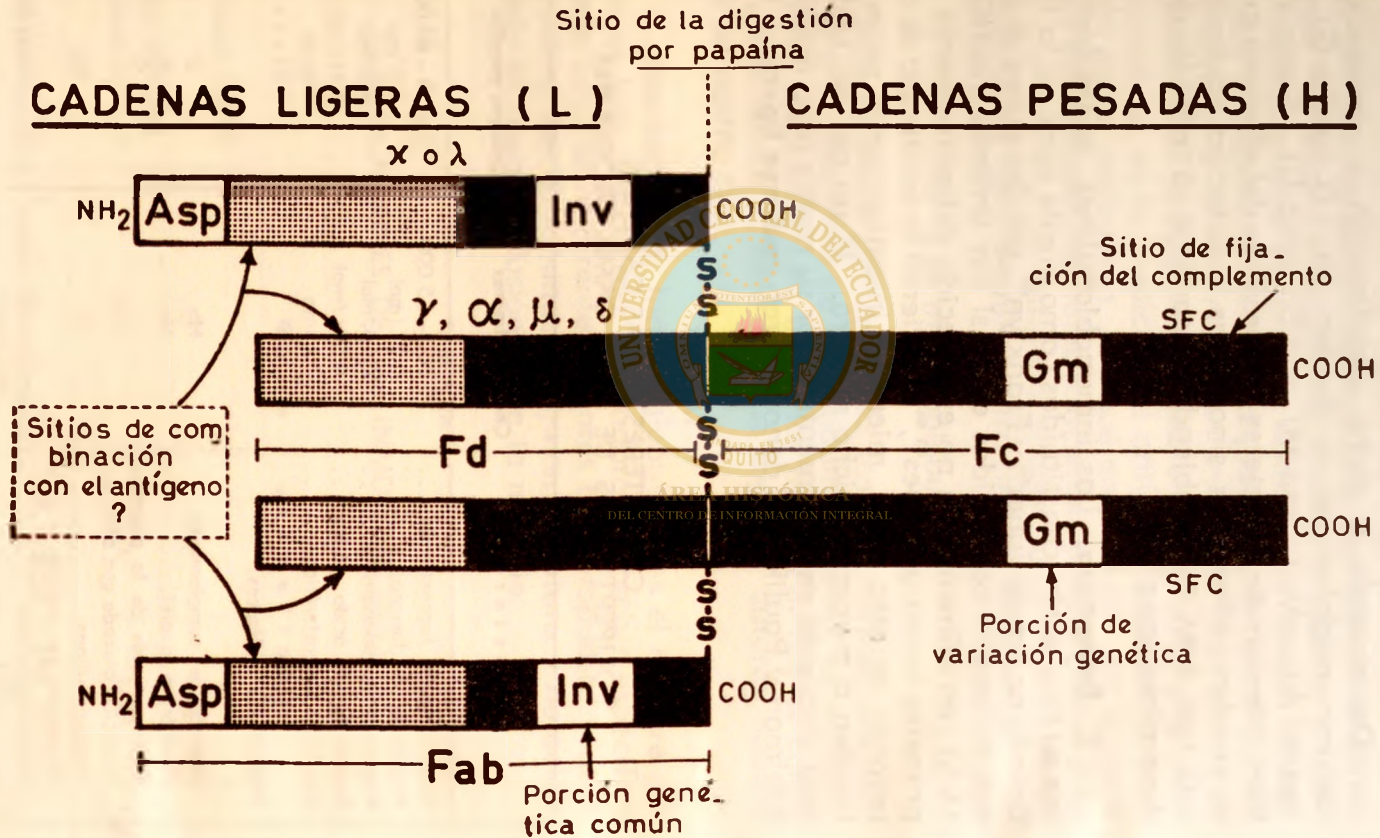
De acuerdo a dicha clasificación y nomenclatura las inmunoglobulinas se dividen en: γ G (gama-G), γ A (gama-A), γ M (gama-M), y γ D (gama-D). Como no es fácil disponer de caracteres tipográficos del alfabeto griego, se pueden utilizar las sinonimias y notación equivalente: IgG, IgA, IgM, IgD, debiendo descartarse ya todas las demás denominaciones⁵⁹⁻⁶².

2. **Estructura.** Las inmunoblobulinas, cualquiera que sea su tipo, están constituidas como puede verse en la fig. 6, basada en las de Fuher⁶⁵ y Franklyn⁶⁶, por dos pares de cadenas polipeptídicas, unidas entre sí por uniones disulfúricas (S-S), en número aún no establecido definitivamente. Las primeras investigaciones^{63, 64} sugirieron la existencia de cinco uniones de esta clase, mientras investigaciones recientes⁶⁸ tienden a aumentar dicho número. El un par de cadenas está dispuesto exteriormente y por su menor peso molecular Edelman y Paulik⁶⁷ les denominaron **cadenas ligeras** o livia-

TABLA X
CARACTERES DE LAS CADENAS
POLIPEPTIDICAS DE UNA GAMA GLOBULINA

Caracteres	Cadenas ligeras (L)	Cadenas pesadas (H)
Peso molecular (aproximado)...	20.000 – 25.000	50.000 – 60.000
Proporción de hexosas.....	0,27/mol	4,5/mol
Proporción de hexosamina.....	0,16/mol	4,0/mol
Proporción de ácido siálico....	0,001/mol	0,41/mol
Movilidad electroforética.....	Lenta	Rápida
Propiedades biológicas:		
Fijación del complemento....	No	Si
Fijación a la piel.....	No	Si
Paso a través de la placenta		Si
Reacción cruzada con otras in- munoglobulinas	Si	No
Estructura en relación a otras inmunoglobulinas	Genéticamente común	Genéticamente distinto

ESQUEMA DE LA ESTRUCTURA DE UNA INMUNOGLOBULINA G



nas (en inglés: Light = L) o cadenas L y el otro, por estar dispuesto hacia el interior y por su mayor peso molecular, han sido denominadas cadenas pesadas (en inglés: Heavy = H) o cadena H, que es la nomenclatura que se utiliza en la actualidad. Las cadenas L tienen un peso molecular que oscila entre 20.000 y 25.000 y las H, entre 50.000 y 60.000. Otros caracteres físicos, químicos y biológicos se indican en la Tabla X, parcialmente basada en la de Fischer⁶⁷.

Por digestión con papaína una inmunoglobulina se fracciona en segmentos: el **segmento Fc**, que corresponde a la mayor parte de las dos cadenas H y el **segmento Fab** (fig. 6) que contiene una porción de las cadenas H (Fd) e íntegramente, las cadenas L.

El segmento Fab es el que se une, específicamente, al respectivo antígeno, mientras el segmento Fc es el que se une al complemento y puede, además, fijarse a las células o tejidos.

Hasta hace poco^{18, 69-70} se consideraba que las cadenas L tenían una estructura invariable y eran las mismas en las diferentes clases de inmunoglobulinas. En cambio, las cadenas H, fueron consideradas, desde el comienzo, como las

Fig. 6. **Estructura del anticuerpo.** El anticuerpo o inmunoglobulina está constituido por dos pares de cadenas, unidas entre sí por uniones disulfúricas (S-S): dos cadenas exteriores, denominadas ligeras o livianas (cadenas L) y dos interiores, de mayor peso molecular, denominadas pesadas (cadenas H).

Cada cadena tiene dos porciones: la llamada **mitad variable** (en puntos) que termina en un grupo aminorado y por esto se le denomina también **mitad aminada** y la **mitad invariable** (barra sólida, en negro) que termina en un grupo ácido, por lo que se le llama también **mitad ácida**. En la mitad variable de las cadenas L, hay numerosos cambios de aminoácidos en distintas posiciones (ver figs. 7 y 8), según las diferentes inmunoglobulinas; en cambio, en la mitad invariable, sólo hay cambios, genéticamente determinados en la posición 191, que corresponde a la porción o segmento **Inv**. Cosa semejante sucede con las cadenas H, cuya porción de variación genética se denomina **Gm**.

Por digestión con papaína, el anticuerpo se divide en dos segmentos: el llamado **segmento Fab** (en el gráfico, a la izquierda de la línea vertical de puntos) y que abarca la totalidad de las cadenas L y parte de las cadenas H (porción Fd) y el **segmento Fc** (a la derecha de la línea de puntos) y que comprende el resto de las cadenas H.

El segmento Fab contendría los sitios de combinación del anticuerpo con su respectivo antígeno; en tanto que el segmento Fc contendría los sitios de fijación del complemento y de fijación celular, en el caso de que el anticuerpo tienda a fijarse a células o tejidos.

Las cadenas L, según su estructura se dividen en α o λ y las cadenas H en: γ , α , μ y δ .

cadenas variables y por consiguiente, cada tipo de cadena, caracterizaba a cada inmunoglobulina. A la luz de los nuevos descubrimientos^{69, 71} estos conceptos requieren ser modificados parcialmente. En efecto, utilizando antisueros, ha sido posible distinguir dos tipos de cadena L, que se los identifica con las letras κ (kappa) y λ (lambda).

A cada uno de los cuatro tipos de cadenas H, como puede verse en la Tabla XI, se les asigna, para su identificación la letra griega minúscula, equivalente a la letra que distingue la respectiva inmunoglobulina. Por consiguiente, las cuatro variedades, se denominan: γ (gama), α (alfa), μ (mu o mi) y δ (delta).

TABLA XI

TIPOS DE CADENAS LIGERAS Y PESADAS

Clase de inmunoglobulina, según la cadena:	Tipo de cadena	
	Ligera	Pesada
Ligera:		
Tipo I = K	κ (kappa)	
Tipo II = L	λ (lambda)	
Pesada:		
IgG		γ (gamma)
IgA		α (alfa)
IgM		μ (mu o mi)
IgD		δ (delta)

Cualquiera de los cuatro tipos de cadena H puede estar ya sea al tipo λ o al tipo κ de cadenas, pudiendo entonces obtenerse ocho variedades de inmunoglobulinas, cuyas fórmulas aparecen en la Tabla XII. Pero el problema no queda en este esquema simplificado. De una parte, si bien es cierto que lo común es que una inmunoglobulina tenga dos cadenas homotípicas L, es decir o dos κ o dos λ y en el suero normal, aproximadamente el 60% de las IgG poseen cadenas κ y el otro 40% cadenas λ , Costea y colaboradores⁷² han descubierto ya que ciertas aglutininas del frío (IgM) contenían cadenas heterotípicas, es decir, la una

cadena era α y la otra λ . Por otra parte, como se describirá más adelante, se han descubierto ya algunas variedades de cadenas pesadas, con lo cual tanto el número de clases de inmunoglobulinas, como sus respectivas fórmulas se complican.

TABLA XII

FORMULA Y NOTACION DE LAS VARIEDADES
HOMOTIPICAS¹ DE INMUNIGLOBULINAS HUMANAS

Tipo de cadena ligera	Clase de inmunoglobulinas			
	IgG	IgA	IgM	IgD
K	2γ 2α	2α 2α	2μ 2α	2δ 2α
L	2γ 2λ	2α 2λ	2μ 2λ	2δ 2λ

¹Tanto las dos cadenas ligeras como las dos pesadas, en este caso, serían idénticas.

a. **Las dos mitades de las cadenas.** Los extremos libres de las cuatro cadenas, en su segmento Fab (fig. 6) terminan en un grupo (NH_2) mientras que el otro extremo de las cadenas terminan en un grupo ácido ($-\text{COOH}$). Por esta razón se denominan: **la mitad amínica o aminada** y **la mitad ácida**, a las dos porciones en las que, convencionalmente, se dividen tanto las cadenas H como las L.

Se considera "clásicamente" como la **mitad variable** a la mitad aminada y como **invariable**, a la mitad ácida, con excepción, en esta última, de una zona antigénicamente activa y que varía según el factor genético **Inv**, en la cadena L y **Gm**, en la cadena H.

El concepto de variable o invariable depende del número de residuos aminados que difieren, en una determinada posición, dentro de la secuencia de la respectiva cadena polipeptídica. En la mitad aminada, difiere un considerable número de residuos aminados⁶⁶, ⁶⁸, en tanto que la mitad ácida, con excepción de la zona Inv y Gm, la cadena polipeptídica, sería idéntica en las diferentes inmunoglobulinas (Figs. 6, 7 y 8).

