

11220.
rej' 2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social

**REACCIONES ADVERSAS A DROGAS,
ALERGIA Y PSEUDOALERGIA**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
ESPECIALISTA EN ALERGIA
E INMUNOLOGIA CLINICA
P R E S E N T A :

DR. JOSE GENARO TOBAR CAMPOVERDE

ASESOR:

DR. GUILLERMO ZAMACONA RAVELO



MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

INDICE

Pág.

INTRODUCCION.	1
CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS A DROGAS.	2
REACCIONES ALERGICAS A DROGAS:	4
DEFINICION	4
ANTECEDENTES	4
FACTORES DE RIESGO:	5
LA EDAD Y EL SEXO	5
GENETICA Y METABOLISMO	6
PROPIEDADES QUIMICAS	7
DOSIS Y DURACION DEL TRATAMIENTO	7
VIA DE ADMINISTRACION	8
INMUNOSUPRESION	8
CARACTERISTICAS DE LAS REACCIONES	8
PRINCIPIOS INMUNOQUIMICOS	9
SINDROMES CLINICOS DEVIDOS A MECANISMOS INMUNES:	12
HIPERSENSIBILIDAD	12
CITOTOXICA	13
COMPLEJOS INMUNES	14
HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA	15
SINDROMES CLINICOS ATRIBUIDOS A ALERGIA MEDICAMENTOSA:	15
EROPSIONES CUTANES	15
FIEBRE POR DROGAS	15
REACCIONES POR HIPERSENSIBILIDAD PULMONAR	16
REACCIONES POR HIPERSENSIBILIDAD HEPATICA	16
REACCIONES RENALES	17
LINFADENOPATIAS	17
REACCIONES ESPECIFICAS A DROGAS:	17
ALERGIA A LA INSULINA	17
REACCIONES LOCALES	18
REACCIONES SISTEMICAS	19
RESISTENCIA INMUNOLOGICA A LA INSULINA	19
REACCIONES ADVERSAS A LAS DROGAS QUIMIOTERAPEUTICAS	19

REACCIONES. PSEUDOALERGICAS	21
DEFINICION	21
DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO	25
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFIA	32

INTRODUCCION

El ser humano protegido in útero al nacer empieza a relacionarse con el medio ambiente, el mismo que constituirá su habitat permanente hasta su muerte. Lleva consigo un conjunto de mecanismos de defensa que le permitiran protegerse de los agresores que encuentre, constituyendo en esencia el sistema inmune, indispensable para la vida.

La comprensión de los mecanismos básicos de la inmunidad han permitido avanzar en conocimientos, desarrollar procedimientos y técnicas de diagnóstico, iniciar terapéuticas inmunológicas dirigidas al control de muchas enfermedades obscuras hasta hace pocos años como son la Alergia y la Autoinmunidad.

En las pasadas cuatro décadas ha habido un enorme incremento en el uso de drogas tóxicas y potentes en la terapéutica, lo cual lleva en la actualidad a tener una urgente y necesaria información a cerca de su efecto clínico, detección de efectos colaterales aun no conocidos, interacciones de las drogas entre si, valoración de fuentes ocultas, cuantificación de efectos conocidos y evaluación de la influencia de otros elementos desarrollados por la tecnología actual.

El conocimiento de todos estos factores y características tienen vital importancia, ya que permitiran al máximo minimizar o prevenir las diferentes reacciones adversas, sin embargo es necesario señalar que quedarán aun por despejarse muchas incógnitas que podrian ser resueltas en futuros estudios.

CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS A DROGAS

Mucha información cuantitativa sobre el uso clínico y efecto adversos de las drogas ha sido acumulada durante los últimos 15 años. De un estudio intrahospitalario se indica que algún tipo de reacción se presenta cerca de 1 vez en cada tratamiento. La mayoría de estas reacciones son clínicamente leves y reversibles, pero cerca del 10% de estas reacciones se consideran peligrosas para la vida. Virtualmente han sido involucrados todos los sistemas orgánicos. [1]

La mayoría de las reacciones son tóxicas causadas por: sobredosis, deterioro del metabolismo o excreción, interacción de las drogas o intolerancia. Intolerancia que es definida como una condición que experimentan pocos individuos, frente a los efectos farmacológicos predecibles de una droga a dosis pequeñas. [2]

