



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA

169  
2ej.

ALERGIA MEDICAMENTOSA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA:

MARIA CRISTINA LOPEZ OLIVARES

ASESOR C.D. AUSTREBERTO FLORES

CIUDAD UNIVERSITARIA, D.F.

MAYO 1994

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

ALERGIA MEDICAMENTOSA

CON CARIÑO Y GRATITUD  
A MIS PADRES POR IMPULSARME  
Y BRINDARME SU APOYO.

**A MIS HERMANOS Y SOBRINOS.**

**Y AL FUTURO BEBE QUE  
DENTRO DE POCO ESTARA  
CONMIGO.**

## PROLOGO

En está tesina me propongo desarrollar el tema de "ALERGIA MEDICAMENTOSA", con el fin de que se conozcan los diversos tipos de manifestaciones alergicas, que algunos medicamentos empleados en Odontología pueden causar a determinados sujetos sensibles.

Otro aspecto que habrá de tomarse en cuenta es que la utilización de estos medicamentos, puede traer consecuentes resultados no deseados, tales como sensibilización del paciente, lo que pudiera determinar la aparición de ciertas manifestaciones alergicas de diversos grados, y efectos tóxicos al medicamento.

Está situación no deberá hacernos desistir del uso de los medicamentos, sino por el contrario motivarnos a dedicarle un poco o mucho más de tiempo de estudio; hasta llegar a la capacitación requerida para el conveniente manejo de tan diversos y valiosos auxiliares, ya que de está manera, los riesgos se verán altamente reducidos.

# I N D I C E

Página

1.- INTRODUCCION.....	1
2.- CONCEPTOS GENERALES.....	2
2.1 ALERGIA O HIPERSENSIBILIDAD.....	2
2.2 DOSIS.....	3
2.3 IDIOSINCRACIA.....	3
2.4 EFECTOS COLATERALES.....	3
2.5 EFECTOS SECUNDARIOS.....	4
2.6 HIPERREACTIVIDAD.....	4
2.7 TOXICIDAD.....	4
2.8 TOLERANCIA.....	5
3.- LA ALERGIA EN SU RELACION CON LA INMUNOLOGIA.....	5
3.1 CELULAS QUE PARTICIPAN EN LA RESPUESTA INMUNE....	6
3.2 SISTEMA INMUNOLOGICO (Cuadro).....	7
3.3 MOLECULAS O FACTORES HUMORALES ESPECIFICOS.....	10
3.4 FACTORES HUMORALES NO ESPECIFICOS .....	11
3.5 SISTEMA CELULAR ESPECIFICO.....	11
3.6 HAPTENOS.....	12
3.7 HISTAMINA Y ALERGIA.....	13
4.- MECANISMOS Y TIPOS DE HIPERSENSIBILIDAD.....	15
4.1 REACCION TIPO ANAFILACTICA.....	15
4.2 REACCION TIPO II ALERGIA CITOTOXICA.....	17
4.3 REACCION TIPO III ALERGIA A COMPLEJOS INMUNES....	18
4.4 REACCION TIPO IV ALERGIA RETARDADA.....	19
5.- MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA ALERGIA.....	20
5.1 FACTORES QUE INTERVIENEN EN LAS MANIFESTACIONES ALERGICAS.....	20
5.2 CLASIFICACION DE LAS ALERGIA MEDICAMENTOSAS.....	21
5.2.1 REACCIONES INMEDIATAS.....	22
5.2.2 REACCIONES TARDIAS.....	22
6.- DIAGNOSTICO DE LAS REACCIONES ALERGICAS PRODUCIDAS .	36
POR LOS MEDICAMENTOS.....	37
6.1 HISTORIA CLINICA DEL ENFERMO.....	37
6.2 PRUEBAS CUTANEAS.....	39

7.- MEDICAMENTOS MAS UTILIZADOS EN ODONTOLOGIA Y QUE PRODUCEN ALERGIA.....	44
7.1 ANESTESICOS LOCALES.....	44
7.2 ANTIBIOTICOS.....	45
7.3 ANALGESICOS.....	47
8.- TRATAMIENTO GENERAL DE LAS REACCIONES ALERGICAS....	48
8.1 TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES ANAFILACTICAS.....	48
8.2 ANTIHISTAMINICOS.....	49
8.4 ANTIHISTAMINICOS.....	49
8.4 CORTICOESTEROIDES.....	50
CONCLUSIONES.....	52
BIBLIOGRAFIA.....	53

## 1. - INTRODUCCION

Practicamente todos los medicamentos son capaces de producir efectos adversos en determinadas condiciones. El profesional que trata de cuidar o restituir la salud del hombre, no sólo fracasa, a veces, en su intento, sino que ocasionalmente provoca trastornos o afecciones a su paciente. Los efectos adversos pueden ser por alergia o por toxicidad.

Considerando que los fármacos utilizados en Odontología (anestésicos, analgésicos y antibióticos principalmente), pueden provocar reacciones alérgicas es necesario el estar perfectamente informados sobre los tipos de reacciones, así como de sus manifestaciones (inmediatas o tardías) que se pueden presentar en el paciente, así como el tipo de tratamiento al cuál debemos someterlo para evitar daños mayores que podrían desembocar en la muerte.

La acción tóxica de los medicamentos que como efecto colateral indispensable acompaña a los medicamentos es muy diferente a la hipersensibilidad o alergia, pues ésta se presenta con dosis mínima y con respuesta de tipo inmunológico, cosa que no sucede con la toxicidad. La acción tóxica también aumenta con la dosis.

## 2. CONCEPTOS GENERALES.

Todos los medicamentos son capaces de provocar efectos inespecíficos en el organismo a las personas a las que son administrados, pero dichos efectos pueden ser de distinta naturaleza, y de nomenclatura muy confusa, habiéndose creado una serie de términos cuyo significado es el siguiente:.

### 2.1 ALERGIA O HIPERSENSIBILIDAD

Es una respuesta atípica, que se presenta con participación del sistema inmunitario, caracterizada por reacciones de tipo vascular, respiratorio, nervioso, vasomotor, eruptivo, y cardíaco que puede ser desde un simple prurito hasta un shock anafiláctico.

La hipersensibilidad requiere de una primera exposición a un antígeno que dará lugar a la formación de anticuerpos específicos y que en una segunda exposición puede presentarse una reacción antígeno anticuerpo (Ag-Ac), que en ocasiones da lugar a la reacción alérgica.

La alergia medicamentosa en ocasiones puede presentarse al administrar ciertos medicamentos que se usan en odontología como son:

- Antibióticos, como la Penicilina.
- Analgésicos, como la Aspirina.
- Anestésicos Locales, como la Procaína.
- Anticonvulsionantes, como la Fenitoína.
- Hipnóticos, como Barbitúricos.
- Sueros Homólogos y Heterólogos.

En consecuencia el odontólogo debe estar preparado para actuar en consecuencia, cuando se presenta esta eventualidad producida por medicamentos.

## 2.2 DOSIS.

La ingestión deliberada o accidental de medicamentos en exceso de la dosis recomendada, tienen efecto acumulativo y es posible intoxicar a un paciente si se le administra en forma repetida la dosis terapéutica. También puede ocurrir si el paciente tiene alguna anormalidad en los órganos responsables de la biotransformación y excreción de dicho medicamento. Los efectos tóxicos de una sobredosis están relacionados con la cantidad total del medicamento en la circulación.

Esto diferencia a la toxicidad de la alergia pues en ésta se puede presentar con una dosis mínima y además con respuesta inmunológica, cosa que no sucede con la toxicidad.

## 2.3 IDIOSINCRACIA

Es una reacción inesperada del organismo con probable base genética, en que las dosis ordinarias de un medicamento producen una respuesta farmacológica cualitativamente diferente y que no está relacionada con los mecanismos inmunológicos. La cafeína en algunas ocasiones en lugar de estimular produce depresión.

## 2.4 EFECTOS COLATERALES.

Son aquellas manifestaciones de la farmacodinámica de un fármaco que se producen con las dosis terapéuticas de un medicamento; corresponden a su acción farmacológica que pueden ser deseables o indeseables. Se diferencian de los efectos tóxicos porque estos aparecen con el uso de grandes dosis (sobredosis) y que son perjudiciales. Los efectos colaterales son inherentes al medicamento de que se trate y siempre acompaña al efecto principal del fármaco.

## 2.5 EFECTO SECUNDARIO.

Son efectos que pueden aparecer en forma indirecta, como la modificación de la flora intestinal, cuando se utilizan antibióticos de amplio espectro, por tiempo prolongado.

## 2.6 HIPERREACTIVIDAD.

Se produce cuando un individuo reacciona con una respuesta de una magnitud inesperadamente alta con una dosis usual. Su causa generalmente es de origen genético; es decir la falta de una enzima o la deficiencia de un mecanismo bioquímico determinado por la ausencia o imperfección del gene correspondiente ocasionando la respuesta anómala al medicamento.

Ocurre de la variación biológica en la absorción, excreción y metabolismo y se manifiesta como una respuesta elevada al medicamento, constituyendo una función del receptor y no del medicamento.

## 2.7 TOXICIDAD.

Es la acción perjudicial de un medicamento sobre el organismo que depende de la dosis.

El efecto tóxico es mayor cuando más alta es la cantidad administrada, pero puede presentarse aún en dosis terapéuticas. Su mecanismo de acción involucra una mayor interacción con los receptores en la cual la absorción, distribución, biotransformación y eliminación del medicamento modifican su concentración en el sitio de acción y el tiempo de su sostenimiento.

Todos los medicamentos tienen varios efectos, algunos de los cuales pueden ser tóxicos de mayor o menor intensidad aún a dosis terapéuticas.

el efecto tóxico no depende de exposiciones previas al medicamento, puede presentarse como un efecto colateral o un efecto secundario. Las acciones más graves se producen por sobredosificación.