Desde el punto de vista genético, Titani y colaboradores⁸⁰, consideran en base a los numerosos estudios que se



Fig. 7. Estructura química de las cadenas L. Secuencia de aminoácidos en dos proteínas de Bence-Jones de origen humano, cuya estructura es similar a

han efectuado ya, sobre la estructura química de estas cadenas^{68, 73, 80} que todas ellas tienen un origen filogenéticamente común. Una primera mutación habría permitido diferenciarse en cadenas ligeras y pesadas, luego otra mutación, para referirnos a las cadenas L, habría producido la diferenciación en κ y λ y posteriormente se habría producido la diferenciación interespecies, pues se ha encontrado que más diferencias hay entre una cadena κ y otra λ en una misma especie animal, que entre cadenas κ de distintas especies animales. Igual cosa sucede también con la cadena λ .

b. **La cadena ligera o liviana (L).** Se ha descubierto que las cadenas L tienen las mismas características químicas que la llamada proteína de Bence-Jones, que se elimina en la orina de pacientes que sufren, entre otras afecciones, especialmente de mieloma múltiple. La facilidad de coleccionar muestras de esta proteína, ha permitido que se efectúen en ella muchos trabajos⁷¹⁻⁸² de determinación de la estructura química y los resultados analíticos hayan sido aplicados, por extensión, a las cadenas L. Se han propuesto varios esquemas de secuencia de los aminoácidos y quedan pocas posiciones por ser definitivamente confirmadas. Titani y colaboradores, en un trabajo reciente⁶⁸, han podido comparar los residuos aminados de cada posición, de una cadena κ y una λ de la proteína de Bence-Jones, de origen humano (fig. 7). En la figura 8 se esquematiza, para más fácil comprensión, la estructura y variación de aminoácidos, de una cadena κ .

<

la de las cadenas L. En la respectiva línea superior la secuencia de una proteína κ y en la inferior, de una λ . Las partes cuya frecuencia aún no ha sido establecida definitivamente, se encuentran entre paréntesis y la posición de tales ácidos aminados se ha asignado según la máxima homología. Para la cadena κ se ha utilizado un sistema revisado de numeración, frente a cuya frecuencia se ha alineado la cadena λ , tratando de obtener la máxima analogía, por lo cual se han insertado aminoácidos en 4 posiciones y dejado en blanco 5 posiciones en la cadena λ , en comparación con la κ .

Los residuos aminados idénticos se han representado por mayúsculas subrayadas, aquellos probablemente idénticos u homólogos, por minúsculas subrayadas. El asterisco indica también identidad u homología con dos cadenas κ de ratón.

Las posibles uniones sulfúricas se han representado por líneas verticales, así como por flechas, el sitio de división en mitades. Se indica asimismo la posición de la porción Inv. (Basado en Titani y Colab. ⁶⁸).

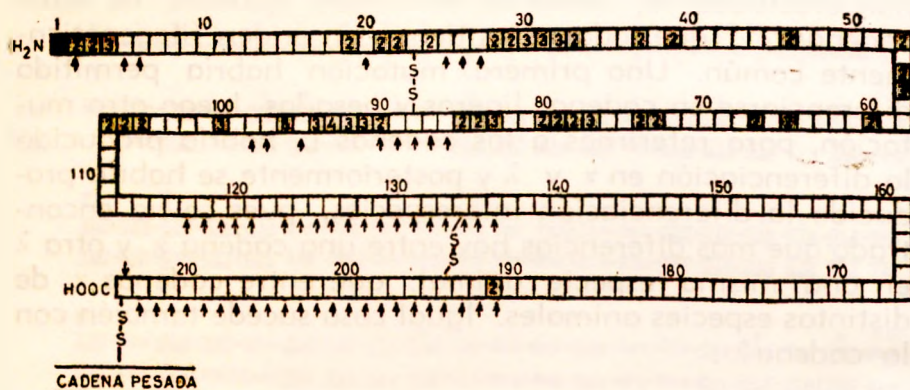


Fig. 8. Esquema de la estructura de la cadena L. La secuencia de la cadena L de una proteína λ de Bence-Jones, que se detalla en la fig. 7, se esquematiza en la presente figura, en la cual se indica además en los cuadrados oscuros, el número de variaciones de aminoácidos, que se ha encontrado en cada una de las posiciones. En cambio, la flecha indica que se ha encontrado el mismo aminoácido, hasta en 5 proteínas de diferentes individuos. Puede observarse que a partir de la posición 107, que se inicia la mitad invariable, no hay cambios de secuencia, excepto en la posición 191 (Inv) que corresponde a un alelo de variación genéticamente determinada (Basado en Porter¹³³).

La cadena λ estaría constituida por más de 200 residuos o ácidos aminados, cuya numeración difiere, según el sistema que se adopte (1 a 214 o 1 a 216 posiciones).

Agrupando una cadena κ y una λ en forma lineal y según el máximo de analogía (fig. 7) se encuentra que se corresponden en 209 residuos, pero quedan 4 posiciones vacías en la cadena κ (posiciones 96, 97, 107, y 215) y 5 en la cadena λ (posiciones 1, 9, 119, 201 y 202).

La mitad variable de la cadena va de las posiciones 1 a la 107. Sutnam y colaboradores⁸³, han encontrado, al analizar áreas de secuencia limitada, en unas 6 proteínas de Bence-Jones, hasta 23 posiciones de variación, número que se ha elevado a 42 en un estudio comparativo⁸⁴ entre dos proteínas κ de Bence-Jones obtenidas de ratones.

La mitad invariable va desde la posición 107 hasta la 214 y su estructura sería constante para las cadenas κ , con excepción de la posición 191 que tendría el carácter de un determinante antigénico y que en la variedad genética Inv (at), presenta, en esta posición, una molécula de leucina y en la variedad Inv (bt), una de valina. Hasta ahora se han descrito tres variedades genéticas Inv (Tabla XIII).

TABLA XIII

VARIEDADES GENÉTICAS DEL FACTOR INV
(Antigua y Nueva Nomenclatura)

Nomenclatura		Referencia
OMS (1966)	Varios Autores	
Inv	Inv	
1	1	Roportz, Rivat y Rousseau, 1964
2	a	Roportz, 1959
3	b	Steimberg y Wilson, 1962

Según varios trabajos^{68, 67}, la cadena κ se iniciaría por un residuo de **ácido aspártico** y la cadena λ , por una de **serina**. La primera se ligaría a la cadena pesada, por el residuo 214 (cisteína), mediante una unión disulfúrica, y la segunda, gracias a la cisteína de la posición penúltima (214).

Las dos cadenas ligeras, sean κ o λ estarían unidas entre sí o cada cadena κ o λ , replegada sobre sí misma y unida también por puentes disulfúricos: en las posiciones 23 y 68 en la mitad aminada y en las posiciones 134 y 194, en la mitad ácida.

c. **La cadena pesada (H)**. Las cadenas H, aunque de mayor número de residuos que la κ , tienen una estructura parecida a éstas. Frangione y colaboradores⁷⁹ y otros⁸⁰ han establecido ya los mapas polipeptídicos de algunas variedades de cadenas. Como las cadenas ligeras, las pesadas, varían mucho en su mitad aminada, sobre todo en la posición inicial de la porción **Fd** que es la que se encuentra incluida en el segmento Fab.

La mitad ácida varía mucho menos, pero es en esta parte de la cadena donde, precisamente, un determinante antígeno complejo, permite separar cuatro tipos serológicos de cadenas H, cada uno de los cuales caracteriza a un tipo de inmunoglobulina⁷⁷⁻⁸⁸. En la Tabla XIV se indica la notación de las cuatro variedades principales de cadenas H.

TABLA XIV

CLASES Y SUBCLASES DE CADENAS PESADAS

Clase	γ	α	μ	δ
Número de subclases	4	2	2	—
Notación	1 a 4	1 a 2	1 a 2	

Estudios recientes han permitido distinguir ya, cuatro variedades de cadenas gama^{82,89}, dos de cadena **alfa** y dos de **mu**^{73,75,90} como se indica en la Tabla XIV. El mayor número de investigaciones corresponde a la variedad de gama, cuyo número distintivo, según la nomenclatura propuesta por la OMS, sirve también para caracterizar a la correspondiente IgG (Tabla XV). La cadena gama contiene la porción **Gm** de variación genética. Como se mencionó ya, en el caso de los factores genéticos Inv de las cadenas ligeras, producen la variación de un solo aminoácido. En el caso del factor Gm, las variaciones son más complejas. Meltzer⁹¹, por ejemplo, ha encontrado entre dos variaciones de cadenas gama, una diferencia de dos aminoácidos. Hasta comienzos del año de 1967 se han descrito 26 variedades de cadenas gamma que corresponden a otros tantos factores o variedades genéticas que, según parece⁸⁰, se heredan siguiendo las leyes mendelianas.

TABLA XV

NOMENCLATURA Y NOTACION DE LAS SUBCLASES DE IgG Y SUS CADENAS PESADAS

Clasificación	Subclases			
Internacional (OMS)	$\gamma_1 G_1$	$\gamma_1 G_2$	$\gamma_1 G_3$	$\gamma_1 G_4$
Sinonimia	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
Otros Autores	We, γG_b	Ne, γG_a	Vi, γG_c	Ge, γG_d
Cadenas Pesadas	$\gamma_1 1$	$\gamma_1 2$	$\gamma_1 3$	$\gamma_1 4$

En la Tabla XVI se enumeran dichos factores y se indica la antigua notación y la nueva, propuesta por la OMS.

TABLA XVI
VARIEDADES DE CADENAS PTSADAS DEL TIPO GAMA
SEGUN LOS FACTORES GENETICOS Gm

Nomenclatura		Referencias
OMS	Varios Autores	
Gm	Gm	
1	a	Grubb, Laurell, 1956
2	x	Harboe, Lundwall, 1959
3	b ^w y b ²	Steinberg, Wilson, 1963
4	f	Gold y Colab., 1965
5	b y b ¹	Harboe, 1959
6	c	Steinberg, Giles, Stauffer, 1960
7	r	Brandtzeig, Fudenberg, Mohr, 1961
8	e	Ropartz, Rivat, Rousseau, 1964
9	p	Waller y Colab., 1963
10	b	Ropartz, Rivat, Rousseau, 1963
11	b ^{heta}	Ropartz, Rivat, Rousseau, 1963
12	b ^{gamma}	Ropartz, Rivat, Rousseau, 1963
13	b ³	Steinberg, Goldblum, 1965
14	b ⁴	Steinberg, Goldblum, 1965
15	s	Martensson y Colab., 1966
16	t	Martensson y Colab., 1966
17	z-Rockefeller	Litwin, Kunkel, 1966
18	Rouen-2	Ropartz y Colab., 1966
19	Rouen-3	Ropartz y Colab., 1966
20	z-Sn. Francisco	Klemperer, Holbrook, Fudenberg, 1966
21	g	Natvig, 1966
22	y	Litwin, Kunkel, 1966
—	n	Kunkel, Yount, Litwin, 1966
—	c ³	Van Loghem, Martensson, 1966
—	c ⁵	Van Loghem, Martensson, 1966
—	m	Iiji, 1966

Aunque el problema es demasiado nuevo y los estudios incompletos, parece que ciertos tipos de factores Gm aparecen sólo en una determinada subclase de cadena gama ^{79, 80, 92, 93}, mientras otros aparecen en otras subclases (Tabla XVII), sin que hasta hoy se hubiera encontrado un factor genéticamente dependiente en la subclase gama 4.

TABLA XVII

DISTRIBUCION DE FACTORES Gm
EN LAS DIFERENTES SUBCLASES DE IgG

	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
Factores Gm	1,17	n	5, 10-15, 21	--
	4,22			

B. Caracteres y propiedades de las inmunoglobulinas

La propiedad que permitió, inicialmente, dividir a la globulina gama, en varias clases de inmunoglobulinas¹⁸, ¹⁹, ²⁰, ²¹, ²², ²³ fue la distinta sedimentación de las mismas, que se determinan en unidades Svedberg (Tabla XVIII). Posteriormente han sido determinadas otras características de las cuatro clases de inmunoglobulinas, como su peso molecular, su movilidad electroforética, etc. El peso molecular

TABLA XVIII

CARACTERISTICAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS

DEL CENTRO DE INFORMACIÓN INTEGRAL

Carácter	IgG	IgA	IgM	IgD
Coefficiente de sedimentación (Svedberg)	7S	9 - 15S	19S	7S
Peso molecular aproximado	150.000 - 160.000	150.000 - 500.000	1'000,000	
Desplazamiento electroforético	Mayor pero lento	Menor y rápido	Intermedio y rápido	Menor pero rápido
Contenido de carbohidratos	2,4 - 2,6%	7 - 10,0%	9 - 11,0%	
Transferencia placentaria	Si	No	No	
Factor genético (Gm)	Presente (26 Factores)	Ausente	Ausente	Presente
Factor genético (Inv)	Presente (3 Factores)	Presente	Presente	
% del total de gama-globulina sérica	70 - 85	5 - 25	5 - 10	0,01 - 0,03

varía desde 150.000 para la IgG hasta más de 1'000.000 para la IgM. El mayor peso molecular depende de una mayor polimerización de las cadenas H.