Algunas reacciones tóxicas simulan reacciones alérgicas, otras se asocian a enfermedades pero pueden ser disparadas por su administración y ser mal interpretadas como alérgicas. [3] En esta categoría puede incluirse a la reacción descrita por Jarisch y Hersheimer, caracterizada por: colosfríos, fiebre, edema localizado, adenopatias y súbitas lesiones dérmicas durante el tratamiento de la Sífilis con Mercurio; hipotéticamente se cree que resulta de la liberación de endotoxinas o sustancias semejantes de los microorganismos que han sido expuestos a determinadas drogas. [4] Esta reacción se ha desarrollado también con la administración de Penicilina (siendo la reacción más severa) cloranfenicol, tetraciclinas, dietilcarbamazina, el tiabendazol, las sulfonas y el haloprogín. [2]

Salazar Mallen y Colb. [1964] aportaron argumentos clínicos, químicos, citológicos y farmacológicos en favor de la

hipótesis de los fenómenos cutáneos mucosos, que resultaban - del empleo de la quimioterapia con dietilcarbamazina en los - oncocercosos. Los datos correspondientes a las determinacio- nes de serotonina en sangre yugular y en tejido subcutáneo, - parecen ampliamente corroborativos, el autor explica la apari- ción de serotonina libre en base al conocimiento del efecto - liberador que las endotoxinas tienen(5)

Las reacciones cutáneas abarcan una gran variedad de - lesiones dependiendo en parte de la vía de administración, -- del tipo de respuesta cutánea y del mecanismo de acción mole- cular. (6)

En una serie de 464 casos durante 1966-70 Kuokkanen -- (1972) encontró que la erupción exantematosa fue la más común, con un porcentaje del 46%, la urticaria en el 23%, el eritema fijo en el 10%, el eritema multiforme en el 5% y otras en me- nos del 5% de los casos.

En otro estudio más reciente Kauppinen, Stubb (1984) en- contró que los exantemas se presentaron en el 42% de 446 pa- cientes, el eritema fijo en el 21%, la urticaria y angioedema en el 12.5%, el eritema multiforme con Síndrome de Stevens -- Johnson en el 6% de los casos. Otras manifestaciones por ec- zema incluyeron: la necrólisis epidérmica tóxica, la fotosen- sibilidad púrpura y lupus eritematoso. (7).

En la mononucleosis infecciosa por citomegalovirus, en la leucemia linfocítica y en la infección de vías respirato- rias, se reporta un aumento en la frecuencia del sarpullido - por ampicilina. Otras drogas comunmente asociadas con erup- siones exantematosas incluyen: los barbitúricos, las sulfona- midas, los antidiabéticos orales, la fenitoina, la eritromci- na, el allopurinol y las sales de oro. (7) Las reacciones a drogas pueden asociarse con manifestaciones de carácter psi-

cogénico, lo cual es mejor conocido en aquellos ensayos que se hacen con placebo. Los pacientes pueden desarrollar congestión nasal, urticaria y angioedema e incluso reacciones anafilactoides al momento que reciben el placebo. (3)

Finalmente la Idiosincracia ha sido definida como una condición inherente, en la cual la reacción adversa es farmacológicamente inesperada, (3) la moderna farmacogenética ha demostrado que puede deberse a un defecto metabólico genéticamente mediado, o a una deficiencia enzimática no expresada en condiciones normales, manifestada clínicamente después de la administración de ciertas drogas; un ejemplo es la Anemia hemolítica por deficiencia de G6PDH en el tratamiento con Primaquina.

REACCIONES ALÉRGICAS A DROGAS:

DEFINICION:

Son aquellas reacciones que están mediadas inmunológicamente o que se puede presumirse tienen esta patogenia. (8)

ANTECEDENTES:

Poco se conocía a cerca de estas reacciones antes de 1900 ya que aun no se disponía de un amplio y específico arsenal farmacéutico. Los primeros casos documentados en seres humanos sobre las reacciones de hipersensibilidad fueron reconocidos a principios de este siglo, después de la introducción de sueros heterólogos. La enfermedad por suero fue relacionada como la primera causa de reacción alérgica casi hasta la segunda guerra mundial. El fenobarbital fue introducido en 1912, en 1928 las reacciones aparecieron en cerca del 3% de los pacientes. Es hasta 1930 que con la introducción de las sulfonamidas la magnitud de estas reacciones se hace más evidente. (2)

A partir de 1937 en que Landsteiner demostró que las - substancias químicamente simples, cuando se unen a una proteí- na, son capaces de dar lugar a la formación de anticuerpos - dentro de un organismo vivo, pudo explicarse teóricamente que todo medicamento puede originar una reacción alérgica, ya sea de tipo inmediato o tardío (rinitis, asma, choque anafiláctico, enfermedad por suero, urticaria, dermatitis de contacto , fenómeno de Arthus, etc).