## 2.8 TOLERANCIA.

Es el aumento de capacidad del organismo para metabolizar con mayor rapidez algunos medicamentos, sobre todo aquellos que en alguna forma por su uso prolongado pueden ocasionar adicción (Barbitúricos, opiáceos).

## 3. LA ALERGIA EN SU RELACION CON LA INMUNOLOGIA.

Alergia, la reacción de este tipo fué considerada por largo tiempo únicamente como un mecanismo de defensa contra la agresión microbiana.

El organismo humano dispone de un sistema genético capaz de producir una infinidad de posibilidades de adaptación ante cada eventualidad proveniente del exterior, a partir de un número limitado de familiar de moléculas y de tipos celulares.

### 3.1 CELULAS QUE PARTICIPAN EN LA RESPUESTA INMUNE.

#### MACROFAGOS :

En casi todos los órganos y tejidos del cuerpo hay células fagocíticas, a las cuales se les ha agrupado en un sistema fagocítico mononuclear cuya función es la eliminación de partículas extrañas al organismo; esta eliminación es inespecífica pero puede estar activada por los mecanismos inmunes.

Su función principal es la fagocitosis y digestión de partículas extrañas, como los lo haría pensar su estructura. Modifica el material fagocitado de tal manera que cuando lo pasa a un linfocito es capaz de inducir una respuesta inmune, o sea que este linfocito responde dividiéndose y formando Ac (anticuerpos) y células sensibilizadas, capaces de reaccionar con ese Ag (antígeno), iniciando una serie de acontecimientos que pueden terminar en su eliminación.

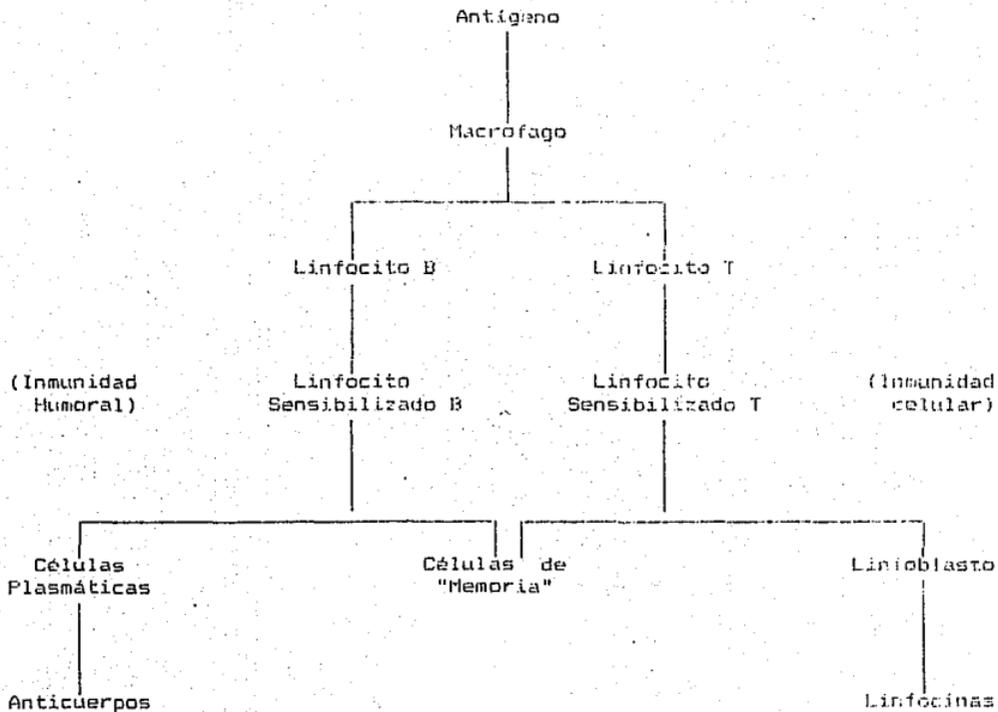
#### LINFOCITOS :

Se conocen dos tipos de linfocitos, cada uno con funciones distintas.

Los linfocitos "B" que provienen de la médula ósea y del bazo y los linfocitos "T" que maduran en el Timo y son los responsables de la inmunidad celular.

Los linfocitos "B" dan lugar a las células plasmáticas cuya función es formar las inmunoglobulinas que proporcionan la inmunidad humoral.

Los linfocitos "T" dan lugar a células efectoras de inmunidad celular (linfocitos sensibilizados), cooperan con linfocitos "B" aumentando la respuesta humoral a algunos Ag, y aunque no se han demostrado, se supone dan lugar a linfocitos de memoria tipo T. (ver cuadro 1).



Cuadro 1.- Sistema Inmunológico.

## **CELULAS PLASMATICAS:**

Su función principal y tal vez la única, es la síntesis y la secreción de Ac, son células terminales, pues sintetizan Ac durante breve tiempo y después mueren.

## **CELULAS DE MEMORIA:**

Las células de memoria son linfocitos que ya han sido expuestos una vez a un Ag; presentan en su membrana celular receptores que son capaces de reaccionar específicamente con el Ag al que han sido expuestos; su característica funcional principal es que cuando reaccionan con este Ag se dividen en forma asimétrica.

Esta división da lugar a la producción de las células efectoras de la inmunidad y por otra parte a la conservación de la memoria inmunológica para ese Ag.

## **LINFOCITOS SENSIBILIZADOS:**

Quando la respuesta a un Ag es de tipo celular el resultado es un linfocito que ha formado Ac contra ese Ag, pero el Ac no se secreta, sino que queda en la membrana celular con los sitios activos expuestos. Cuando este linfocito reacciona por segunda vez con el Ag, entra en gran actividad metabólica transformándose a una célula blástica (linfoblasto) y produce, además, una serie de substancias con diversas actividades biológicas, a las que en general se les llama linfocinas.

El linfoblasto es una célula más grande que el linfocito con núcleo más pequeño en relación al tamaño de la célula; la cromatina se hace más densa y hay acumulación de ribosomas en el citoplasma.

## **EOSINOFILOS :**

Los eosinófilos son leucocitos que se caracterizan por tener un citoplasma abundante con gran cantidad de lisosomas. Son atraídos a sitios donde hay uniones Ag-Ac y son capaces de fagocitar estos complejos, eliminándolos. En estados alérgicos se ha observado que muy constantemente aparece eosinofilia, pero no se sabe que papel juega esta elevación del número de eosinófilos circulantes.

## **BASOFILOS Y CELULAS CEBADAS :**

Los basófilos son células sanguíneas con una gran cantidad de gránulos que se tiñen de color oscuro con los colorantes habituales para sangre, ocultando todas las otras estructuras celulares. Estos gránulos contienen varias sustancias de acción farmacológica diversa.

Las células cebadas son basófilos que han pasado a los otros tejidos del organismo y tienen una morfología muy similar a los basofilos circulantes. Su función no se conoce con exactitud, pero juegan un papel muy importante en algunas reacciones anafilácticas ya que se desgranán liberando sustancias (histamina, serotonina, cinina, etc, etc.), que en general tienen actividad sobre la permeabilidad vascular y contraen algunos tipos de músculo liso.

La desgranulación de estas células se lleva a cabo por dos mecanismos:

1.- Cuando el individuo forma Ac. de tipo IgE (homocitotrópicos) contra determinado Ag. estos Ac. se van a unir a las células cebadas por el fragmento (factor celular), cuando el individuo se pone en contacto otra vez con el mismo Ag, reacciona con el Ac. unido a la célula y esto causa que esta se desgrane con la consecuente liberación de mediadores químicos (histamina, serotonina, prostaglandina, kinina etc.)

2.-Por el efecto de liberación de anafilatoxinas cuando hay reacción Ag-Ac y fijación del complemento provocando la desgranulación de células cebadas.

Dependiendo del estado de sensibilización, los efectos anafiláticos de estos mediadores son muy variados, y van desde un simple edema local, hasta un estado generalizado de choque anafilático.

### 3.3 MOLECULAS O FACTORES HUMORALES ESPECIFICOS

Las moléculas o factores humorales son los anticuerpos o inmunoglobulinas. Existen 5 familias: los IgG, IgA, IgM, IgD y lo IgE que son capaces de responder específicamente a alrededor de 40 mil antígenos diferentes.

Una inmunoglobulina es una proteína especializada, segregada por una célula linfocitaria y capaz de combinarse con el antígeno que ha desencadenado su producción.

Estos anticuerpos pueden desempeñar múltiples funciones, pero hay 3 fundamentales:

1.-Reconocer el antígeno y ligarse a él.

2.-Neutralizar directamente a un virus o toxina bacteriana o aglutinar entre sí a células y especialmente a bacterias.

3.- Poseen propiedades diferentes para cada familia de Ig especialmente la propiedad de activar factores humorales no específicos que la complementan.

### 3.4 FACTORES HUMORALES NO ESPECIFICOS

Los factores humorales no específicos están representados por moléculas proteínicas sanguíneas que constituyen el sistema del COMPLEMENTO. Está en estado de alerta cada vez que ciertos anticuerpos se ligan con sus antígenos específicos. Estas moléculas contribuyen a la creación de un estado Inflamatorio.

Las 3 manifestaciones de esta INFLAMACION son: rubor, calor, dolor; estos reflejan los mecanismos más eficaces de defensa no específica del organismo.

De este modo el complemento activa la dilatación de los pequeños vasos, la fagocitosis y el funcionamiento de los elementos celulares de la Respuesta Inmunológica.

Las células no específicas son las que toman a su cargo la fagocitosis, la fijación, la ingestión y después la destrucción de las partículas extrañas, especialmente de las bacterias,

Se trata de leucocitos o globulos blancos de la sangre, los polinucleares neutrófilos eosinófilos, los monocitos y los macrófagos.