La concentración de las inmunoglobulinas, en el suero sanguíneo varía según la edad y condiciones biológicas de los individuos. En general, la IgG es la más abundante: 70 al 85% del total de globulina gamma, mientras de la IgD, apenas hay de 0,01 a 0,03%.

La repartición de las inmunoglobulinas entre suero sanguíneo, tejidos y secreciones exocrinas, varía también considerablemente (Tabla XIX). Aproximadamente el 90% del total de IgG, del organismo, se encuentra circulando en la sangre, mientras sólo el 10% se distribuye entre los tejidos y más flúidos orgánicos. En cambio, la IgA se distribuye casi por igual entre sangre y epitelios exocrinos y la IgM, si bien es más abundante en la sangre, se localiza fácilmente en los tejidos inflamados.

TABLA XIX

DISTRIBUCION DE LAS INMUNOGLOBULINAS

% del total	IgG	IgA	IgM	IgD
En suero sanguíneo	90	60	80	90
Tejidos y flúidos	10	40	20	10
especialmente en:	Lágrima, saliva, jugo gástrico e intestinal, moco		Tejidos inflamados	

Las globulinas IgA, abundantes en ciertos flúidos orgánicos como: lágrimas, saliva, jugo gástrico e intestinal, secreción nasal y bronquial, se encuentra en tales flúidos en forma de heteropolímeros de mayor peso molecular, antigénicamente algo distintos de la seroglobulina IgA. Esta diferencia está determinada por una pequeña proteína que hace el papel de "pieza transportadora", la misma que se halla en las células de los conductillos exocrinos y que se une a la

IgG, le transporta al fluido extracelular y le protege contra la acción de las enzimas proteolíticas.

Recientemente se han descrito otras variedades de globulinas gama, la IgE^{109,110} y la IgND¹³². Más adelante nos ocuparemos de la IgE. En cuanto a la IgND tendría un coeficiente de sedimentación „S, la movilidad electroforética rápida y no tendría un determinante antigénico común con las cadenas H: gama, alfa, delta o mu. Se la ha aislado del suero de pacientes con mieloma.

1. **Síntesis.** El organismo produce inmunoglobulinas como respuesta específica a la presencia de antígenos. Sin entrar en el detalle bioquímico de cuanto se conoce hoy sobre la síntesis de las inmunoglobulinas, cabe mencionar que los macrófagos, particularmente los localizados en el tejido retículo-endotelial fagocitan, selectivamente, las moléculas o partículas extrañas, proceso en el cual sería capaz de producir un ácido ribonucleico mensajero (ARNm) específico que, a su vez, induce en los linfocitos de la variedad llamada de **células plasmáticas**, la síntesis del anticuerpo específico^{77, 99}.

Según Schwatz¹⁰⁰, la naturaleza física —y quizá química también— del antígeno puede influir en la síntesis de una u otra inmunoglobulina. La experiencia de Nassal y colaboradores¹⁰¹ puede ilustrar claramente la hipótesis: la flagelina que es una proteína extraída de gérmenes del género **Salamonella**, se presenta en dos formas: I) monomérica y II) polimérica. Aunque ambos tipos de antígenos inducen la producción de anticuerpos de igual especificidad inmunológica, la forma polimérica (fig. 9) induce la síntesis de IgM, en una primera fase y luego la de IgG, en una segunda fase, que puede deberse a la hidrólisis de la forma polimérica. En cambio, la forma monomérica induce la síntesis de solo IgG.

Otros ensayos^{102, 103} parecen confirmar el que antígenos de gran tamaño o alto peso molecular (fig. 10) inducen la síntesis de IgM y las de menor tamaño la de IgG. Efectivamente, antígenos que revestían partículas acrílicas o unidas a latex, fueron capaces de inducir una activa síntesis de IgM, muchas veces mayor en cantidad que cuando se utilizaron los antígenos en sus formas solubles. También las toxinas de bacilos entéricos son de elevado peso molecular.

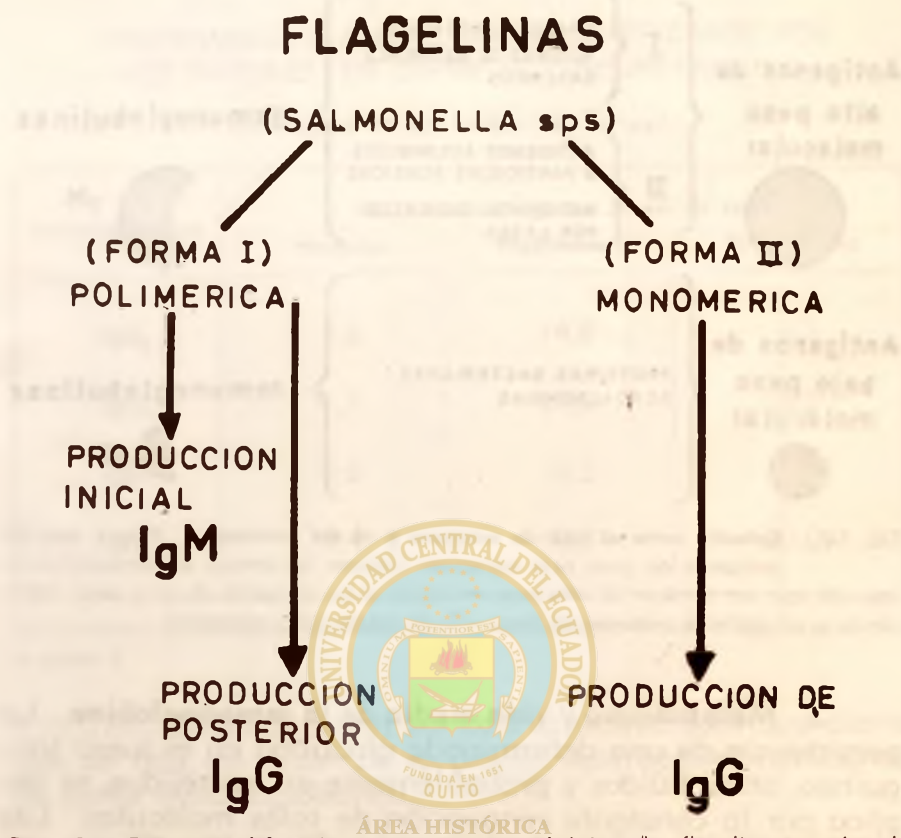


Fig. 9. **Estructura del antígeno y respuesta antagénica.** La flagelina, proteína de bacterias del género *Salmonella*, se presenta en forma monomérica y polimérica. La primera induce la producción de inmunoglobulina—G y la segunda, en un primer momento, de inmunoglobulina—M y luego de la G.

Cuando se destruye la estructura macromolecular puede más bien producirse un estado de tolerancia inmunogénica específica¹⁰⁴⁻¹⁰⁵.

En la Tabla XX, que reproducimos de Schwartz¹⁰⁰, pueden observarse las cifras correspondientes a las cantidades de inmunoglobulinas producidas por ratones en condiciones: a) gnotobióticas, es decir libres de contaminación bacteriana o viral, b) normales y c) hiperinmunizados. En condiciones gnotobióticas, se sintetizan casi sólo inmunoglobulinas A y M, en cambio que en el animal normal sujeto, al azar, a toda clase de antígenos se sintetiza más la IgG y mucho más aún en los animales hiperinmunizados.

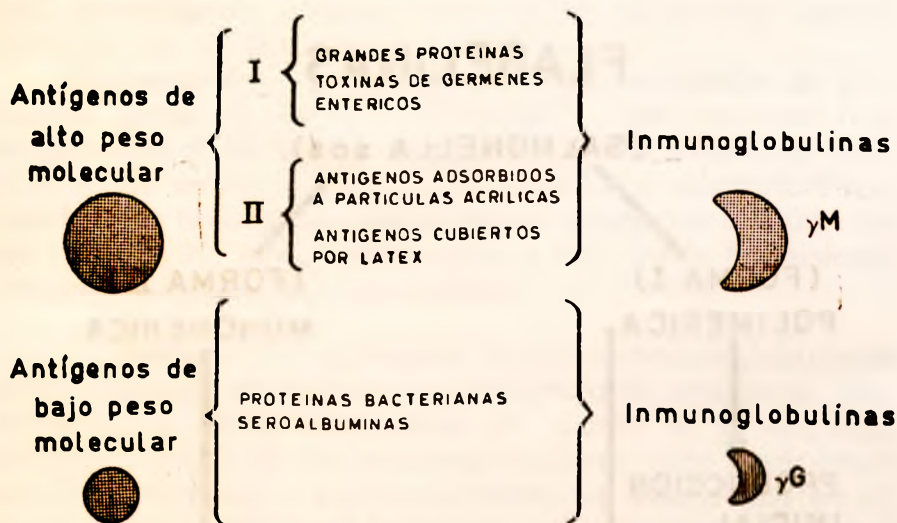


Fig. 10. Relación entre el tipo de antígeno y el del anticuerpo. Parece que los antígenos de gran peso molecular inducen la síntesis de inmunoglobulinas—M, que son también de alto peso molecular y los antígenos de poco peso, inducen la producción de inmunoglobulinas—G, de menor peso molecular.

2. Metabolismo y vida media de la inmunoglobulina. La persistencia de una determinada globulina en el suero sanguíneo, otros flúidos y probablemente en los tejidos, se explica por la constante renovación de tales moléculas. Las inmunoglobulinas están sujetas a una permanente destrucción metabólica y cada una de ellas tiene una determinada existencia temporal, que se evalúa en "vida media", es decir el promedio de duración de una determinada población de moléculas de inmunoglobulinas. En la figura 11, se indica la vida media de las cuatro clases de inmunoglobulinas. La IgG es la de mayor duración, mientras que la IgD, se destruye metabólicamente, en sólo 30 horas, en promedio.

Si se consideran dos factores: la concentración sérica de la inmunoglobulina y la cantidad que el organismo debe sintetizar diariamente para mantener esa concentración, como se ha hecho en el diagrama de la figura 12, cuya ordenada está en escala logarítmica, puede verificarse fácilmente que el organismo humano para mantener una elevada concentración sérica de IgG (10-12 mg/ml), en razón de la prolongada vida media de esta molécula, sólo requiere sintetizar una pequeña cantidad diaria (1-3 gm/día), mientras que la IgM, para mantener una concentración de sólo

TABLA XX

CANTIDADES DE ANTICUERPOS SINTETIZADOS POR
LOS RATONES, EN DIVERSAS CIRCUNSTANCIAS

(Basada en los datos de Fahey)

Inmunoglobulina	Producción en mg/día/25 gm de ratón		
	Normales	Hiperinmunes	Sin gérmenes
IgG ₂	1,8	14,8	0,1
IgG ₁	1,1	17,5	0,2
IgA	0,6	4,5	20,01
IgM	1,4	7,7	20,01

En los ratones se distinguen dos fracciones inmunolectroforéticas de IgG, la gama 1 y la gama 2.

1 mg/ml, tiene que sintetizar casi la misma cantidad diaria que de IgG, en razón de la pronta destrucción metabólica de dicha inmunoglobulina.

3. **Función.** ¿Qué papel desempeñan las inmunoglobinas? Según el concepto clásico, al unirse, específicamente al antígeno y bloquearlo o neutralizarlo, produciendo precipitación, aglutinación, etc., protege al organismo huésped, en el caso de que el antígeno sea capaz de desarrollar una actividad agresiva. Pero tanto este concepto cuanto el de mecanismo de acción de los anticuerpos, necesitan ser re-examinados.

La mayor parte de los anticuerpos antibacterianos y antivirales pertenecen a la categoría IgG^{18, 65, 100}. Los anticuerpos contra los gérmenes entéricos, la llamada aglutinina del frío y el "factor reumatoide", pertenecen a la clase IgM y en la categoría IgA se encuentran, como se ha mencionado ya, anticuerpos de ubicación preferentemente extravascular.