Hoy en día la frecuencia de las reacciones a drogas co- mumente usadas es baja. En el Boston Collaborative Drug -- Surveillance Study, de los pacientes hospitalizados la fre- -- cuencia total de erupciones en la piel se detectó en el 0.3%, superado este porcentaje en el 2% por las Penicilinas semisin- téticos, trimetropin sulfametoxazol, eritromicina, corticotro- pina, y las transfusiones sanguíneas. (3) Es importante sub- rayar que los porcentajes obtenidos en diferentes estudios -- pueden resultar relativos, sobre todo en los países latinos - en donde no se disponen de estadísticas confiables, de ahí -- que es necesario revisar las variables y factores que pueden incidir en su obtención.

FACTORES DE RIESGO:

Sobre el hecho de que las reacciones alérgicas mejor - conocidas son las que ocurren durante o después de la terapéu- tica con Penicilinas (9) y en base a la experiencia del Servi- cio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de Especialidades del Centro Médico Nacional, se analizan cada - uno de los factores que pueden representar un riesgo para la respuesta inmune específica a drogas.

LA EDAD Y EL SEXO:

Son reconocidos como factores que probablemente tienen mucha importancia en la reacción alérgica, siendo menos común en los niños que en los adultos cuando reciben dosis compara-

bles, sin embargo este punto no se encuentra completamente dilucidado. (10) Por alguna razón las reacciones cutáneas -- son más frecuentes en mujeres que en hombres y de la experiencia de nuestro servicio, nosotros hemos observado que estas se presentan con más frecuencia en los días que anteceden a la menstruación y durante la menstruación.

GENETICA Y METABOLISMO:

Probablemente sean factores importantes en la alergia medicamentosa. Estudios experimentales en animales hacen suponer que exista una base genética en la respuesta inmunológica a una variedad de haptenos o polímeros de bajo peso molecular. En estudios realizados en humanos sobre la respuesta de anticuerpos IgE e IgG después de la administración de Penicilina, sugieren que solo la mitad de la población adulta puede responder a la administración de penicilina con evidente respuesta de anticuerpos IgE o IgG. (10)

La "Atopia" un estado de hipersensibilidad anormal genéticamente determinado tiene poco o ningún efecto sobre la inducción de la respuesta a drogas IgE específica, según nuestras observaciones. Las reacciones inmunológicas a la Insulina parecen estar mediadas genéticamente, manteniendo una estrecha relación con los HLA Bw15 Cw3. (11)

Otras drogas como la Hidralazina, la Procainamida e Isoniazida que muestran una estructura química similar, son metabolizadas a partir de una enzima hepática, la N acetiltransferasa (NAT). La proporción de acetilación de las drogas por NAT es controlada genéticamente. De acuerdo a las leyes de herencia Mendeliana hay dos clases de individuos: los acetiladores lentos y los acetiladores rápidos. En 1970 Perry y cols. fueron los primeros en revelar que el Lupus eritematoso inducido por la Hidralazina se presentaba solo en --

Causales que eran acetiladores lentos. Posteriormente se demostró igual correlación con el Lupus Inducido por la Procainamida: Woosley y cols. afirmaron que los acetiladores lentos desarrollaban más rápidamente anticuerpos antinucleares (ANA) alcanzando una frecuencia del 100% a los 6 meses de tratamiento, sin embargo a los 12 meses de tratamiento con estas drogas menos del 75% del grupo de acetiladores rápidos tenían ANA positivos.