### 3.5 SISTEMA CELULAR ESPECIFICO

Está constituido por los LINFOCITOS producidos en la médula ósea y distribuidos en la sangre, la linfa y todos los tejidos linfoides (Timo, ganglios, bazo y amígdalas). Se dividen en 2 grandes variedades, los LINFOCITOS T y los LINFOCITOS B.

Los Linfocitos T se agrupan en el Timo una vez que los produce la médula ósea. Los linfocitos B provienen de la médula ósea y del bazo y por la cooperación de un linfocito T auxiliar se transforman en plasmocitos anticuerpos que sintetizan la inmunoglobulina específica del antígeno.

## 3.6 H A P T E N O S

Algunas sustancias no macromoleculares llamadas HAPTENOS de peso molecular no muy alto y de estructura química relativamente sencilla pueden sin embargo, inducir la elaboración de anticuerpos. Esto se debe a un mecanismo indirecto, en el que el hapteno se une previamente a una proteína o macromolécula de naturaleza covalente de manera que ocasione una nueva característica en el compuesto dándole especificidad tanto en la producción del anticuerpo como en su reacción con él.

Un Hapteno es por lo tanto una sustancia de naturaleza no macromolecular, que unida a una proteína u otra macromolécula se convierte en un ANTIGENO. La proteína que se le une puede pertenecer al mismo organismo invadido. En ese caso la caracteriza de tal manera que es "desconocida" por el sistema inmunitario, que genera anticuerpos capaces de reaccionar con ella.

El sistema inmunitario puede fallar o distorsionarse no cumpliendo con su cometido e incluso volviéndose contra el individuo. Puede hacerlo en dos sentidos, funcionando exageradamente o no haciéndolo en forma suficiente.

Cuando se halla disminuido, se está en un síndrome inmunodeficitario y el organismo está mal defendido contra las infecciones. Cuando en cambio peca por exceso son posibles dos distintas distorsiones:

a) Los anticuerpos pueden ser originados por los componentes de los propios tejidos, que pierden su inmunotolerancia; esto genera las llamadas enfermedades o afecciones autoinmunes o autoagresivas o AUTOALERGIAS.

b) En segundo lugar algunos individuos pueden presentar reacciones modificadas exageradas, ante sustancias que normalmente son bien toleradas por la mayoría; esto se conoce con el nombre de ALERGIA O HIPERSENSIBILIDAD.

### 3.7 HISTAMINA Y ALERGIA

La histamina es la responsable de las principales características de la respuesta inflamatoria aguda sobre todo en los casos de Alérgia.

La inyección repetida de una proteína extraña (antígeno) estimula la producción de anticuerpos proteícos que se combinan con el compuesto extra; o de manera específica. La proteína ajena es ingerida inicialmente por los macrófagos que proporcionan una determinada información sobre el antígeno a los linfocitos. Estos almacenan la información hasta que vuelven a entrar en contacto con el agente extraño (Linfocitos de Memoria).

En ese momento los linfocitos "B" se transforman en células plásmáticas que secretan anticuerpos específicos capaces de combinarse con el antígeno.

Los anticuerpos que participan en las respuestas alérgicas de tipo inmediato son las inmunoglobulinas IgE (anticuerpos reagínicos) este tipo de anticuerpos participan en las respuestas asmáticas, en la Urticaria, en la fiebre del heno y en la anafilaxis. Las moléculas IgE se fijan en la superficie de las células cebadas poniéndose en contacto el antígeno con los mastocitos o células cebadas.

Los gránulos almacenados en su citoplasma liberan su contenido que incluye HISTAMINA (en la piel y mucosa nasal) y SRLA (substancia de reacción lenta de la anafilaxia) en los pulmones.

La histamina se encuentra en las células cebadas y en otras células del organismo. Una inyección de Histamina en la piel genera una triple respuesta. Hay una zona pálida central hinchada que se produce como consecuencia de un edema localizado, alrededor de esta zona hay una área eritematosa debido a la dilatación de las vénulas, arteriolas y capilares.

Finalmente en la zona más externa hay un reflejo brillante difuso que corresponde al reflejo arteriolar. La aplicación-local de Histamina sobre la piel, en el tejido celular sub cutáneo, es dolorosa e irritante.

La Histamina es un importante mediador químico de muchas reacciones alérgicas. Dentro de las células que se encuentra en forma inactiva, pero cuando es puesta en libertad se activa en respuesta a las reacciones Ag-Ac y a una variedad de agresiones.

Las principales acciones de la Histamina son; actuando sobre los receptores celulares H1 y H2 produciendo sobre:

1.- **Músculatura lisa:**

Contrae la mayor parte de músculos lisos. El broncoespasmo es una de las características distintivas del asma alérgico. Sin embargo, la músculatura lisa arteriolar funciona de otra manera.

2.- **Arteriolas y Capilares:**

La Histamina dilata los vasos esto conduce a una caída en la presión arterial que en las reacciones anafilácticas puede ser grave y rápida. También aumenta la permeabilidad capilar lo que permite la extravasación de líquido de la circulación, incrementando aún más la caída tensio-nal y produciendo edema.

3.- **La piel:**

La Histamina produce comezón, característica de las reacciones alérgicas dérmicas como la urticaria (exdantema, erupción pruriginosa).

4.- **Secreción Gástrica:**

Estimula la secreción gástrica y de pepsina.

## 4. MECANISMOS Y TIPOS DE HIPERSENSIBILIDAD

El sistema inmunitario es uno de los mecanismos básicos de defensa del organismo contra las sustancias extrañas.

Las respuestas inmunitarias son por lo tanto benéficas para el organismo en muchos enfermos, pero por alguna razón algunas reacciones causan daño histico. Estas reacciones son denominadas "Hipersensibilidades".

### 4.1 REACCION TIPO I ANAFILACTICA

El primer tipo corresponde a la hipersensibilidad inmediata y es provocada por la reacción Ag-Ac en la superficie de las células cebadas y basófilos, resultando en la liberación de mediadores farmacológicamente activos.

El tipo I se expresa como anafilaxis general o como una reacción local de roncha y enrojecimiento.

#### **MECANISMO:**

Su mecanismo implica la liberación en exceso de anticuerpos, en particular las inmunoglobulinas E (IgE).

Estos anticuerpos surgen principalmente en las formaciones linfoides que tapizan las mucosas respiratorias o digestivas al contacto con los antígenos (alérgenos). Ellos circulan en la sangre destinados a fijarse en ciertas células cebadas o polinucleares basófilos, estas dos variedades de células generan varias sustancias entre ellas la HISTAMINA.

### 1a. Etapa de la alérgia tipo I

**SENSIBILIZACION:** El macrófago capta y destruye al alérgeno, pero alerta al linfocito T, el cual estimula al linfocito B para que se transforme en plasmocito que produce los IgE específicos del alérgeno.

### 2a. Etapa

**FIJACION:** Los IgE se fijan sobre los mastocitos o los polinucleares bási-filos, después de circular por la sangre.

### 3a. Etapa.

**DESENCADENAMIENTO:** El alérgeno se presenta de nuevo pero esta vez al unirse a los IgE fijados sobre los mastocitos y los bási-filos, provocará la desgranulación y la liberación de los mediadores. Estos ejercen sus efectos sobre las fibras musculares lisas y los pequeños vasos y reclutan otras células efectoras.

Durante las reacciones alérgicas aparecen distintas sustancias que son directamente responsables de los trastornos que la acompañan.

Estas sustancias existen en el organismo y son liberadas durante el proceso. Se llaman hormonas locales, agentes autofarmacológicos o autacoides, la más im-potante es la HISTAMINA.

La histamina es un componente normal del organismo que se forma por la descarboxilación de un aminoácido como es la Histidina, también puede incorporarse por la absorción intestinal proveniente de algunos alimentos y la originada en el metabolismo de algunas bacterias intestinales.

Además de la Histamina, las granulaciones de los basófilos y de los mastocitos contienen dos factores cuyo papel es atraer a otras células. Uno es el NCF (Neutrophil Chemotactic Factor), que atrae a los polinucleares neutrofilos y el otro es el ECF (Eosinophil Chemotactic Factor) que atrae a los polinucleares eosinofilos. Junto a los mediadores se producirá otro grupo entre el alérgeno y la IgE que es el PAF o factor de Activación de las Plaquetas.

El conjunto de estos mediadores asocian sus efectos de manera diversa, produciendo contracción de las fibras musculares lisas, dilatación de los pequeños vasos, trasudación de su contenido y efectos inflamatorios.

Este tipo de alergia corresponde a las reacciones anafilácticas y a las manifestaciones de alergia inmediata que incluyen el asma, fiebre del heno, algunas urticarias, ciertos eczemas, fenómenos de intolerancia digestiva, y muchas otras manifestaciones.

#### 4.2 REACCION TIPO II ALERGIA CITOTOXICA

El daño en el tipo II es primordialmente una citólisis mediada por el complemento, producida por la reacción del anticuerpo con el antígeno sobre la superficie de las células y el complemento fijador.

En el dominio alérgico propiamente dicho, se asemejan los accidentes de alergia medicamentosa. Un medicamento de pequeño peso moléculas o un derivado de este medicamento llega a fijarse por azar sobre la pared de una célula, o de una plaqueta. El medicamento que era demasiado pequeño por ser antigénico de por sí, se beneficia de la masa considerable de la célula que lo lleva y se vuelve capaz de producir la formación de anticuerpos IgG y de los IgM. Estos anticuerpos específicos del medicamento van a unirse con el medicamento fijador sobre la célula.

El complemento siempre disponible se activa en contacto con el conjunto antígeno(célula) + anticuerpo, y destruye la célula. Así se explican las destrucciones celulares masivas de glóbulos rojos (hemólisis), de polinucleares (granulocitosis) o de plaquetas (trombocitólisis), atribuíbles a las alérgias medicamentosas.