Filogenéticamente y ontogenéticamente consideradas, las inmunoglobinas IgM e IgA serían las más primitivas en tanto que las IgG, las más recientes.

PROMEDIO DE VIDA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

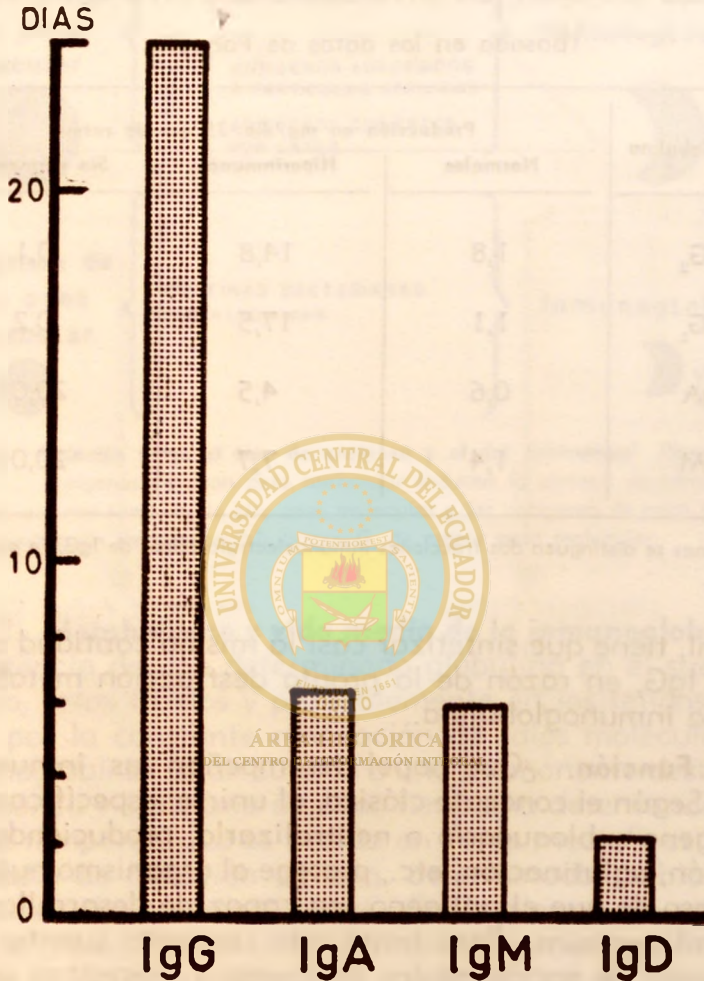


Fig. 11. La vida media de cada inmunoglobulina es distinta. Es máxima para la IgG, que es el típico anticuerpo bloqueante inmunitario y mínima para la IgD (Basado en los datos de Rogentine y Colab., Clin Res. 14: 335, 1960).¹

Las globulinas IgG son transferibles a través de la placenta. En cambio, ni las pesadas inmunoglobulinas IgM, ni las más livianas IgA son transferibles a través de dicho órgano, pero la IgA se encuentra también en el calostro.

Entre los primeros anticuerpos que aparecen por síntesis, en el niño y llegan más pronto a la concentración sérica que luego se encuentra en el adulto, están las pertenecien-

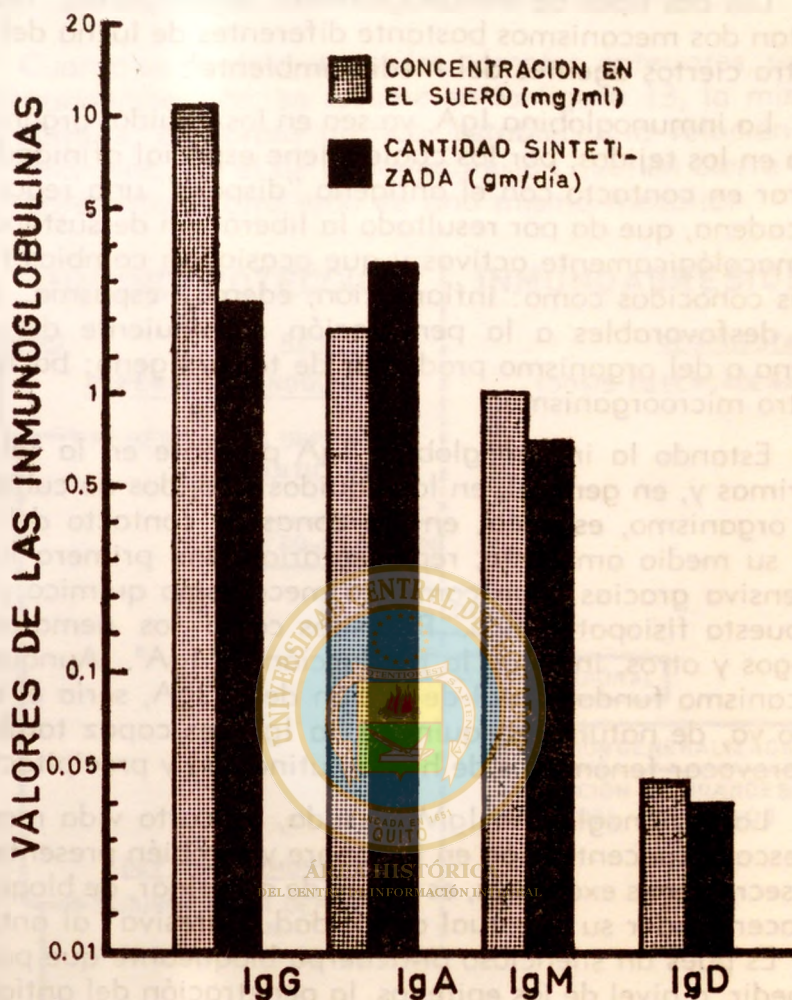


Fig. 12. **Concentración sérica y cantidad sintetizada de inmunoglobulinas.** La concentración de inmunoglobulinas en el suero sanguíneo, es diferente para cada una de ellas y varía también según el estado fisiopatológico del organismo. En general, la concentración de IgG es alta y mínima la de IgD. En razón de la larga vida media de la IgG, su síntesis diaria es menor que de IgA, por ejemplo, de la cual a pesar de una concentración baja, casi 1/3 de la IgG, sin embargo la cantidad sintetizada diariamente, es mayor, por su menor vida media. (Basado en los datos de Rogentine y Colab., Clin. Res. 14: 335, 1960).

tes a la IgA y casi simultáneamente, las que corresponden a la IgM.

La síntesis de estos dos tipos de globulinas se inicia ya en el feto, según parece, a partir de la 20ª semana de embarazo¹³⁴.

Los dos tipos de inmunoglobinas, según parece, representan dos mecanismos bastante diferentes de lucha del ser contra ciertos agentes del medio ambiente³.

La inmunoglobina IgA, ya sea en los líquidos orgánicos o ya en los tejidos, por los cuales tiene especial afinidad, al entrar en contacto con el antígeno "dispara" una reacción en cadena, que da por resultado la liberación de sustancias farmacológicamente activas y que ocasionan cambios tisulares conocidos como: inflamación, edema, espasmo, que son desfavorables a la penetración subsiguiente del antígeno o del organismo productor de tal antígeno: bacteria u otro microorganismo.

Estando la inmunoglobina IgA presente en la saliva, lágrimas y, en general, en los líquidos y tejidos de cubierta del organismo, es decir, en las zonas de contacto del ser con su medio ambiente, representarían una primera línea defensiva gracias a un complejo mecanismo químico y de respuesta fisiopatológica. Parásitos como los nematodos, hongos y otros, inducen la producción de IgA³. Aunque el mecanismo fundamental de acción de la IgA, sería el descrito ya, de naturaleza química, la IgA, es capaz también de provocar fenómenos de hemaglutinación y precipitación.

La inmunoglobina IgM, pesada, de corta vida media, de escasa concentración en la sangre y también presente en las secreciones exócrinas, es capaz de aglutinar, de bloquear y hacer perder su eventual capacidad "agresiva" al antígeno. Es pues un silencioso anticuerpo bloqueante que puede impedir, a nivel de los epitelios, la penetración del antígeno invasor.

Las inmunoglobinas IgG representarían una forma altamente perfeccionada del anticuerpo "bloqueante". Es de bajo peso molecular, móvil, inmunológicamente versátil, pasa a través de la placenta, tiene una larga vida media y una concentración en la sangre de 10 a 15 veces mayor que la de IgM.

Si a pesar de los obstáculos que ofrecen las primeras líneas defensivas, el antígeno alcanza la intimidad del organismo, entran en juego, entonces, las abundantes moléculas de IgG y solamente si este último mecanismo falla o resulta insuficiente, el agente invasor podrá desarrollar su acción deletérea.

C. Inmunoprotección e inmunoagresión

Cuanto se ha descrito en los párrafos anteriores, sobre la inmunoprotección, se resume en la figura 13, la misma que permite, en forma gráfica, establecer la relación de este fenómeno con el de inmunoagresión que, en cierta forma, representa el otro lado de una misma medalla.

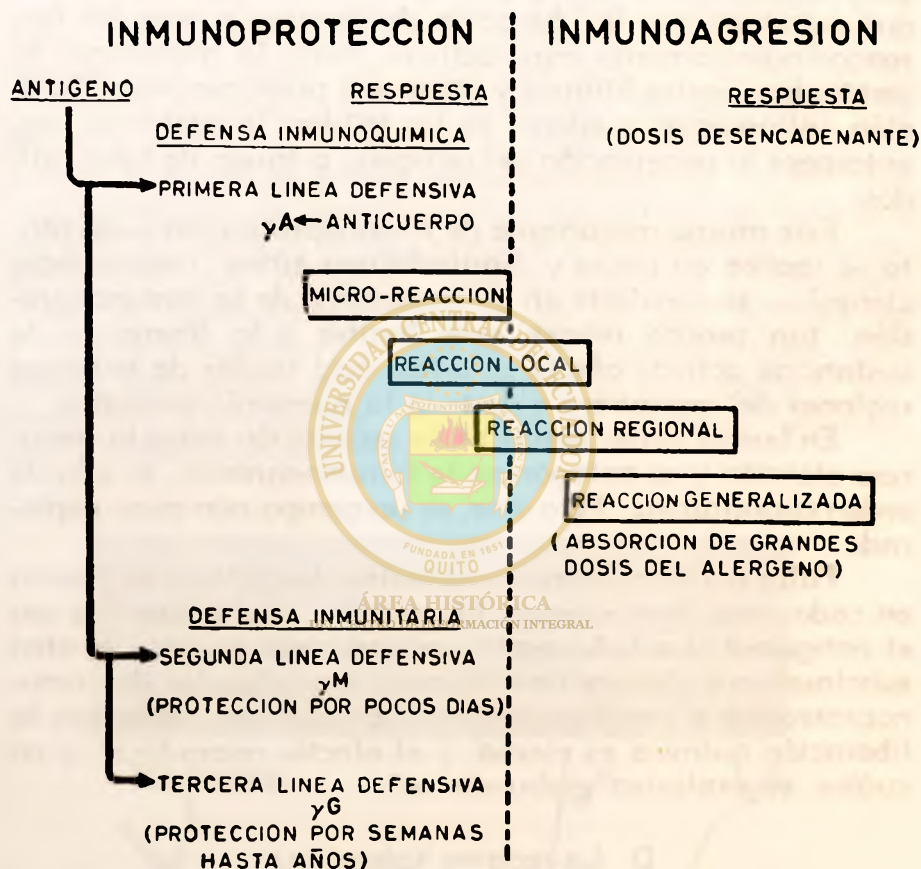


Fig. 13. Tipo de respuesta antigénica. La presencia de un antígeno en la intimidad de un organismo superior, desencadena una respuesta antigénica, con la síntesis de un o más anticuerpos. Uno de los primeros en aparecer sería la IgA, cuya unión con el antígeno invasor inicia una serie de reacciones químicas, con liberación de sustancias farmacodinámicamente activas que producen vasodilatación, edema, etc., fenómenos que pueden detener la penetración de más antígenos a través de los epitelios. En el otro extremo está la IgG, que bloquea silenciosamente, el antígeno que ha logrado penetrar al torrente circulatorio.