Estas diferencias en las observaciones encontradas, se explica por el metabolismo diferente que tienen las drogas. La Hidralazina es metabolizada a nivel hepático en un 60 a 80% con mínima eliminación renal, en contraste la Procainamida es metabolizada en el hígado en un 15% y es eliminada en su forma original por el riñón en el 65%. (12)

PROPIEDADES QUÍMICAS:

Invariablemente las drogas altamente alergénicas tienen una significativa reactividad proteica, aquellas que son consideradas relativamente como inertes por su baja o ninguna composición proteica, tienen una frecuencia baja de efectos alérgicos. En un estudio realizado por H. Eisen y cols. (1950), el porcentaje de sensibilidad con elementos químicamente simples (no inmunógenos) se relacionó directamente con la capacidad de combinación de aquellos con sustancias de alto peso molecular (inmunógenos) usualmente proteínas. (10)

DOSIS Y DURACION DEL TRATAMIENTO:

Son factores que pueden influir en la respuesta inmune específica. Las Citopenias, las reacciones de enfermedad por suero y la nefritis Intertical (la reacción renal más común de hipersensibilidad inducida por drogas), se presentan más frecuentemente con dosis altas de medicamentos y en tratamien

tos prolongados: Las reacciones dependientes de IgE se han relacionado con la dosis. (3.10)

VIA DE ADMINISTRACION:

De acuerdo a la experiencia de nuestro servicio y en base a los estudios realizados, la aplicación tópica es más sensibilizante que la vía de administración oral. La vía intravenosa es probablemente menos sensibilizante que la intramuscular o subcutánea (2)

INHUNOSUPRESION.

Es probablemente un importante y potencial factor que aumenta la sensibilización. Los pacientes inmunodeprimidos pueden ser deficientes en células T supresoras, las cuales regulan la síntesis de anticuerpos IgE. (2)

De acuerdo a las observaciones de nuestro servicio, la infección puede influir en las reacciones adversas a drogas, sobre todo aquellas manifestaciones que se presentan a nivel de piel.

CARACTERISTICAS DE LAS REACCIONES

1. La reacción alérgica se presenta en un pequeño porcentaje de la población.
2. Usualmente no hay reacción en la primera exposición.
3. Existe un periodo de latencia antes de que se manifieste la reacción.
4. La reacción alérgica no tiene relación alguna con el efecto farmacológico de la droga.

5. Los síntomas ceden, 3 a 5 días después de suspender la droga.
6. Los síntomas retornan al administrar nuevamente la droga.
7. La reacción puede reproducirse con drogas químicamente relacionadas en forma estrecha.
8. Puede haber o no eosinofilia tisular y sérica.
9. Ocasionalmente puede haber anticuerpos específicos o linfocitos T sensibilizados que reaccionan con la droga sospechosa. (13)

PRINCIPIOS INMUNOQUÍMICOS

Antes de analizar este punto es procedente subrayar los problemas que se plantean para la definición de alergia a drogas.

1. La droga como inmunógeno: pocas drogas son inmunógenos completos y la mayoría de sus metabolitos no son conocidos.
2. La respuesta inmunológica a drogas: en la mayor parte de los casos no se correlaciona con la hiper-

sensibilidad clínica.

3. Los mecanismos inmunológicos son diversos : en las reacciones alérgicas y pseudoalérgicas. (13)

En base a estos planteamientos tenemos, que las proteínas extrañas, semejantes a las antitoxinas séricas de caballo y las globulinas antilinfocíticas son obviamente inmunógenos completos e inducen la formación de anticuerpos IgG en todos los individuos capaces de desarrollar una respuesta inmune normal. Si los títulos de anticuerpos son significativamente altos, los complejos inmunes pueden ser activados en suficiente cantidad para liberar mediadores del complemento, -- que producen síntomas alérgicos. Algunos individuos (no necesariamente atópicos) pueden producir anticuerpos IgE y desarrollar típicas manifestaciones anafilácticas. (3)

La mayoría de los medicamentos son moléculas pequeños de menos de 1000 daltons, que pueden combinarse con proteínas para formar un complejo droga-proteína. De esta capacidad de combinación depende el potencial de sensibilización de un medicamento. (11) Esta combinación requiere una afinidad covalente que no ocurre fácilmente in vivo. Pocos elementos orgánicos pueden formar uniones covalentes sin manipulación artificial, solo uno de estos está firmemente identificado como importante reactante en los humanos. Esta sustancia es el Oxalone (un tipo de anhídrido) del ácido penicilánico, un meta-

bolito de la Penicilina. (3)