### 4.3 REACCION TIPO III ALERGIA A COMPLEJOS INMUNES

El daño tipo III resulta por el depósito de los complejos Ag-Ac. Los síntomas y signos clínicos producidos dependen del órgano "blanco" en el cual los complejos están depositados, pero los órganos que están más a menudo afectados son los riñones y la piel. La enfermedad del suero está también incluida en este tipo de hipersensibilidad.

Tales complejos nacen cuando los anticuerpos formados frente a ciertos antígenos se encuentran en presencia unos a otros. El inconveniente de estos complejos es su tendencia a activar factores tales como el complemento o a estimular células que contribuyen al desarrollo de una reacción inflamatoria nociva.

Está se produce en los tejidos donde se hallan los complejos inmunes, pero si estos se introducen en la circulación sanguínea, quedan bloqueados como consecuencia de su tamaño, en lugares estrechos tales como pequeños vasos de la piel o del cerebro, o bien son detenidas por ciertas membranas de los riñones o de las articulaciones.

#### 4.4 REACCION TIPO IV ALERGIA R E T A R D A D A .

Estas reacciones corresponden a las reacciones denominadas originalmente "hipersensibilidades retardadas" que aparecen después de 48 horas. No están involucrados anticuerpos del suero en este tipo; el daño al tejido es provocado por la interacción directa del antígeno con linfocitos específicamente sensibilizados.

La substancia sensibilizadora provoca simplemente una modificación de los linfocitos preparados por el timo que se vuelven capaces de reconocer con extrema precisión esta substancia sensibilizadora (antígeno). Cuando se produce un contacto posterior, los linfocitos sensibilizados se van a multiplicar activamente y a segregar mediadores ,

Las linfocinas que amplifican la información de otras células del contorno inmediato (linfocitos y macrófagos).

## 5. MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA ALERGIA

Independientemente de la causa alérgica es común que se presente vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar, edema e infiltración de macrófagos y polimorfonucleares. Algunas de las consecuencias clínicas de este proceso son: dolor, hinchazón, enrojecimiento y alteración funcional de la región.

### 5.1 FACTORES QUE INTERVIENEN EN LAS MANIFESTACIONES A L E R G I C A S

La alergia depende tanto de la capacidad del alérgeno para provocarla como del terreno predisposición del paciente a adquirirla. Así existen sustancias especialmente capacitadas para provocar alergia (como son la penicilina, las sulfamidas y los derivados del salicilato) y también individuos particularmente dispuestos a adquirirla.

Este último caso llega a su máximo en las llamadas atopías o alergia atópica que señala una especial predisposición hereditaria a la sensibilización por cantidades ínfimas de alérgenos comunes, incapaces de provocarla en la mayoría de las personas.

Entre las alergias atópicas se incluye el asma, la fiebre del heno, las rinitis, la dermatitis atópica y urticaria.

También la Vía de Administración tiene importancia en cuanto a la posibilidad de provocar reacciones, siendo más alergizante aplicada tópicamente que cuando se administra por vía Enteral ó Parenteral.

Otros factores son los llamados ADYUVANTES. Son sustancias que contribuyen a aumentar la capacidad alérgica de la droga. Ello depende de su capacidad para provocar reacciones irritativas locales en los tejidos ya que si se produce un foco inflamatorio en el sitio de la inoculación y parece reforzarse la respuesta, especialmente en el tipo retardado de sensibilidad.

Están constituidos con frecuencia por mezclas de sustancias lipicas que dan reacciones granulomatosas. Esta propiedad adyuvante de algunos lípidos sería la explicación del mayor poder alérgico de la vía cutánea.

## 5.2 CLASIFICACION DE LAS ALERGIAS MEDICAMENTOSAS

Las alérgias no se presentan en todas las personas solo en un determinado porcentaje en los que da lugar a reacciones Inmediatas y Reacciones Tardías.

### 5.2.1 REACCIONES INMEDIATAS

Se producen a los pocos minutos después de la administración del medicamento por la reacción con anticuerpos, de una manera similar al Shock Anafiláctico; de ahí su nombre.

#### **SHOCK ANAFILACTICO:**

Es una respuesta sistémica aguda, a menudo explosiva que se caracteriza por prurito, rubor generalizado, urticaria disnea y colapso vascular y en ocasiones, por vómitos, calambres abdominales, incontinencia y caída de la presión arterial.

Se produce en una persona previamente sensibilizada cuando recibe de nuevo el antígeno sensibilizante.

## SIGNOS Y SINTOMAS:

El ataque asmático causa acortamiento de la respiración, jadeo y opresión en el pecho, con dificultad para mover el aire durante la inspiración y expiración. Habitualmente hay tos la cual puede producir esputo espeso, tenaz que puede ser claro o amarillo.

La exploración física durante el ataque muestra taquipnea, respiración sibilante y el empleo de los músculos accesorios de la respiración, el pulso es habitualmente rápido y la presión sanguínea puede estar elevada. El pulso paradójico indica asma grave. Los campos pulmonares están hiperresonantes y la auscultación revela disminución de los sonidos respiratorios, ronquidos pero no hay estértores.

### 5.2.2 REACCIONES TARDIAS

Las reacciones de tipo retardado comienzan horas después y pueden durar días en contraposición a las inmediatas. No están relacionadas directamente con los anticuerpos circulantes, sino que se localizan en las células. Su manifestación principal es de tipo inflamatorio, con infiltración celular, principalmente de tipo mononuclear. Las reacciones retardadas se subdividen a su vez en:

**ACELERADAS:** Se manifiestan de 2 a 48 horas después de recibido el medicamento y tienen algunas características con las inmediatas.

**TARDIAS:** Tres o mas días después de administrada la droga y pueden incluir manifestaciones de los tipos 2,3 y 4.

Esta reacción mediada por IgE aparece cuanto el antígeno (proteínas, polisacáridos y haptenos unidos a una proteína portadora) alcanza la circulación. Los antígenos causales más comunes son el suero heterólogo, las enzimas parenterales, los productos sanguíneos, los fármacos antimicrobianos beta-lactámicos y otros muchos fármacos, las inyecciones desensibilizantes y las picaduras de insectos. Los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, pueden empeorar las reacciones anafilácticas. La anafilaxia puede agravarse e incluso inducirse de nuevo por el ejercicio y algunos pacientes sufren síntomas recurrentes sin razón. Cuando el antígeno reacciona con la IgE sobre los basófilos y los mastocitos, se generan o liberan histamina, leucotrienos (agentes activos de la llamada sustancia reactiva lenta de la anafilaxia) y otros mediadores.

Estos mediadores causan la contracción del músculo liso; la vasodilatación y el escape del plasma hacia los tejidos causan urticaria y angioedema y ocasionan una disminución en el volumen del plasma efectivo, que es la causa principal del Shock. El líquido se escapa hacia los alveolos pulmonares y puede producir edema pulmonar. También puede producirse un angioedema obstructivo de las vías aéreas superiores, si la reacción es prolongada en ocasiones desarrolla arritmias cardíacas y shock cardiogénico.

## **SIGNOS Y SINTOMAS:**

De forma típica, al cabo de 1 a 15 minutos el paciente refiere una sensación de inquietud y presenta agitación y rubor, además de palpitaciones, parestesias, prurito, pulsaciones en los oídos, tos, estornudos, urticaria, angioedema y dificultad para respirar debida al edema laríngeo o broncoespasmo. El colapso cardiovascular primario puede aparecer en ausencia de síntomas respiratorios. Son menos frecuentes las náuseas vómito y dolor abdominal.

Los signos pueden desarrollarse antes de que transcurran 1 o 2 minutos más y el paciente pueda volverse incontinente, tener convulsiones y morir.

Los pacientes de mayor riesgo de presentar reacciones anafilácticas son los que han reaccionado previamente a dicho medicamento; sin embargo puede producirse muerte por anafilaxia en pacientes sin tales antecedentes.

Son obligatorias las pruebas cutáneas antes de administrar suero heterólogo y pueden ser necesarias y profilácticas. antes de otros tratamientos medicamentosos, las cuales no son fiables, excepto para la penicilina.

## **URTICARIA Y ANGIOEDEMA:**

Son lesiones cutáneas producidas por vasodilatación.

**URTICARIA:** Se caracteriza por pápulas eritematosas o pálidas, confluentes pruriginosas, que pueden afectar mucosas y es potencialmente grave.

**ANGIOEDEMA:** La dilatación vascular involucra la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo, las lesiones son firmes sin límites claros y generalmente no pruriginosas, puede afectar mucosas y es potencialmente grave.

## **ETIOLOGIA:**

La Urticaria aguda y el angioedema son anafilaxias limitadas a la piel y los tejidos subcutáneos que pueden deberse a la alergia medicamentosa, picaduras ó agujijones de insectos, inyecciones de desensibilización o ingestión a ciertos alimentos (en particular mariscos, nueces, frutas).

Algunas reacciones alimentarias aparecen en forma explosiva después de la ingestión de cantidades mínimas.

Otras (como las fresas) pueden aparecer después de un exceso y posiblemente se deban a la liberación de algún mediador (tóxico). La urticaria puede acompañarse de diversas infecciones víricas como hepatitis, mononucleosis infecciosa y rubéola. Si el angioedema agudo es recurrente, progresivo y nunca se asocia a urticaria debería sospecharse de una deficiencia enzimática hereditaria.

## SIGNOS Y SINTOMAS:

En la urticaria después del prurito aparecen ronchas que pueden continuar siendo pequeñas (1-5 mm.) o agrandarse. Las grandes tienden a aclararse en el centro y pueden advertirse su presencia por primera vez como anillos grandes de eritema y edema. Los brotes de urticaria en general aparecen y desaparecen, permaneciendo una lesión en un sitio durante varias horas y desapareciendo a continuación, solo para reaparecer en cualquier otro lugar.