El primer mecanismo, según su intensidad y extensión de los tejidos afectados puede dar por resultado la **inmunoprotección** o la **inmunoagresión**. La reacción alérgica, se encuentra en esta segunda categoría.

El mecanismo químico-inmunitario, a cargo de la IgA, es, pues, un mecanismo defensivo, normal y corriente y además, en la misma medida que es común para todos los individuos los fenómenos inmunitarios a cargo de las globulinas IgG e IgM, lo son también aquellos en que intervienen las globulinas IgA.

Se mencionó ya que al reaccionar la IgA con el antígeno específico, se inicia una serie de reacciones químicas que culminan con la liberación de diversas sustancias farmacodinámicamente muy activas, como la histamina, la serotonina, varias kininas y otras que producen vasodilatación, inflamación y edema de los tejidos; lo cual a su vez, entorpece la penetración del antígeno a través de tales tejidos.

Este mismo mecanismo de inmunoprotección —en tanto se realice en pocos y limitadísimos sitios (micro reacciones)— se convierte en el mecanismo de la inmuoagresión, tan pronto rebese esos límites y la liberación de sustancias activas afecte la integridad tisular de extensas regiones del organismo o de toda la economía biológica.

En buena parte, entonces, la separación entre la inmunoprotección y su antagónica la inmuoagresión, es sólo de orden cuantitativo. Pero éste, es un campo aún poco explorado.

Falta por establecerse qué sustancias activas se liberan en cada caso: ¿son siempre las mismas, cualquiera que sea el antígeno? ¿La IgA constituye una clase única o existen subclases que determinan diversas modalidades de inmunoprotección e inmuoagresión? ¿En qué circunstancias la liberación química es escasa y el efecto micro-local y en cuáles, es explosiva y abundante?

D. La reagina (alergina)

Prausnitz y Kuestner, después de descubrir que el estado alérgico es susceptible de transferencia pasiva, dieron el nombre de **reagina**, al supuesto anticuerpo que, al inyectar el suero de un alérgico, sensibilizaba la piel del no alérgico.

1. **Naturaleza de la reagina.** Por muchos años se ha discutido la naturaleza y estructura química de las reaginas, hasta que en 1960 Augustin¹⁰⁶ y otros¹⁰⁷⁻¹⁰⁸ demostraron, mediante separación electroforética y preparación de

antisueros específicos, que la reagina es una IgA (fig. 14); pero las más recientes investigaciones^{66,100,109,110} sugieren que la reagina aunque tiene ciertas propiedades en común con la IgA, tiene otras propiedades que le diferencian de ésta y por lo mismo, se ha propuesto catalogar a la reagina como la IgE.

La reagina, aunque de peso molecular semejante a la IgG, no atraviesa como ésta la placenta. Tiene gran afinidad por los tejidos y en particular por los leucocitos; es absorbida fácilmente por los hematíes. Es termolábil y se inactiva a 56° C. Ya sea por su baja concentración en la sangre o ya por su propia estructura química no ha sido aún susceptible de identificación y cuantificación mediante las clásicas técnicas de aglutinación y precipitación directa. Es identificable mediante pruebas tisulares o celulares, como la sensibilización pasiva de la piel (prueba de Prausnitz y Kuestner) y otros tejidos y órganos como: pulmones, bronquios y mucosa. También es identificable y, parcialmente cuantificable, mediante las pruebas cutáneas: cuti e intradermo-reacción.

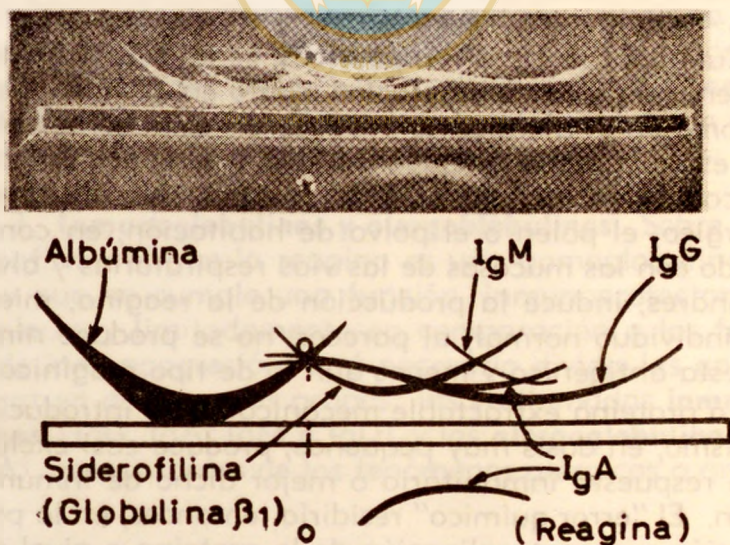


Fig. 14. Modelos de separación electroforética de las inmunoglobulinas. En la parte superior de la lámina y el esquema, separación de las diferentes fracciones proteicas del suero. Abajo, desplazamiento electroforético de la IgA pura (antisero de conejo para suero normal humano) (Basado en Augustin⁹).

La interacción entre reagina y alérgeno determina una serie de alteraciones citológicas y la liberación de sustancias farmacológicamente activas. Hay degranulación de los mastocitos y basófilos y liberación de histamina y otras sustancias.

De cuanto se ha expuesto puede, entonces, deducirse que la producción de IgA es un fenómeno biológico general que puede condicionar la defensa del organismo por un mecanismo químico. La alergia, en cambio, constituiría la excepción, la aberración biológica, tanto en el caso de que la reagina sea una IgA como en el caso de que fuera otra clase cercana de inmunoglobulina.

Decir que tal aberración biológica, es genéticamente determinada es la explicación más fácil y sencilla y por cierto, no exenta de base científica. ¿Mas en qué momento y cómo opera dicha aberración o "error químico" o quizá "error metabólico"?

2. Síntesis de la reagina. El alérgico, a diferencia de lo que sucede con el hombre normal, produce reaginas en respuesta a la inhalación de sustancias comunes, como polvo de habitación o pólenes, o ante la ingestión de leche, huevo, o cualquier otra proteína.

Cuando, con fines terapéuticos, se inyecta un extracto de pólenes o polvo de habitación, tanto en el individuo normal como en el alérgico se produce un anticuerpo del tipo IgG y es de carácter bloqueante. No se produce en el alérgico, como podría suponerse, la reagina. No obstante, en el alérgico, el polen o el polvo de habitación, en contacto repetido con las mucosas de las vías respiratorias y alvéolos pulmonares, induce la producción de la reagina, mientras en el individuo normal, al parecer, no se produce ninguna respuesta antigénica y menos aun la de tipo reagínico.

La proteína extractable mecánicamente introducida al organismo, en dosis muy pequeñas, produce casi exclusivamente respuesta inmunitaria o mejor dicho de inmunoprotección. El "error químico" residiría, entonces, en la posible alteración o desnaturalización de la proteína a nivel de los epitelios, convirtiéndose en una reagina-inductora?

¿Qué estructura química debe tener el antígeno para que induzca la producción de una globulina IgG o de una reagina?

En el caso de los alimentos es bien conocido ya, que muchos de ellos pueden ingresar al torrente circulatorio, por lesiones de la mucosa intestinal u otra causa, en un estado de completa digestión, como polipeptídicos que pueden actuar antigénicamente. Por lo mismo, no es raro identificar, en pacientes normales, inmunoglobinas contra dicho alimento¹¹¹, pero lo común es que sean IgG. En algún alérgico se desarrollará la reagina, mas ¿por qué no se desarrolla esa particular reagina en todos los pacientes alérgicos? ¿Por qué unos se sensibilizan a un alérgeno y otros a otro? ¿Por qué unos se sensibilizan a un polen y otros a otro polen? Sobre el fondo de una predisposición genéticamente determinada, parece que es indispensable la coincidencia, al azar, de un alérgeno o más precisamente de un determinante antigénico, con cierta y especial estructura química, con la personal condición genética del atópico, para que se desarrolle la alergia a un inhalante, a un alimento u otro alérgeno.

El problema se complica aún más si se considera que pueden influir decisivamente otros factores, a más del genético y de estructura química del antígeno. Es sabido que las ratas y ratones, que son difícilmente anafilactizables, se sensibilizan con facilidad si al antígeno se le agrega ciertas bacterias muertas, como *H. pertusis* o los llamados adyuvantes. El animal se vuelve también histamino-sensible. ¿Qué relación tiene este fenómeno experimental con la alergia de los pacientes?

3. **Inmunoglobulinas y alergoglobulinas.** Sobre todo si se confirma el que la reagina es una gamaglobulina especial y que no cumple una función inmunoprotectora o la cumple muy limitadamente en comparación a los fenómenos de inmunoagresión, será necesario dividir las gamaglobulinas en dos grandes grupos: las ya llamadas **inmunoglobulinas** (IgG, IgA, IgM e IgD) y las **alergoglobulinas** (IgE o IgA), responsables de los fenómenos alérgicos o anafiláticos.

IV. INMUNOLOGIA Y ALERGIA A DROGAS

Tras la brevísima revisión que se ha efectuado acerca de las inmunoglobulinas y las reaginas, puede entenderse

mejor el problema de la alergia a drogas y la presencia de anticuerpos antidroga, en la sangre o los tejidos.

Si volvemos, por lo mejor estudiado, al ejemplo de la penicilina, es preciso reexaminar el problema de la **penicilina como antígeno** y la alergia a la penicilina.

Una vez que la penicilina sufre la necesaria transformación metabólica y se combina, firmemente, a una cierta proteína, esta droga puede actuar ya como antígeno. ¿Que anticuerpo se formará ante dicha estimulación antigénica? ¿Se producirán sólo reagentes?

A. Las hemaglutininas

Novi y Ortolani¹⁰, en un estudio comparativo, han encontrado hemaglutininas en el suero del 12,5% de pacientes catalogados, previamente, como alérgicos a la penicilina y en el 6,7% de individuos tomados al azar para comparación y que no habían presentado ninguna reacción desfavorable al antibiótico. Radermecker y Salman¹¹, en un trabajo más extenso han hallado reacciones de hemaglutinación positiva en el 5,1% de pacientes normales, que no estaban, ese momento, en tratamiento con penicilina; en el 16,2%, en pacientes normales que estaban en tratamiento penicilínico, en el 9,1% de pacientes que tuvieron alguna reacción alérgica a la penicilina con más de un año de anterioridad a la hemaglutinación y en el 71% de los pacientes, cuya reacción alérgica se había producido en un lapso inferior de un año.

La frecuencia de la hemaglutinación varía, considerablemente, de acuerdo a muchos factores. Uno y muy importante, como se desprende ya del trabajo mencionado es el tiempo transcurrido desde la administración de la droga. De Weck¹⁷, clasifica a la alergia a la penicilina, desde este punto de vista en: a) reciente, cuando la hemaglutinación se efectúa antes de la **octava** semana después de la reacción alérgica y b) antigua, cuando se efectúa después de la octava semana, pues la curva de concentración de aglutininas en la sangre, llega a su pico entre la 1ª y 2ª semana después de la administración de la penicilina, cuando la prueba cutánea puede aún no ser positiva y cae dicho nivel a valores mínimos entre la 7ª y 8ª semanas. Influye asimismo el pH usado en la prueba de hemaglutinación: la prueba es

más positiva a pH 9 que a pH 7,4. Considerando condiciones óptimas, De Weck¹⁷ ha podido encontrar hemaglutinaciones hasta en un 87% de alérgicos a la penicilina.

B. Otros anticuerpos

Varios autores^{17, 112, 113, 114} han encontrado que las hemaglutininas están concentradas, en su mayor parte en la fracción globulínica γ_2S , es decir, se trata de IgM. Pero no es el único anticuerpo antipenicilínico que se encuentra en el suero de los pacientes tratados con penicilina. Según numerosos trabajos¹¹⁵⁻¹²⁰, se halla una variedad de inmunoglobulinas, algunas de las cuales, han sido identificadas como IgG¹²¹⁻¹²³.

Las globulinas IgG son capaces de producir la anafilaxis cutánea pasiva en el cobayo¹¹¹ (ACP), pero no en el hombre ni en el mono, en cambio las reaginas producen ACP en los monos pero no en el cobayo.