El angioedema es una tumefacción más difusa del tejido subcutáneo libre: dorso de manos y pies, párpados, labios, genitales, mucosas. El edema de las vías aéreas superiores puede producir dificultades respiratorias y el estridor puede confundirse con Asma.

El angioedema suele presentarse en labios, lengua y alrededor de los ojos, no es una enfermedad grave a menos que la parte posterior de la lengua o laringe dificulten la respiración, si esto ocurre debe tratarse inmediatamente con 0.5 ml de adrenalina al 1:1000 por vía subcutánea ó 0.2 ml. por vía intravenosa, pasado el peligro hay que administrar 50 mg de Benadryl 4 veces al día hasta que disminuya la hinchazón.

## RINITIS ALERGICA:

La rinitis alérgica es una condición caracterizada por estornudos paraxísticos, rínoresaca acuosa y grados variables de obstrucción. Es un producto de la exposición de un antígeno, que puede ser estacional o perenne y que casi invariablemente es transportada por aire hasta la mucosa nasal (polen).

Las complicaciones de la rinitis alérgica incluyen poliposis e infección recurrente de oído medio y senos paranasales.

### CLASIFICACION:

Se puede considerar a la rinitis alérgica como estacional cuando es respuesta a alta concentración de alérgenos comúnmente perennes, que en virtud de su ligereza se mantienen en suspensión. Como cuando el alérgeno responsable está presente en el ambiente todo el tiempo, como sucede con el polvo casero, mohos o polen.

La sensibilización y la aparición del mal son fáciles de concebir en este caso. Los neumoalérgenos penetran junto con el aire inspirado y son captados por los macrófagos y transmitidos a los linfocitos que desencadenan la respuesta inmunológica y más exactamente la producción de cantidades excesivas de anticuerpos alérgicos (IgE).

Estos van a fijarse sobre los basófilos y los mastocitos que se amontonan en la mucosa nasal y por debajo de ella.

Cuando se presenta el alérgeno su vínculo con el IgE abrirá las puertas que liberarán a los mediadores de la alergia. (histamina, serotonina, cianinas etc.)

## CUADRO CLINICO:

En la forma estacional, los estornudos en crisis, el prurito nasal, la rinorrea acuosa abundante, son de inicio brusco y con frecuencia se identifica la exposición al alérgeno ambiental.

Puede haber escurrimiento faríngeo, con carraspeos, disfonía y ocasionalmente cefalea de distribución sinusual, tapazón y "tronidos" de oídos. No es raro el prurito palpebral, y aumento de secreciones.

Al exámen la mucosa pituitaria es húmeda, brillante, turgente, pálida y hay sérección acuosa abundante. En algunas ocasiones hay lengua geográfica. En la rinitis perenne hay algunas diferencias con el cuadro anterior: la mucosa nasal puede aparecer normal o edematosa, en ocasiones con pólipos suele dominar la congestión y la obstrucción con voz nasal, respiración oral, ronquidos, anosmia, agusia, cefalea, otalgia, infección de oído medio y tronidos.

La rinitis vasomotora presenta congestión nasal y rinorrea ante una variedad de estímulos irritantes, como cambio en temperatura, humos, olores fuertes, humedad, y emociones.

## TRATAMIENTO:

Hay dos formas de tratamiento: evitar el alérgeno y el uso de medicamentos, son recomendables las medidas de control ambiental.

Antihistaminicos, efectivos en el control sintomático, sobre todo si se usan antes de la exposición o si está ya ocurriendo con administración horaria regular y no en forma intermitente. No es una medicación totalmente eficaz y los efectos colaterales pueden limitar su uso y disminuir con el tiempo.

## FIEBRE MEDICAMENTOSA:

La fiebre puede presentarse como una manifestación aislada de una reacción adversa o asociada con dermatitis reacciones por inmunocomplejos, vasculitis o áreas focales de necrosis en órganos internos.

La fiebre puede ser alta y acompañada de escalofríos intensos, es a veces la única manifestación de una reacción medicamentosa o bien puede ir acompañada de artralgias, artritis, erupciones y/o eosinofilia.

Cluff y Johnson (1964) han dividido la fiebre medicamentosa en 3 grupos. En el grupo 1 están las fiebres inespecíficas como las producidas por preparaciones medicamentosas contaminadas con pirogenos o agentes infectantes.

El grupo 2 contiene a fiebres relacionadas con la acción farmacológica del medicamento. El tercer grupo contiene fiebres no asociadas con los medicamentos y aquellas fiebres asociadas con otras manifestaciones alérgicas.

La fiebre suele iniciarse entre el séptimo y el décimo día de tratamiento medicamentoso; la suspensión del mismo medicamento consigue la remisión. La repovocación con el mismo medicamento ocasiona la recurrencia de la fiebre.

Los fármacos que por lo general causan fiebre medicamentosa son todos los antibióticos, ácido paraaminosalicílico, quinidina barbitúricos, fenitoína, atropina y transfusiones de hemoderivados.

## FOTOSENSIBILIDAD:

Las reacciones medicamentosas por sensibilidad a la luz son fotoalérgicas o fototóxicas, pero algunos fármacos inducen fotoalergia y pueden favorecer la aparición de Fototóxicidad.

La reacción fotoalérgica ocurre solo en una proporción reducida de las personas que reciben el fármaco, y es precedida de un período de latencia durante el cual ocurre sensibilización. Después de esta bastan solo cantidades reducidas del medicamento para desencadenar una respuesta anormal a la luz solar.

La erupción en general es eczematóide y, si bien se limita sobre todo a la piel expuesta a la luz muestra cierta extensión hacia zonas no expuestas. Ocurren erupciones eritematosas exudativas y liquenoides, pero son menos frecuentes. La fotosensibilidad persiste durante un lapso considerable después de suspender el medicamento.

La reacción fototóxica es una sensibilización química directa a la luz ultravioleta y guarda relación con la dosis, tanto en lo que se refiere a la cantidad del fármaco como a la intensidad y duración de la exposición a la luz. La erupción suele aparecer en el transcurso de 48 hrs. luego de la absorción del medicamento, con edema, eritema y a veces formación de vesículas. La reacción se limita estrictamente a la piel expuesta a la luz, es de duración breve y semeja de cerca el eritema solar ordinario.

Las causas farmacológicas comunes de fotosensibilidad son: Fenotiacinas, en especial clorpromacina y promecatina, tetraciclinas principalmente Demetilclorotetraciclina, griseotulúina, ácido nalidíxico, clordiacepóxido, antidepresivos tricíclicos, en particular protriptilina, diuréticos y sulfonamidas.

## A S M A :

El asma alérgica es una manifestación de alérgia del tipo I localizada en los bronquios. Los mediadores liberados o activados por reacciones inmunitarias son la Histamina y la SRLA (Sustancia de Reacción Lenta a la Anáfilaxia).

La hiperirritabilidad de la mucosa bronquial amplifica los efectos broncoconstrictores de los mediadores.

El asma bronquial es una enfermedad crónica caracterizada por irritabilidad de la mucosa bronquial y por eosinofilia. Puede comenzar a cualquier edad y produce ataques de jadeo y disnea que puede fluctuar en gravedad desde malestar leve hasta insuficiencia respiratoria que pone en peligro la vida. Algunos enfermos están libres de síntomas entre los ataques, mientras que otros nunca están por completo libres de la obstrucción de las vías respiratorias.

### ASMA EXTRINSECA:

Aproximadamente 50% de los asmáticos tienen evidencia de alérgia atópica. Otras manifestaciones de atopía, eczema o rinitis alérgica, pueden coexistir a menudo.

Los ataques de asma ocurren durante las estaciones de polinización en presencia de animales o durante la exposición al polvo de las casas, plumas de cojines u otros alérgenos, dependiendo de la sensibilización específica del enfermo. Las pruebas cutáneas provocan roncha y eritema frente a los alérgenos sospechosos. La concentración total de IgE en el suero está elevada con frecuencia.

Los ataques inducidos por el alérgeno pueden ser iniciados por la reacción directa entre el alérgeno inhalado y los anticuerpos IgE sobre las células cebadas de los bronquios, liberando Histamina y estimulando los receptores bronquiales locales o de manera indirecta por el alérgeno o los mediadores que llegan al sitio mediante la circulación si el alérgeno es inhalado, ingerido o inyectado.

## DERMATITIS ATOPICA:

Inflamación crónica pruriginosa y superficial de la piel que aparece generalmente en individuos con antecedentes personales o familiares de transtornos alérgicos.

### ETIOLOGIA:

La causa es desconocida, estos pacientes poseen niveles elevados de fosfodiesterasa. Los pacientes afectados de dermatitis atópica suelen tener niveles séricos elevados de anticuerpos reaginicos (IgE) y eosinofilia periférica. Estudios han demostrado un defecto en la regulación de las células T que puede estar asociada con las respuestas aumentadas de IgE.

### SIGNOS, SINTOMAS Y CURSO.

La dermatitis atópica puede iniciar en los primeros meses de vida con lesiones rojas, exudativas y costrosas en cara, cuero cabelludo y extremidades. En los niños mayores o en los adultos puede adoptar una forma crónica mas localizada. El curso es imprevisible, aunque la dermatitis suele remitir hacia los 3 o 4 años de edad, las exacerbaciones y las remisiones se repiten frecuentemente durante la infancia, la adolescencia o la edad adulta.

El prurito es una característica constante. El rascado y el frote conducen a un ciclo prurito rascado - exantema prurito. En niños mayores y adultos la dermatitis atópica se presenta típicamente como eritema o liquenificación en las fosas antecubital y poplíteas y en los párpados, el cuello y las muñecas.

La dermatitis puede generalizarse. A menudo se producen infecciones bacterianas secundarias y adenopatías regionales.

El uso frecuente de medicamentos administrados en forma tópica expone al paciente atópico a muchas dermatitis por contacto que pueden agravar y complicar la dermatitis, que se acompaña por la piel generalmente seca, usual en estos pacientes. La intolerancia a irritantes primarios es frecuente; el estrés emocional, los cambios de la temperatura ambiente y de la humedad, las infecciones bacterianas cutáneas y las ropas de lana suelen causar exacerbaciones.

## DERMATITIS POR CONTACTO:

Inflamación aguda o crónica producida por sustancias en contacto con la piel.

### ETIOLOGIA:

Causada por un irritante químico primario o ser una reacción de hipersensibilidad tardía del tipo IV.

Los irritantes directos pueden lesionar la piel normal o irritar una dermatitis preexistente. Los irritantes débiles como el jabón, la acetona o incluso el agua puede provocar alteraciones reconocibles clínicamente. Los irritantes potentes, como los ácidos, los álcalis o el fenol causan alteraciones en pocos minutos.

La dermatitis alérgica por contacto se debe a la hipersensibilidad tardía y requiere un período de latencia de 5 a 6 días (en caso de ser un sensibilizador potente como la hiedra venenosa) hasta varios años desde el momento de la 1ª. exposición a la reexposición que desencadena la dermatitis.

Los componentes de los medicamentos tópicos constituyen una causa importante de Dermatitis alérgica por contacto: ANTIBIOTICOS (penicilina, sulfamidas, neomicina); ANTIHISTAMINICOS (difenhidramina, prometacina); ANESTESICOS (benzocaína) ANTISEPTICOS (timerosal, hexaclorofeno) y ESTABILIZADORES (etilendiamina y derivados) además de plantas, materiales utilizados en la manufactura del calzado y ropa, compuestos metálicos, tintes y cosméticos.

La dermatitis por contacto fotoalérgicas y fototóxicas requieren la exposición a la luz después de la aplicación tópica de determinadas sustancias químicas. Se manifiestan como una respuesta exagerada al sol (rayos ultravioleta).

Las sustancias que pueden provocar la dermatitis de contacto fotoalérgicas son: lociones para después de afeitarse, filtros solares, sulfamidas tópicas, y Tetraciclinas.

## **SIGNOS Y SINTOMAS:**

La dermatitis por contacto varía desde un enrojecimiento pasajero hasta una tumefacción intensa con formación de ampollas; el prurito y la formación de vesículas son frecuentes.

La dermatitis está claramente limitada en un principio a la zona de contacto; posteriormente puede diseminarse a otras áreas.

Su curso es variable. Si se suprime la causa, el eritema simple desaparece al cabo de pocos días y las vesículas se secan. Las vesículas y las ampollas pueden romperse, exudar y formar costras. A medida que la inflamación remite, aparecen la descamación y cierto engrosamiento de la piel. La exposición continua al agente causal o las complicaciones, como la irritación debida a la medicación tópica a la alergia a sus componentes la escoriación o la infección pueden perpetuar la dermatitis.

## **MEDICAMENTOS QUE AFECTAN AL RIÑÓN:**

El riñón que constituye el órgano de mayor excreción está particularmente sujeto al daño por los medicamentos. El alto volumen sanguíneo renal requerido para su función significa que las células renales, en particular las de la médula se hallan en íntimo contacto con medicamentos o metabolitos de los mismos que pueden tener toxicidad, directa o que debido a su concentración se han vuelto tóxicos.

El efecto nefrotóxico de los medicamentos puede ser selectivo hacia alguna región del riñón como en la necrosis tubular.

Algunas drogas como los metales pesados (mercurio) y antibióticos como la Kanamicina pueden lesionar al riñón, especialmente los tubulos renales. Así mismo en el riñón pueden producirse transtornos obstructivos en dichos túbulos; por ejemplo, las sulfonamidas y sus metabolitos poco solubles son capaces de precipitar formando cristales de Sulfa acetilada, lo que puede llevar a la aparición de hematuria, oliguria y aún anuria mortal.

La penicilina "G" o la metecilina a grandes dosis puede inducir nefritis intersticial, fiebre, erupción, eosinofilia y elevación de los niveles de anticuerpos IgE. Las sales de oro, administradas para el tratamiento de la artritis reumatoide, pueden provocar Glomerulonefritis y síndrome nefrotico.

## 6. DIAGNOSTICO DE LAS REACCIONES ALERGICAS PRODUCIDAS POR LOS MEDICAMENTOS

Siempre debe tenerse presente la posibilidad de que, en algún momento uno de los fármacos que se esté usando en determinado caso, pueda desarrollar una reacción inmunoalérgica, la que se debe reconocer lo más precozmente posible para evitar daños graves y aún la muerte del paciente.

Primordialmente, el diagnóstico se lleva a cabo basándose en la historia clínica, preguntando a él o a sus familiares sobre aplicaciones anteriores del fármaco, recordando que no sólo en su forma más común puede haber sido suministrado, sino en forma muchas veces ignorada por el paciente.

Se debe estar alerta ante un paciente que no mejora en tiempo lógico, de acuerdo al padecimiento de que se trate, o si esté muestra algún signo o síntoma diferente que no encaja en el síndrome habitual. Será la experiencia del médico, su intuición clínica, que le hará pensar en una reacción alérgica y actuar de inmediato para detenerla.

Las diversas pruebas de laboratorio son en general laboriosas y caras, sólo la prueba intradérmica es fácil de realizar pero no ofrece ninguna certeza, tanto de identificación como de seguridad para el paciente, pues puede desencadenar una reacción de resultados fatales.

Por lo tanto estando consciente de los peligros y tomando en cuenta precauciones simples, muchos efectos adversos pueden ser reconocidos y detenidos sin que el enfermo se dé cuenta y se alarme, por las implicaciones probables.

## 6.1 HISTORIA CLINICA DEL ENFERMO

La mayoría de los síntomas debidos a reacciones adversas producidas por medicamentos, permiten el tiempo suficiente para que se tome una historia clínica meticulosa antes de tomar alguna decisión en relación con el tratamiento. Sin embargo, este no constituye el caso con las reacciones de hipersensibilidad tipo I, las cuales se presentan como una urgencia médica aguda.

La historia del enfermo deberá tomarse retrospectivamente poniendo énfasis en la investigación de todos los medicamentos recibidos. Se prestará atención particular al tiempo de aparición y a cualquier periodicidad de los síntomas inesperados, siendo esto importante ya que si los síntomas y signos son debidos a una respuesta alergica entonces se encuentran al máximo después del desafío antigénico. Si algún medicamento se administra diario o cada 6 hrs. deberá obtenerse alguna pista que explique una posible correlación entre el medicamento y los síntomas en virtud de como el enfermo está sintiendo o respondiendo.

Al paciente se le realizará el siguiente interrogatorio:

- Tiempo de evolución (puede presentarse a cualquier edad).
- Antecedentes de exposiciones ambientales y riegos profesionales (alimentos, contacto, inhalación, mascotas caseras y otros factores del ambiente).
- Foco afectado (piel, tubo digestivo, vías respiratorias).
- Tipo de manifestación patológica (eczema atópico, dermatitis por contacto, urticaria, diarrea y vómitos, rinitis, asma).
- Antecedentes familiares (estudiar el árbol genealógico, pues la atopía tiene gran tendencia a repetirse en la misma familia "herencia").

- Antecedentes medicamentosos (importantes en caso de hipersensibilidad medicamentosa).
- Otras observaciones (anemia, pérdida de peso, malestar).

## EXPLORACION FISICA:

- Crecimiento y desarrollo (ciertas enfermedades alérgicas crónicas de la infancia se acompañan de falta de desarrollo físico).
- Piel (estudiar el tipo de erupción, distribución y localización).
- Mucosas (estudiar la extensión y el grado de congestión o palidez de mucosas, pólipos).  
Torax (buscar enfisema y trastornos respiratorios).  
Extremidades (dedos en forma de palillo de tambor y cianosis).
- Cardiovascular (buscar soplos cardiacos y cardiomegalía por ejemplo: puede haber fiebre reumática en presencia de hipersensibilidad cutánea).
- Sistema Nervioso (se observan parestesias y debilidad muscular en las enfermedades del S.N.C. por hipersensibilidad).

La mayor parte de enfermedades alérgicas tienen como base respuestas debido a reagentes IgE (tipo I) y se caracterizan por alta exposición a muchos antígenos exógenos. Además pueden existir respuestas citotóxicas (tipo II) por complejo inmune (tipo III) por hipersensibilidad (enfermedad del suero). En muchos casos de hipersensibilidad, el diagnóstico diferencial debe tomar en cuenta las infecciones. Algunas veces, éstas pueden representar fenómenos desencadenantes; otras complicar el cuadro clínico.

Después de haber tomado una historia clínica con todo cuidado, y proceder al examen físico completo, se establece el diagnóstico combinando medidas de eliminación de Ag y pruebas inmunológicas apropiadas.

## 6. 2 PRUEBAS CUTANEAS

La piel espejo inmunológico del organismo, es utilizada para la realización de pruebas que permiten hacer la detección de anticuerpos circulantes.

Las que se han encontrado de utilidad factibles de realizar directas en el paciente o indirectamente en un receptor son las siguientes:

### **PRUEBA INTRADERMICA:**

Los antígenos que se utilizan son preparados estériles en forma líquida, dosificándose su nitrogeno proteico para evaluar su potencia,

Se utilizan jeringas tipo tuberculina. Se realiza la prueba poniendo en inyección intradérmica 0.1 ml del Ag. en las caras: externa del brazo, anterior del antebrazo o en el muslo, procurando que estén separadas por lo menos 3 cm., tanto para que la reacción de una no interfiera con las otras, y para que puedan leerse con facilidad.