De estas y muchas investigaciones se deduce:

a) Las hemaglutininas, antipenicilínicas, que serían globulinas IgM, se producen en una proporción alta (pueden llegar hasta el 17%) de los individuos que reciben este antibiótico, es decir, se producen en proporción de 10 a 20 veces más que de la que corresponde a pacientes que se sensibilizan alérgicamente;

b) Entre alérgicos a la penicilina, la hemaglutinación específica es más frecuente (hasta el 90%) que entre los no alérgicos y además parece que en ellos es más alto el título de aglutinas;

c) Según la mayoría de investigaciones, no se encuentran precipitinas en el suero sanguíneo de quienes han recibido penicilina sea que hayan o no desarrollado alergia a dicho antibiótico;

d) En cerca del 50% de pacientes que reciben penicilina se desarrollan globulinas IgG, identificables por la ACP;

e) La frecuencia de anticuerpos (según la ACP) en el suero sanguíneo de quienes han sido tratados con penicilina, es muy semejante entre alérgicos a dicho antibiótico y también no alérgico al mismo, aunque la intensidad de la reacción local es mayor en quienes han presentado reacción alérgica, particularmente, el shock;

f) La transferencia pasiva de Prausnitz y Kuestner (P-K), es específica, sólo se produce con suero de pacientes alérgicos a la droga. Pero no todo suero de alérgico a la droga produce la sensibilización pasiva, sino sólo, en promedio, en 33 % de ellos¹⁰.

En conclusión, una misma droga y en este caso concreto, la penicilina (fig. 15), puede inducir la producción de varios tipos de inmunoglobulinas, como IgG e IgM y también de reaginas (IgA o IgE). Las reaginas se producen en la proporción menor de individuos, de los cuales la mayoría

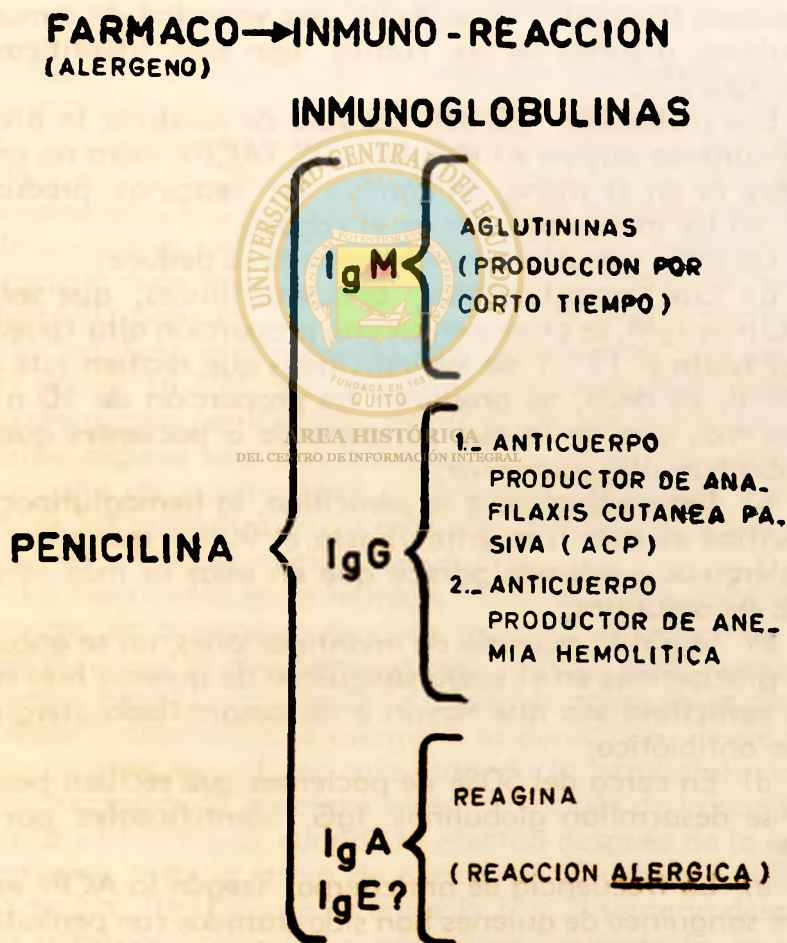


Fig. 15. Respuesta antígenica ante la administración de penicilina. Un mismo antígeno, en este caso la penicilina, puede inducir la síntesis de varias inmunoglobulinas cuya reacción con el antígeno dará diferentes fenómenos fisiopatológicos.

son atópicos y en algunos es posible que, la sola circunstancia de la administración parenteral de la droga, brinde la oportunidad de que se manifieste una predisposición alérgica, genéticamente condicionada, pero que ha permanecido oculta, hasta entonces. En una porporción mucho mayor se producen las inmunoglobulinas IgM e IgG, cuya presencia en el suero sanguíneo, no es prueba de "alergia" a la penicilina, pero cuya alta concentración da un indicio de elergia.

También la producción de estos anticuerpos dependería de condiciones genéticas apropiadas, de parte del "huésped".

Se deduce pues que no existe una prueba de laboratorio ciento por ciento segura para el diagnóstico del estado alérgico a la droga. Ni siquiera la transferencia pasiva Prausnitz y Kuestner, ni la intra-dermorreacción es positiva en la totalidad de los casos de alergia medicamentosa, clínicamente cierta.

A las técnicas mencionadas anteriormente habría que agregar las relacionadas con liberación de histamina¹²⁵, en presencia de la droga, de los leucocitos, en general, de los basófilos, en particular; técnica que ha sido muy criticada, por varios autores³, debido a la imprecisión de sus resultados.

Augustin³, ha descrito otra técnica de diagnóstico **in-vitro**, la que ha denominado "aglutinación leucocitaria de doble capa", cuyos resultados son paralelos a los de la prueba de P-K.

Lo descrito no agota el tema de los tipos de anticuerpos cuya producción induce la penicilina. Ley y colaboradores¹²⁶ y otros^{123, 127, 130} han descrito otro anticuerpo que produce anemia hemolítica. Se trataría de una aglutinina pero no del tipo $_{19}S$ sino $_{7}S$ y por tanto IgG. Se trataría de otro tipo de inmunoagresión, pero en este caso no a cargo de una IgA o una reagina sino más bien de un típico anticuerpo bioqueante debido a estructura IgG.

Finke y colaboradores¹³¹ han podido seguir el curso de la prueba cutánea positiva, tanto a la propia penicilina como a la peniciloil polilisina en un grupo de alérgicos al antibiótico. Durante los primeros días o primeras semanas que siguen a una reacción alérgica, la prueba cutánea es positiva en cerca del 100% de pacientes, pero en los meses

siguientes, dicha prueba va tornándose negativa hasta que al cabo de dos años es negativa en la mayoría de ellos.

En muchos casos la prueba de hemaglutinación, la prueba cutánea y otras, se efectúan, precisamente, después de que la reacción alérgica ya se ha producido. Este hecho implica la sensibilización previa, es decir, el paciente tenía para entonces reaginas en su organismo. Los resultados descritos anteriormente, llevan a pensar que independiente de lo que sucede con las reaginas, la nueva inyección de la droga tiene un poderoso efecto inmunogénico. De Weck¹⁷, por ejemplo, encuentra que el título de las hemaglutinaciones alcanza las cifras más altas a las dos semanas después de la reacción alérgica. Algo semejante encuentran Finke y colaboradores¹⁸ con relación a la prueba cutánea.

Aunque mucho menos conocido el problema, en relación a las otras drogas que han producido fenómenos alérgicos, las pocas experiencias sobre pruebas cutáneas y reacciones **in-vitro** parecen confirmar cuanto se ha dicho sobre la alergia a la penicilina.

C. Correlación entre manifestaciones clínicas e inmunológicas

Si se combina en un mismo diagrama, como se ha hecho en la fig. 16, algunas de las manifestaciones clínicas y algunos de los fenómenos inmunológicos, se observa que cada uno sigue un tiempo-curso enteramente independiente. El shock anafiláctico, mortal o no —que no se indica en el diagrama—, se produce después de pocos minutos de la inyección del antibiótico, la recuperación del shock se produce dentro de las 24 a 48 horas siguientes, aunque a veces, persisten manifestaciones cutáneas. Las dermatopatías por alergia a la penicilina, en la mayoría de los casos, se inicia dentro de las primeras 48 horas de la administración de la droga y persisten por 2 o más semanas, pese a que la droga debe haberse metabolizado y eliminado por completo en los primeros días. La anemia hemolítica alcanza su máxima intensidad, en la segunda semana, de la iniciación del tratamiento penicilínico y luego cede aún espontáneamente. Se analizó ya el curso de la hemaglutinación y las pruebas cutáneas. En definitiva, como respuesta a una misma droga, se producen varios tipos de inmunoglobulinas, en forma

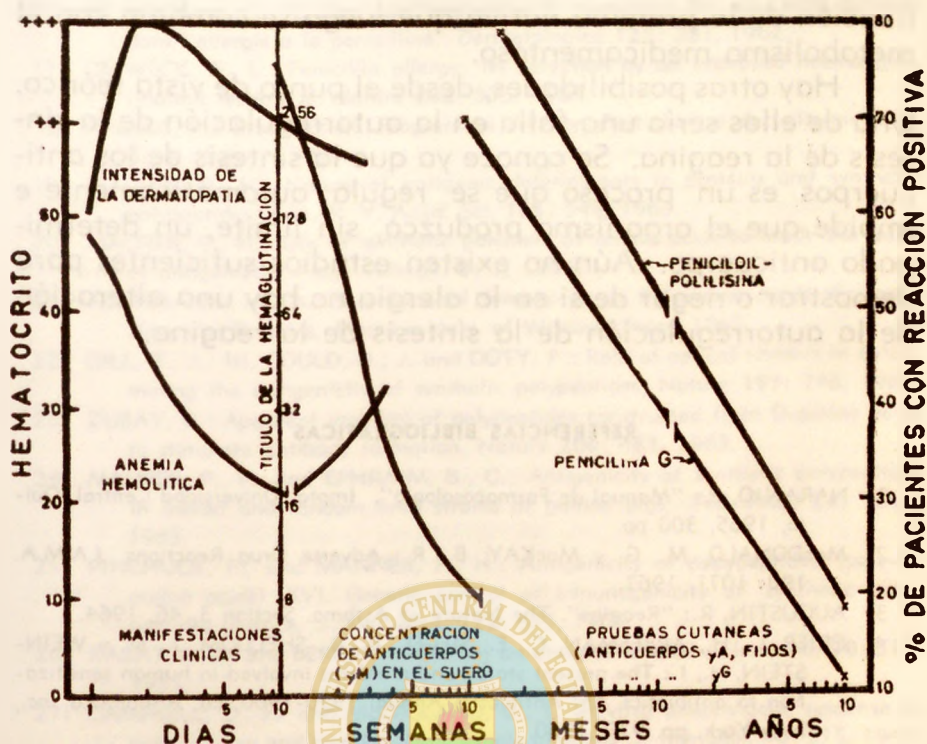


Fig. 16. Tiempo-curso de algunos fenómenos fisiopatológicos y de la concentración de inmunoglobulinas. La dermatopatía alérgica (si se exceptúa el shock anafiláctico) por penicilina, es un fenómeno de rápida aparición, mientras la anemia hemolítica llega al máximo de su intensidad después de los 10 días consecutivos a la administración de la droga. El anticuerpo que aparece precozmente es la IgM y, asimismo, desaparece pronto, en cambio la prueba de alergia cutánea, que no es positiva en todos los alérgicos a la penicilina, puede persistir hasta por 10 años.

independiente unas de otras. Unas globulinas, probablemente tienen carácter protector, mientras otras tienen carácter agresivo.

Todo esto constituye un motivo importante, para poner sumo cuidado en la interpretación clínica de una prueba **in-vitro** o **in-vivo**.

Hemos mencionado anteriormente la posibilidad que el "error químico" genéticamente determinado y que conduce a la alergización, pudiera operar al momento del metabolismo inicial de la proteína heteróloga o en el caso de la droga, se manifestaría como una posibilidad del metabolismo alterno del compuesto químico, cuando hay más de una posibilidad metabólica o por cierta desatura-

lización de la proteína nativa que luego se combina con el metabolismo medicamentoso.