El número de las que se realizan generalmente es de 10 a 20 por sesión, pero varían de acuerdo al Ag. elegido.

### **PRUEBA DE PICK.**

Puede efectuarse en las caras anterior del antebrazo, exterior del brazo o anterior de los muslos.

Se colocan los Ag. en forma de gota líquida procurando que queden separados varios centímetros, con el objeto de que si son intensas, las respuestas no interfieran entre sí.

Se coloca en la parte central de la gota la punta de una aguja con bisel largo, dirigido hacia arriba en posición casi horizontal relacionada con la piel, debe ser usado para presionar y levantarla teniendo cuidado que penetre sólo en la capa más superficial.

## PRUEBA DEL PARCHE:

Depende de la cantidad de absorción de la substancia de prueba através de la piel. La substancia de prueba es absorbida sobre un pequeño parche de gasa que se fija a la piel con tela adhesiva permitiendo el contacto del parche con la piel durante 24 hrs.

El parche deberá estar rodeado de gasa estéril no impregnada y ésta deberá separarlo del área donde la tela adhesiva se encuentre en contacto con la piel con el objeto de distinguir entre las reacciones debidas al parche y las reacciones debidas a la tela adhesiva.

La substancia seleccionada para la prueba deberá ser de una concentración que sea inocua y sin embargo lo suficientemente fuerte para provocar una reacción. Una vez determinada la concentración adecuada, constituye una buena práctica el incluir también una concentración más baja al estar probando en enfermos.

Deberá hacerse limpieza de la piel donde se aplicará el parche, para facilitar la absorción del alérgeno, siendo la espalda un buen sitio para la prueba, ya que la presión ejercida sobre el parche puede proporcionar la condición necesaria para una buena reacción.

La forma reglamentaria de registrar la reacción es el calificar con:

- + el enrojecimiento.
- ++ el enrojecimiento, la hinchazón y las pápulas.
- +++ el enrojecimiento intenso y la aparición de vesículas.
- ++++ a la reacción que muestre ampollas grandes y confluentes.

El tiempo óptimo para la lectura del resultado es de 48 hrs. Ocasionalmente la prueba se vuelve positiva después de 96 hrs.

El exceso de la solución debe absorberse con papel filtro. La prueba no debe ser tan profunda como para que sangre y no debe producir dolor. La lectura de la prueba se realiza a los 15 min. y se toma en cuenta la pápulomacula y el eritema periférico circundante.

También es conveniente realizar lectura a las 24 hrs.

Es positiva cuando presenta papúlomacula de por lo menos 3mm. más extensa que el control.

De acuerdo con la intensidad de la respuesta se valora de + a ++++ tal como se hace con las pruebas intradérmicas y de escarificación.

#### PRUEBA DE PROVOCACION:

Se coloca una pequeña cantidad del Ag en forma líquida, de aerosol en polvo o en pasta en cualquier órgano de choque, y en un tiempo razonable se observará la respuesta que puede ser inmediata, muy intensa y consiste fundamentalmente en la reproducción de los síntomas que presenta el paciente, es decir: conjuntivitis, rinitis, manifestaciones broncopulmonares, de aparato digestivo o dermatológicas; pueden observarse pápulomaculas que facilmente se convierten en edema angioneurótico gigante con prurito intenso, o bien es una respuesta violenta con fenómenos paroxísticos de gran intensidad como náusea, vómito, diarrea.

Entre las sustancias que con estas pruebas se ha comprobado como agentes ofensores se encuentran el grupo penicilínico, la piperacina, el grupo sulfamídico, las enzimas pancreáticas, la parafenilendiamina, polvos de madera, de algodón etc.

## PRUEBA DEL FOTOPARCHE:

Es una variación de la prueba del parche pero implica una irradiación para la facilitación de la formación del alérgeno ya que algunos determinantes son formados por la acción de la luz sobre el medicamento o sobre la piel.

Este procedimiento identificará las reacciones sensibles a la luz.

## RESPUESTA DE LAS PRUEBAS

La lectura se debe hacer generalmente de 10 a 25 min. después de realizada, pero debe tratarse de captar el momento máximo, el cuál es un poco variable.

En los pacientes se puede presentar una respuesta generalizada a la aplicación del Ag, la cual varía desde la aparición de ronchas pequeñas, urticaria o edema angioneurótico generalizado, prurito local intenso o generalizado, estornudos paroxísticos, hipoafonía, tos, disnea, cianosis, asma severa, dolores abdominales y hasta la muerte.

## CUIDADOS:

Para la realización de las pruebas debe disponerse siempre, para su uso inmediato, de un torniquete y solución de adrenalina, para el control de cualquier reacción no deseable que se presente, por ello es aconsejable que las pruebas se realicen en regiones en que pueda ser aplicado el torniquete para disminuir la circulación del retorno.

Ver cuadro 3.



## 7. MEDICAMENTOS MAS UTILIZADOS EN ODONTOLOGIA Y QUE PRODUCEN A L E R G I A

Existen tres grupos principales de medicamentos entre los que se encuentran los Antibióticos (penicilina), Analgésicos (Acido Acetil Salicílico) y Anestésicos Locales como la Procaína que pueden presentar alérgia en determinado número de pacientes.

### 7.1 ANESTESICOS LOCALES

Numerosos anestésicos locales son inyectados o aplicados a la piel o mucosas. La procaína, lidocaína y otros agentes anestésicos locales se utilizan por sus efectos arrítmicos.. Estos compuestos son rápidamente absorbidos através de las mucosas.

Los anestésicos locales usualmente no tienen efectos generales al ser ingeridos ya que son hidrolizados rápidamente. las dosis excesivas pueden causar metehemoglobinemia, ya que aún los productos hidrolíticos son todavía capaces de formar metahemoglobina.

Después de la inyección o aplicación superficial, las grandes dosis de estos compuestos inducen colapso circulatorio intenso por depresión directa del tono de los vasos sanguíneos o por efectos sobre el S.N.C. En pacientes con padecimientos cardiacos o hepáticos los efectos del abatimiento de la presión arterial son más notables tras la inyección intravenosa. Los anestésicos locales primero estimulan y luego deprimen el S.N.C. En las mujeres embarazadas, estos agentes atraviezan la placenta y no son metabolizados por el hígado del feto.

## DATOS CLINICOS:

Las principales manifestaciones de envenenamiento por estos agentes son: hipotensión arterial y convulsiones.

En un caso agudo por inyección, ingestión o aplicación sobre las mucosas se presenta vértigo, cianosis debida a metahemoglobinemia, hipotensión arterial, temblores musculares, convulsiones, coma, respiración irregular y débil, espasmo bronquial, paro respiratorio y paro cardíaco.

En algunos casos de aplicación repetida sobre la piel o mucosas, se presenta prurito, eritema, excoiación, edema y vesiculación, además de malestares como irritación, quemadura o inflamación indican la existencia de hipersensibilidad.

La elección del anestésico se basará en la historia clínica del paciente y en las preferencias de dentistas y cirujanos sobre uno u otro sustituto.

## 7.2 ANTIBIOTICOS

Casi todas las muertes que ocurren como resultado de la administración de antibióticos, se deben a reacciones de hipersensibilidad o a la proliferación exagerada de microorganismos resistentes.

Los hallazgos patológicos en casos de muerte súbita producida por reacciones de hipersensibilidad después de la inyección de antibióticos, son constricción de los bronquiolos, distensión pulmonar, edema pulmonar, congestión visceral y hemorragias pulmonares.

## DATOS CLINICOS:

Los siguientes síntomas ocurren más comunmente después de la administración por vía parenteral principalmente antibióticos beta lactámicos (penicilina) y estreptomycin.

pálidez, cianosis, respiración jadeante, prurito, urticaria y angioedema, colapso, esputo espumoso, y la muerte por insuficiencia respiratoria puede ocurrir segundos o minutos después de inyectar o aplicar sobre mucosas cualquier antibiótico.

La administración por vía oral de penicilina, puede causar también reacciones anafilactoides de menor intensidad que por vía parenteral, caracterizadas por náusea, vómito, calambres y dolores abdominales; edema localizado, cianosis, disnea, dolor torácico intenso y muerte por insuficiencia respiratoria.

La administración intravenosa rápida de penicilina potásica puede provocar arritmias y paro cardíaco.

La necrosis hepática y la anemia hemolítica son resultado de la reacción anafiláctica.

La ampicilina ha provocado deterioro reversible de la función hepática y diarrea así como leucopenia.

## **TETRACICLINAS :**

Entre las que se encuentran: la Clorotetraciclina, Oxite-traciclina, Tetraciclina, Doxyciclina, Demeclociclina, Minociclina, y Metacilina pueden causar náusea, anorexia, diarrea, prurito perianal, erupciones cutáneas, fiebre, toxemia, reacciones psicóticas, ANAFILAXIS y colapso debido a la proliferación de los microorganismos intestinales.

Hay daño renal con poliuria, acidosis, pérdida de proteínas glucosa, aminoácidos y potasio. La tetraciclina que se administra durante la odontogénesis, causa hipoplasia y pigmentación de los dientes, esto puede ocurrir dentro del útero o durante la niñez. La Democlocilina ha causado aumento de la SENSIBILIDAD a la luz solar y diabétes insípida reversible.

### 7.3 ANALGESICOS

La aspirina (ácido acetilsalicílico) se encuentra presente en muchas tabletas de compuestos analgésicos.

Las reacciones adversas a la aspirina incluyen irritación del tracto gastrointestinal, anomalías en la hemostasia, hepatitis, nefrotóxicidad.

El síndrome de intolerancia a la aspirina (salicilismo) afecta a individuos no atópicos, de mediana edad y que han tomado aspirina durante mucho tiempo sin presentar problemas. Estos pacientes empiezan por presentar rinitis y sinusitis crónica, luego desarrollan pólipos nasales y posteriormente aparece asma grave que, con frecuencia, es exterodependiente.

La posible patogénesis de la intolerancia a la aspirina podría ser la siguiente: la aspirina y otros inhibidores de sintetasa de prostaglandina relacionados bloquean la vía de la lipooxigenasa que aumenta la producción de eucotrienos que son los mediadores de la aspirina, modificándose también el tiempo de coagulación de la sangre.

Los salicilatos en dosis tóxicas estimulan el S.N.C. directamente provocando hiperpnea y también un trastorno metabólico con acumulación de ácidos orgánicos.

## 8. TRATAMIENTO GENERAL DE LAS REACCIONES ALERGICAS

La interrupción del agente causal es la medida principal para tratar las reacciones medicamentosas. Sin embargo, es también importante reconocer que la contaminación con fármacos es corriente (por ejem. indicios de penicilina en productos lácteos).

### **8.1 TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES ANAFILACTICAS:**

Tan pronto como se ha hecho el diagnóstico se deberá recostar al paciente para conservar la circulación cerebral. Se administrará adrenalina intramuscular (1 ml de 1:1000), inmediatamente después se administrarán 200 mg de succinato sódico de hidrocortisna por vía Intravenosa, ya que no se deberá confiar en que la adrenalina pueda actuar por sí sola.

La adrenalina tiene la ventaja de que actúa muy rápidamente. Aumenta el gasto cardiaco y disminuye la permeabilidad capilar en la piel y en el hipocondrio izquierdo. También contrarresta algunos efectos de la histamina por antagonismo fisiológico. Su tiempo de acción es relativamente corto.

Las aminas adrenérgicas como la efedrina y adrenalina son, en especial, útiles para las acciones adversas ocasionadas por la histamina y otros mediadores asociados al fenómeno alérgico. A diferencia de los antihistamínicos, las aminas adrenérgicas son antagonistas fisiológicas que producen respuestas contrarias a los efectos agudos producidos por la histamina y otros efectos autacoides asociados. La Efedrina tiene la ventaja de ser absorbida por vía oral y de proporcionar actividad durante una hora o más.

Es útil para ligeras erupciones y otros síntomas causados por comida, fármacos o picaduras de insectos. Para reacciones alérgicas agudas que implican urticaria y edema angioneurótico, una inyección subcutánea de 0.3 a 0.5 ml de una solución de adrenalina 1:1000 debe ser suficiente.

La adrenalina es útil en el tratamiento de algunas urgencias alérgicas porque es capaz de producir:

- 1.- Relajación Bronquial (efecto  $\beta^2$ );
- 2.- Vasoconstricción, particularmente en las mucosas, la piel y las vísceras (efecto alfa) y disminución de la permeabilidad capilar;
- 3.- Reducción del edema mucosa posiblemente al inhibir la liberación de mediadores.

La ventaja de la adrenalina en estas situaciones es que actúa en unos cuantos minutos. Sin embargo, sus efectos son breves y puede ser necesario administrarla de nuevo después de 30 a 60 min.

La adrenalina suprime la triple respuesta y antagoniza la acción de histamina. La adrenalina es útil en el angioedema ya que produce vasoconstricción y disminuye la permeabilidad capilar.

## 8.2 ANTIHISTAMINICOS

El término antihistamínico se refiere a un grupo de fármacos que bloquean los receptores H-1 de la histamina.

Estos medicamentos comparten gran variedad de propiedades como son sedación y efectos atropínicos como ejemplo están la Clorfeniramina, Difenhidramina, Neviparamina etc.

En general son compuestos cíclicos, la mayoría muestra efectos sedantes acentuados, por lo cual su uso primordial es como depresores del S.N.C. ejem: Fenotiacinas.

Sin embargo estos bloqueadores de los receptores de la histamina (H-1) sólo controlan un número reducido de padecimientos alérgicos, porque la histamina no es la única causa

de este tipo de reacciones, hay otras sustancias que las producen (prostaglandinas, Cianinas, SRLA etc).

Casi todos los antihistaminicos se absorben por vía oral, variando su eficacia, intensidad y tiempo de acción.

Son particularmente efectivos en la urticaria, en el angioedema y en la fiebre del heno (rinitis vasomotora de origen alergico). Pueden ser útiles en manifestaciones dermatológicas, en que existe eritema, pápulas, edema, secreción prurito, síntomas nasales con congestión de la mucosa pituitaria, obstrucción nasal, rinorrea y estornudos paroxísticos, en casos de alteraciones conjuntivales en los que hay enrojecimiento, lagrimeo, prurito y fotofobia.

Los antihistaminicos son útiles en el asma porque el mediador más importante de esta reacción no es la histamina sino la (SRLA) Substancia de Relación Lenta de la Anáfilaxia.

Sus principales efectos colarerales son:

Depresión del S.N.C. manifestada como somnolencia, la cual en ocasiones puede ser benigna y temporal; anestésico local, antiemético y anticinetosico, muchos de ellos originan visión borrosa, sequedad de la boca etc. tópicamente han producido sensibilizaciones. (acción paradójica).

Se pueden administrar por vía oral o parenteral, también se presentan en forma de crema para aplicación local en casos de comezón y de piquetes de insectos o plantas.

#### 8.4 CORTICOESTEROIDES

Están indicados en todos los padecimientos en donde se presenta inflamación o liberación de mediadores químicos, como en la hipersensibilidad tipo I o anáfiláctica, tipo III o por complejos inmunes y la del tipo IV o celular.

Los efectos inmunosupresores y antiinflamatorios pueden ser utilizados para tratar las manifestaciones de varias reacciones alergicas, como urticaria, dermatitis por contacto,

edema angioneurótico, rinitis alérgica y conjuntivitis, piquetes de insectos, reacciones farmacológicas, y enfermedad del suero.

En casos de anafilaxia pueden ser benéficas las dosis elevadas de corticoesteroides para reducir el broncoespasmo y el edema laríngeo. En esta situación, también pueden actuar incrementando la contractibilidad cardíaca y favoreciendo los efectos vasculares de las catecolaminas. Sin embargo los efectos benéficos máximos no aparecen sino hasta varias horas después de su administración, por tanto, los corticoesteroides no deben ser lo primeros fármacos en el tratamiento de alteraciones vasculares; se deben administrar sólo después de que se hayan realizado otras importantes medidas como la administración de adrenalina y el establecimiento de una vía aérea.

## CONCLUSIONES

No hay duda que la frecuencia de las reacciones adversas de las drogas ha ido en aumento en estos últimos tiempos, lo que se debe a la multiplicidad de los fármacos y sobre todo al empleo de drogas farmacológicamente potentes a disposición del médico constituyendo a dichas reacciones en un grave problema.

Ninguna droga está exenta de la producción de efectos tóxicos, algunos son de poca importancia pero muchos pueden ser graves y aún fatales.

Es necesario conocer perfectamente las reacciones adversas de las drogas para que el médico trate de evitarlas, usando con precaución los medicamentos, para suspender su administración o sustituirlos por otros ante una intoxicación o una ALERGIJA. Además debe saber, ante un síntoma que presenta un paciente, si el mismo se debe a la enfermedad que padece o al medicamento (Iatrogenia).

Para detectar una alergia medicamentosa es indispensable efectuar una historia cuidadosamente detallada. Cuando se sospecha de una alergia medicamentosa, por ejemplo a la penicilina, es útil tomar la precaución de practicar una prueba cutánea.

En el caso de los antibióticos se debe evitar el abuso de estos excepto en situaciones que sean indispensables.

Cuando es necesario administrar un antibiótico prescribese a dosis adecuadas, por el tiempo requerido, ya que la utilidad de los antibióticos en la práctica odontológica cotidiana es muy limitada y frecuentemente se abusa o se hace mal uso de ellos. Se abusa por el hecho de usarlos en situaciones en que no son necesarios y los efectos colaterales y secundarios pueden llegar a ser mucho más serios al malestar original.

Se debe seleccionar al medicamento más adecuado para ese paciente en particular, prescribir, teniendo en claro conocimiento de la sensibilidad específica del paciente.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- BAZERQUE P. "Farmacología Odontológica"  
Edit. Mundi S.A.I.C.F. 1a Edición 1976.
  
- 2.- BELLANTI JOSEPH A. "Inmunología".  
Edit. Interamericana S.A. de C.V. 2a edición 1980.
  
- 3.-CRAWSON R.A. "Farmacología Odontológica".  
Edit. El Manual Moderno S.A. de C.V. 6a. Edición 1988.
  
- 4.- DREISBACH ROBERT H. "Manual de Toxicología Clínica".  
Edit. El Manual Moderno S.A. de C.V. 6a. Edición 1992.
  
- 5.- DRILL. "Farmacología Médica"  
Edit. La Prensa Médica Mexicana. 6a Edición 1985.
  
- 6.-HARRY E.AMOS. "Reacciones Alergicas a los Medicamentos".  
Edit. El Manual Modernos S.A. 1a. Edición 1978.
  
- 7.- HARRISON. "Medicina Interna".  
Edit. La Prensa Medica Mexicana. 5a Edición 1983,
  
- 8.- LITTER M. "Farmacología Experimental y Clínica".  
Edit. El Ateneo. 10 Edición 1989.

## BIBLIOGRAFIA

- 9.- LUCKEY RICHARD F. "Fundamentos de Inmunología y Alergia".  
Edit. Interamericana S.A. de C.V. 3a. Edición 1990.
- 10.- MERCK. "El Manual Merck".  
Edit. El Manual Moderno S.A. 8a. Edición 1985.
- 11.- NEIDLE E. "Farmacología y Terapeutica odontológica".  
Edit. Interamericana S.A. de C.V. 1a. Edición 1985.
- 12.- PAUPE JEAN. "La Alergia".  
Edit. El Manual Moderno S.A. de C.V. 3a. Edición 1984.