Hay otras posibilidades, desde el punto de vista teórico. Una de ellas sería una falla en la autorregulación de la síntesis de la reagina. Se conoce ya que la síntesis de los anticuerpos es un proceso que se regula automáticamente e impide que el organismo produzca, sin límite, un determinado anticuerpo. Aún no existen estudios suficientes para demostrar o negar de si en la alergia no hay una alteración de la autorregulación de la síntesis de la reagina.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) NARANJO, P.: "Manual de Farmacosología". Impta. Universidad Central, Quito, 1965, 300 pp.
- 2) MacDONALD, M., G. y MacKAY, B., R.: Adverse Drug Reactions. J.A.M.A. **190**: 1071, 1967.
- 3) AUGUSTIN, R.: "Reagins". The Nature of Asthma. Section 3, 46, 1964.
- 4) CRIEP, L., H., ARBESMAN, C., E., SIEGEL, B., B., SHELDON, J., M. y WEINSTEIN, H., I.: The present status and problems involved in human sensitization to antibiotics. En: Antibiotics Annual 1950-1960, Ed. Antibiotica Inc., New York, pp. 979, 1960.
- 5) KRAPIN, D.: Anaphylaxis with orally administered penicillin, New Eng. J. Med. **267**: 820, 1962.
- 6) NARANJO, P., y BANDA DE NARANJO, E.: Polinosis. Estudio clínico y botánico. Quito, Impta. Universidad Central, 1950, 220 pp.
- 7) CORTES, J. L.: Alergia clínica. Principales características en México. Impresiones Modernas, S.A., México, Tomo II, 1958.
- 8) SAMTER, M. y BARRIMAN, G., H.: Drug Allergy. Rev. Pharmacol., **4**: 265, 1964.
- 9) MILLER, F., F.: History of drug sensitivity in atopic persons. J. Allergy **40**: 46, 1967.
- 10) NOVI, C. and ORTOLANI, C.: Reazione allergiche agli antibiotici: considerazione casistiche e ricerche sierologiche. Minerva Médica **55**: 4005, 1964.
- 11) LANDSTEINER, K. and JACOBS, J.: Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. IV. J. Exper. Med. **64**: 625, 1936.
- 12) LANDSTEINER, K. and CHASE, M.: Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. IV. Anaphylaxis induced by picryl chloride and 2, 4-dinitrochlorobenzene. J. Exper. Med. **66**: 337, 1937.
- 13) GELL, P., G., H., HARRINGTON, C., R. and RIVERS, R., P.: The antigenic function of simple chemical compounds: production of precipitins in rabbits. Brit. J. Exper. Path. **27**: 267, 1946.
- 14) EISEN, H., N. and BELMAN, S.: Studies on hypersensitivity to low molecular weight substances. II. Reactions of some allergenic substituted dinitrobenzenes with cystine of skin proteins. J. Exper. Med. **98**: 533, 1953.
- 15) EISEN, H., N., ORRIS, L. and BELMAN, A.: Elicitation of delayed allergic skin reactions with haptens: the dependence of elicitation of hapten combination with protein. J. Exper. Med. **95**: 473, 1952.

- 16) DE WECK, A., L.: Etudes sur l'allergie a la penicilline IV. Les tests cutanés dans l'allergie a la penicilline. *Dermatologica* **125**: 283, 1962.
- 17) DE WECK, A., L.: Penicillin allergy: Its detection by an improved hoemagglutination technique. *Nature* **202**: 975, 1964.
- 18) KALLOS, P.: Introduction. *Progress in Allergy. Fortschritte der allergielehre.* Basel (Suiza), 1967.
- 19) MAURER, P., H.: Nature of antigenic determinants in proteins and synthetic polypeptides. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **103**: 549, 1963.
- 20) MAURER, P., H.: Use of synthetic polymers of amino acids to study the basis of antigenicity. *Progr. Allergy.* **8**: 1, 1964.
- 21) ATAHMANN, M., A.: *International Symposium of Polyamino Acids. Polypeptides and Proteins*, Madison Univ. of Wisconsin Press, 1962.
- 22) GILL, T., J.: III, GOULD, H., J. and DOTY, P.: Role of optical isomers in determining the antigenicity of synthetic polypeptides, *Nature* **197**: 746, 1963.
- 23) ZUBAY, G.: Apparent inability of polypeptides constructed from D-amino acids to stimulate antibody formation. *Nature* **200**: 483, 1963.
- 24) MAURER, P., H. and EPHRAIM, B., C.: Antigenicity of synthetic polypeptides in inbred and random bred strains of guinea pigs. *Fed. Proc.* **24**: 1181, 1963.
- 25) PINCHUCK, P., and MANNER, P., H.: Antigenicity of polypeptides (poly- α -amino acids) XVI. Genetic control of immunogenicity of synthetic polypeptides in mice. *J. Exp. Med.* **122**: 673, 1965.
- 26) KABAT, E., A. and BERG, D.: Dextran, an antigen in man. *J. Immunol.* **70**: 514, 1953.
- 27) CAMPBELL, D., H. and McCASLAND, G., E.: In vitro anaphylactic response to polyhaptenic and monohaptenic simple antigens. *J. Immunol.* **40**: 315, 1944.
- 28) ISHIZAKA, K. & CAMPBELL, D., H.: Biological activity of soluble antigen-antibody systems and the probable role of complement. *J. Immunol* **83**: 105, 1959.
- 29) FARAH, F., S., KERN, M. and EISEN, H., N.: Specific inhibition of wheal-and-erythema responses with univalent haptens and univalent antibody fragments. *J. Exper. Med.* **112**: 1211, 1960.
- 30) PARKER, C., W., KERN, M. and EISEN, H., N.: Polyfunctional dinitrophenyl haptens as reagents for elicitation on immediate type allergic skin responses, *J. Exp. Med.* **115**: 789, 1962.
- 31) PARKER, C., W., SHAPIRO, J., KERN, M. and EISEN, H.: Hypersensitivity to penicillenic acid derivatives in human beings with penicillin allergy. *J. Exp. Med.* **115**: 821-838, 1962.
- 32) CAHILL, K., M.: Chloramphenicol hypersensitivity. *Lancet* **2**: 277, 1962.
- 33) FEINBERG, S., M.: Allergy from therapeutic products. *J.A.M.A.* **178**: 815, 1961.
- 34) SYMMERS, N., L.: Sensitivity reactions to drugs, *Symposium of the Council for International Organization of Medical Science*, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1958.
- 35) DAVIES, G., E.: Allergic reactions as hazards in the use of new drugs. En: *The evaluation of drug toxicity.* Churchill Ltd., London, pp. 58, 1958.
- 36) LOWELL, F., C.: Allergic reactions to sulfonamide and antibiotic drugs. *Ann. Int. Med.* **43**: 333, 1955.
- 37) KANTOR, F., S., OJEDA, A. and BENACERRAF, B.: Studies on artificial antigens. I. Antigenicity of DNP-Polylysine and DNP copolymer of lysine and glutamic acid in guinea pigs. *J. Exp. Med.* **117**: 55-69, 1963.

- 38) LEVINE, B., B., OJEDA, A. and BENACERRAF, B.: The genetic control of the immune responses to hapten-poly-L-lysine conjugates in guinea pigs. *J. Exp. Med.* **118**: 953, 1963.
- 39) KUNKEL, H. G. and PRENDERGAST, R.A.: Subgroups of gamma-A immune globulins. *Proc. Soc. Exper. Bio. & Med.*, **122**: 910, 1966.
- 40) SMITHIES, O.: Gamma-globulin variability: a genetic hypothesis. *Nature* **199**: 1231, 1963.
- 41) KEEPER, Ch., S., MARSHALL, F., G., LOCKWOOD, K., E. and WOOD, W., B.: Penicillin on the treatment of infection. *J.A.M.A.* **112**: 1217, 1943.
- 42) KITCHEN, D., K., REIN, C., R., THOMAS, E., W. and SPOOR, H., J.: Reactions to penicillin. *Emer. J. Syph.* **35**: 578, 1951.
- 43) SONCK, C., E.: Hypersensitivity to penicillin. *Nor. Med.* **43**: 779, 1950.
- 44) BROWN, W.: An evaluation of the incidence of reactions to penicillin. *Brit. J. Ven. Dis.* **36**: 30, 1960.
- 45) McFARLAND, R., B.: Reactions to benzathine penicillin. *New Eng. J. M.* **259**: 62, 1958.
- 46) ANDERSEN, A.: Report on a survey of allergic reactions to penicillin. *M. J. Australia* **46**: 827, 1959.
- 47) WELCH, H., LEWIS, C., N., WEINSTEIN, H., I. and BOECKMAN, B., B.: Food and Drug Administration, Washington, D.C., 1957.
- 48) HARRIS, J., VAUGHAN, J., H.: Immunologic reactions to penicillin. *J. Allergy* **32**: 119, 1961.
- 49) REISMAN, R., E., ROSE, N., R., WITESBISKY, E. and ARBESMAN, C., E.: Penicillin allergy and desensitization. *J. Allergy* **33**: 178, 1962.
- 50) ZANUSSI, C., and MAZZEI, D.: Nuovi orientamenti della patologia allergica da antibiotici, VI Congre. Naz. Soc. It. Allergol. Pavia, 20-21 ottobre 1963. *Folia Allergol.* **10**: 6, 1963.
- 51) SIMPSON, W., G.: Penicillin reactions. Presented at the International Congress of Dermatology, Washington D.C. Sept. 9-15, 1962.
- 52) PARKER, C., W. and THIEL, J., A.: Skin testing in penicillin allergy. Presented at the Forty-Fourth Annual Session of the American College of Physicians, Denver, Colorado, April 1-5, 1963 (Abstract). *Ann. Int. Med.* **58**: 753, 1963.
- 53) RYTEL, M., W., KLION, F., M., ARLANDER, T., R. and MILLER, L., F.: Detection of penicillin hypersensitivity with penicilloypolysyne. *J.A.M.A.* **186**: 894, 1963.
- 54) WILLIAMS, D., A. and LEOPOLD, J., G.: Death from bronchial asthma. III Congrès International D'Allergologie, Ed. Médicales Flammarion, pp. 119, Paris, 1958.
- 55) SERAFINI, U. et DI NARDO, U.: L'allergie et son retentissement social dans les différents pays. Italia. *Idem*, pp. 859, *idem*.
- 56) DUCHAINE, J.: L'allergie et son retentissement social dans les différents pays. Belgique. *Idem*, pp. 775, *idem*.
- 57) NARANJO, P.: Caracteres del asma en el Ecuador. En prensa.
- 58) World Health Organization: Nomenclature for human immunoglobulins. *Bull. World Hlth. Org.* **30**: 447, 1964.
- 59) FRANKLIN, E., C.: Structural Units of Human γ S gamma globulin. *J. Clin. Invest.* **39**: 1933, 1960.
- 60) MANNIC, MART and KUNKEL, H., G.: Classification of myeloma proteins, Bence Jones proteins, and macroglobulins into two groups on the basis of common antigenic characters. *J. Exp. Med.* **116**: 859, 1962.

- 61) PORTER, R., R.: Gamma globulin and antidodies. In: *The Plasma Proteins* by Puttman, F. W. (Ed.). New York, Academic Press, 1960, pp. 241-277.
- 62) EDELMAN, G., M. and BENACERRAF, B.: On structural and functional relations between antibodies and proteins of the gamma-system. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **48**: 1035, 1962.
- 63) PORTER, R., R.: Chemical structure of gamma-globulin and antibodies. *Brit. Med. Bull.* **19**: 197, 1963.
- 64) PORTER, R., R.: The structure of gamma-globulin and antibodies. In: *Basic Problems in Neoplastic disease*, Gellhorn, Alfred (Ed.). New York, Cumbio University Press, 1962, pp. 177-194.
- 65) FISCHER, D., S.: Theories of antibody formation: A Review. *Yale J. Biol. Med.* **37**: 1, 1967.
- 66) FRANKLIN, E., C.: Genetic polymorphism of gamma-globulins in man (Editorial). *Am. J. Med.* **43**: 1, 1967.
- 67) EDELMAN, G., M. and GALLY, J., A.: The nature of Bence-Jones proteins. Chemical similarities to polypeptide chains of myeloma globulins and normal gamma-globulins. *J. Exp. Med.* **116**: 207-227, 1962.
- 68) TITANI, K., WIKLER, M. and PUTMAN, F., W.: Evolution of immunoglobulins: Structural homology of kappa and lambda Bence-Jones proteins. *Science* **155**: 828, 1967.
- 69) COHEN, S.: Structure of antibodies. *Int. Arch. Allergy* **28**: 84, 1965.
- 70) COHEN, S., and PORTER, R., R.: Structure and biological activity of immunoglobulins. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **122**: 910, 1966.
- 71) FRANKLIN, E., C.: The immune globulins-their structure and function and some techniques for their isolation. *Progr. Allergy* **8**: 58, 1964.
- 72) COSTEA, N., YAKULIS, V. and HELLER, P.: Ligh chain heterogeneity of antigenic subgroups and specificities. *J. Exper. Med.* **124**: 715, 1966.
- 73) KUNKEL, H., G. and PREMDEGAST, R. A.: Subgroups of gamma-immune globulin and anti-i antibodies. *Fed. Proc.* **25**: 373, 1966.
- 74) FINSTEIN, D. and FRANKLIN, E., C.: Two antigenically distinguishable subclasses of human A myeloma proteins differing in their heavy chains. *Nature* **212**: 1496, 1966.
- 75) HARBOE, M., DEVERILL, J. and GODAL, H., C.: Antigenic heterogeneity of Waldenstrom type gamma-M-globulin. *Scandinav. J. Hemat.* **2**: 137, 1965.
- 76) MARTENSSON, L.: Gm characters of M components. *Acta Med. Scandinav.* **367**: 87, 1961.
- 77) FRANKLIN, E., C., FUDENBERG, H., MELTZER, M. and STANWORTH, D., R.: The structural basis for genetic variations of normal human gamma-globulins. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **48**: 914, 1962.
- 78) STEINBERG, A., G.: Progress in the study of genetically determined human gamma-globulin types (Gm and Inv. groups). *Progr. M. Genet.* **2**: 1, 1962.
- 79) FRANGIONE, B., FRANKLIN, E., C., FUDENBERG, H., H. and KOSHLAND M., E.: Structural studies of human gamma-G-myeloma proteins of different anglobulins. *Adv. Immunol.* **4**: 287, 1964.
- 80) MARTENSSON, L.: On the relationships between the gamma-globulin genes of the Gm system. A study of Gm gene products in sera, myeloma globulins and specific antibodies with special reference to the gene Gm (f). *J. Exper. Med.* **120**: 1169, 1964.
- 81) FAHEY, J., L.: Two types of gamma-myeloma proteins, beta 2 alfa myeloma proteins, gamma-1 macroglobulins and Bence-Jones proteins identified by

- two groups of common antigenic determinants. *J. Clin. Invest.* **42**: 811, 1963.
- 82) GREY, H., M. and KUNKEL, H., G., H. Chain subgroups of myeloma proteins and normal γ S gamma-globulin. *J. Exper. Med.* **120**: 253, 1964.
- 83) PUTNAM, F., W., TITANI, K. and WHITELEY, E.: Chemical structure of light chains: aminoacid sequence of type cappa Bence Jones proteins. *Proc. Roy. Soc. London. Ser. B* **166**: 124, 1966.
- 84) GRAY, W., DREYER, W., and HOOD, L.: Mechanims of antibody synthesis size differences between mouse cappa chains. *Science* **155**: 465, 1967.
- 85) PUTNAM, F., W. and EASLEY, C., W.: Shtuctural studies of the immunoglobulin I. The tryptic peptide of Bence Jones proteins. *J. Biol. Chem.* **240**: 1626, 1965.
- 86) PRESS, E., M., PIGGOT, P., J. and POSTER, R., R.: The N and C terminal aminoacid sequences of heavy chain from a pathological human immunoglobulin (gamma G). *Biochem. J.* **99**: 356, 1966.
- 87) ROTHFIELD, N., FRANGIONE, B and FRANKLIN, E., C.: Slowly sedimenting mercapto-ethanol-resistant antinuclear factors related antigenically to M immunoglobulins in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* **44**: 62, 1965.
- 88) FUDENBERG, H., H. and FUDENBERG, B., R.: Antibody to hereditary human gamma-globulin (Gm) factor resulting from maternal-fetal incompatibility. *Science* **145**: 170, 1964.
- 89) TERRY, W., D. and FAHEY, J., L.: Subclasses of human gamma globulin based on differences in the heavy polipeptide chains. *Science* **146**: 400, 1964.
- 90) VAERMAN, J., P. and PRENDERGAST, R., A.: Subgroups of gamma-A immune globulin. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **122**: 910, 1966.
- 91) MERTZER, M., FRANKLIN, E., C., FUDENBERG, H., and FRANGIONE, B.: Single peptide differences between gamma-globulins on different genetic (Gm) types. *Proc. Nat. Acad. Sc.* **51**: 1007, 1964.
- 92) KUNKEL, H., G.: Myeloma proteins and antibodies. *Harvey Lect.* **59**: 219, 1964.
- 93) KUNKEL, H., G., YOUNT, W., J. and LITWIN, S., D.: A genetically determined antigen of the Ne subgroup of gamma-globulin. Detection by precipitin analysis. *Science* **154**: 1041, 1966.
- 94) EDELMAN, G., M. and BENACERRAF, B.: On structural and functional relations between antidobies and proteins of the gamma-system. *Proc. Nat. Acad. Sc.* **48**: 1035, 1962.
- 95) FLEISHMAN, J., B., PORTER, R., R. and PRESS, E., M.: The arrangement of the peptide chains in gamma-globulin. *Biochem. J.* **88**: 220, 1963.
- 96) BAENA-CAGNANI, C.; ONETI, C., M., BERTOYA, C., J., ALAYE, N. y GLESE, D.: Las disproteinemias en inmunopatología. (Folleto sin fecha ni pie de imprenta).
- 97) FISHMAN, M.: Antibody formation in vitro. *J. exp. Med.* **114**: 838, 1961.
- 98) FISHMAN, M. and ADLER, F., L.: Antibody formation in vitro II. *J. exp. Med.* **117**: 592, 1963.
- 99) FISHMAN, M.; HAMMASTROM, R., A.: In vitro transfer of macrophage RNA to lymph-node cells. *Nature, Lond.* **198**: 549, 1963.
- 100) SCHWARTZ, R., S.: Metabolismo de Inmunoglobulina. En: *Clínicas Médicas de Norte América*. Vol. de Nvbre. 1966. Editorial Interamericana S.A., México. pp. 1487-1500.

- 101) NOSSAL, G., J., V., ADA, G., L. and AUSTIN, C., M.: Antigens in immunity II. Immunogenic properties of flagella, polymerized and flagellin in the primary response. *Australian J. Exp. Biol. & Med. Sc.* **42**: 283, 1964.
- 102) TORRIGIANI, G. y ROITT, I., M.: The enhancement of γ S antibody production by particulate antigen. *J. Exper. Med.* **122**: 181, 1965.
- 103) SINGER, J., M.: Immunologic aspects of rheumatoid arthritis and S. L. E. *Arthritis & Rheum.* **6**: 448, 1963.
- 104) BATTISTO, J., R. and MILLER, J.: Immunological unresponsiveness produced in adult guinea pigs by parenteral introduction in minute quantities of protein antigen. *Proc. Soc. Exper. & Med.* **111**: 111, 1962.
- 105) DRESSER, D., W.: Specific inhibition of antibody production. II. Paralysis induced in adult mice by small quantities of protein antigen. *Immunology* **5**: 378, 1962.
- 106) AUGUSTIN, R.: In Mechanism of Antibody Formation. Proceedings of a Symposium, Prague, 1959, Publ. House Czechoslovak Acad. Sci. Prague, pp. 94-105.
- 107) AUGUSTIN, R. and HAYWARD, B., J.: Human reagins to grass pollens and molds: their purification and physicochemical characterization. *Immunology* **3**: 45, 1960.
- 108) OSLER, A., G., LICHENSTEIN, L. M. and LEVY, D., A.: Immunologic aspects of human reaginic allergy: An *in vitro* method and some applications. *Arch. Exper. Pharmacol.* **250**: 111, 1965.
- 109) CONOLLY, R. y AUGUSTIN, R.: Failure to identify human skin-sensitizing (reaginic) antibodies with gamma-D globulins and a reassessment of their association with gamma-A globulins. *Nature*, en prensa.
- 110) ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T. and HORN BROOK, M.: Physicochemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J. Immunol.* **97**: 840, 1966.
- 111) BUCKLEY, T., H. and METZGAR, R., S.: Reactivity of human IgG antibodies in primate and guinea pig passive anaphylaxis. *Int. Arch. Allergy* **29**: 485, 1966.
- 112) RADERMACKER, M., and SALMON, J.: Etude de la sero-agglutination d'hématies "Penicillinees" chez l'homme allergique et non allergique a la penicilline. *Acta Allergologica* **285**, 1966.
- 113) FUDENBERG, H., H. & GERMAN, J., L.: Certain physical and biologic characteristics of penicillin antibody. *Blood* **15**: 683, 1960.
- 114) RYTEL, M., W., KLION, F., M., ARLANDER, T., R. and MILLER, L., F.: Detection of penicillin hypersensitivity with penicilloyl-polylysine. *JAMA* **186**: 894, 1963.
- 115) VAN ARSDEL, P., P.; TODE, A., D. and PASNICK, L., J.: Association of hemagglutinating antibodies with skin sensitivity in penicillin allergy. *J. Allergy* **34**: 526, 1963.
- 116) DE WECK, A., L.: Penicillin allergy: Its detection by an improved hemagglutination technique. *Nature* **202**: 975, 1964.
- 117) PARKER, C., W.: Immunochemical mechanism in penicillin allergy. *Fed. Proc.* **24**: 51, 1965.
- 118) HEGGIE, A., D.: Incidence in circulating antibody to penicillin in penicillin hypersensitivity reactions. *New Eng. J. Med.* **262**: 1160, 1960.
- 119) HARRIS, J., and VAUGHN, J., H.: Immunologic reactions to penicillin. *J. Allergy* **32**: 119, 1961.

- 120) FUDENBERG, H., H. and GERMAN, J., L.: Certain physical and biologic characteristics of penicillin antibody. *Blood* **15**: 683, 1960.
- 121) PETZ, L., D. and FUDENBERG, H., H.: Coombs-positive hemolytic anemia caused by penicillin administration. *New Eng. J. Med.* **274**: 178, 1966.
- 122) SWANSON, M., A. CHANMOUGAN, D., and SCHWARTZ, R.: Hemolytic anemia due to antipenicillin antibodies. *New Eng. J. Med.* **274**: 178, 1966.
- 123) DAWSON, B., and SEGAL, B., L.: Penicillin-induced immunohemolytic anemia. *Ach. Int. Med.* **118**: 575, 1966.
- 124) HEREMANS, J., F. and VAERMAN, J., P.: B2A-Globulin as a possible carrier of allergic reaginic activity. *Nature* **193**: 1.091, 1962.
- 125) SHELLEY, W., B. and COMAISH, J., S.: New test for penicillin allergy. *J. American Med. Assoc.* **192**: 36, 1965.
- 126) LEY, A., B. CAHAN, A.; & MAYER, K.: A circulating antibody directed against penicillin. *Bibl. Haemat.* **10**: 539, 1959.
- 127) VAN ARSDEL, P., P. and FRANZ K., B.: The nature of the antibody in penicillin induced hemolytic anemia (Abstracted). *J. Clin. Invest.* **42**: 988, 1963.
- 128) STRUMIA, P., V. and RAYMOND, F., D.: Acquired hemolytic anemia and antipenicillin antibody. *Arch. Inter. Med.* **109**: 603, 1962.
- 129) VAN ARSDEL, P., P. and GILLILAND, B., C.: Anemia secondary to penicillin treatment; studies on two patients with "non allergic" serum hemagglutinins. *J. Lab. Clin. Med.* **65**: 277, 1965.
- 130) BEARWELL, C., G.: Acute hemolytic anemia with antipenicillin antibodies complicating subacute bacterial endocarditis. *Proc. Roy. Soc. Med.* **57**: 332, 1964.
- 131) FINKE, S., R., GRIEGO, M., H., CONNELL, H. T., SMITH, E., C. and SHERMAN, W., B.: Results of comparative skin tests with penicilloyl-polylysine and penicillin in patients with penicillin allergy. *Amer. J. Med.* **38**, 71, 1965.
- 132) STANWORTH, D., R., HUMPGREY, J., H., BENNICHI, H. and JOHANSSON, S., G., O.: Specific inhibition of the Prausnitz-Küstner reaction by an atypical human myeloma protein. *The Lancet* **II**: 330, 1967.
- 133) PORTER, R. R.: The structure of antibodies. *Scient. Amer.* **217**: 81, 1967.
- 134) MATSEN, J. M., HEIMLICH, E.M. and BUSSER, R.: Fetal immunoglobulins immunofluorescent identification and localization in bone marrow. *Ann. Allergy*, **25**: 607, 1967.