Las reacciones medidas por anticuerpos citotóxicos se presentan en las transfusiones de células rojas, leucocitos y plaquetas los cuales son destruidos por anticuerpos IgG o -- IgM en presencia de complemento. (2)

La anemia hemolítica inducida por la Metildopa se relaciona con la positividad de antiglobulina directa, en la -- cual el anticuerpo IgG es específico para el epítoto Rh de la célula roja, sin embargo su mecanismo es aun incierto. (2)

En Europa una droga ampliamente utilizada, el Nomi-fensine (antidepresivo) se le ha inculpa-do como causa de Hemo-lisis intravascular, debido a anticuerpos dependientes de la -- droga, los mismos que activaron el complemento y pertenecían a la clase IgG o IgM o a ambos. (14)

Se reporta el caso de un paciente que desarrolló Trombocitopenia con la administración de acetaminofen, encontrándose anticuerpos circulantes para el metabolito (sulfato), pero no para la droga misma. (15)

Se describe que la Metildopa, altera el sistema inmune debido a que causa un persistente incremento en el AMPc de -- los linfocitos, lo cual inhibe la función de regulación de -- las células T supresoras, con la consiguiente producción de -

anticuerpos por parte de las células B. (16)

REACCIONES ALÉRGICAS:

SINDROMES CLINICOS DEBIDOS A MECANISMOS INMUNES

Todos los sistemas orgánicos han sido involucrados en las reacciones adversas a drogas. La alergia medicamentosa - puede producir variadas manifestaciones clínicas con participación de la piel, sangre y vasos sanguíneos, pulmón, hígado o riñón. Las reacciones alérgicas a drogas por definición - pueden ser mediadas por anticuerpos específicos o linfocitos sensibilizados, pero la combinación de los diferentes mecanismos inmunológicos en las reacciones de hipersensibilidad parece ser la regla. (17)

HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

En este tipo de reacción el contacto entre el antígeno y anticuerpo de la clase IgE sobre la superficie de los mastocitos de los tejidos o basófilos de la sangre, produce la secreción de potentes mediadores vasoactivos (histamina, leucotrienos, factor quimiotáctico de eosinófilos, factor activador de las plaquetas, etc), iniciándose manifestaciones clínicas que pueden traducirse en Urticaria, Angioedema y choque - anafiláctico (17) Los síntomas se presentan inmediatamente - después de la administración parenteral u horas después de la

administración por vía oral. La Penicilina es la causa más común de anafilaxis inducida por drogas. La lista de otros agentes etiológicos es extensa e incluyen: otros antibióticos, sustancias biológicas (antisuero antitifoéptico, gama globulina etc); hormonas polipeptídicas (ACTH, TSH, Insulina) extractos de alérgenos y muchas otras sustancias. [11]

En una serie de 11.526 pacientes monitorizados, la frecuencia de choque anafiláctico inducido por las drogas se presentó en el 0.6 por 1000 y la inyección de penicilina y cefalotina sódica fue la causa en el 1.3 por 1000 de los casos. -

[18]

CITOTÓXICA

Estas reacciones son el resultado de la unión de la droga a la superficie de la célula, con la presencia de anticuerpos citotóxicos (IgG o IgM), posiblemente sea la causa menos frecuente de la alergia a drogas. El anticuerpo es dirigido a un antígeno de superficie celular, en presencia de complemento el anticuerpo altera la membrana celular quedando la célula vulnerable para ser fagocitada. Las reacciones a las transfusiones de los productos de la sangre es un fenómeno común, usualmente uno a dos de aquellos elementos (glóbulos rojos, plaquetas y granulocitos) participan en esta reacción. [11.17] La anemia hemolítica inmune puede ser producida

por la penicilina, la quinidina, quinina, el acetaminofen, thiouracilo, sales de oro y sulfonamidas. La granulocitopenia inmune puede ser inducida por: aminopirina, fenilbutazona, fenotiazidas, thiouracilos, las sulfonamidas, anticonvulsivantes y tolbutamida. El tratamiento con metildopa raramente causa anemia hemolítica inmune, sin embargo han sido determinados anticuerpos anti-Rh. (11).

COMPLEJOS INMUNES.

Clinicamente se traduce por el daño de los tejidos producidos por complejos inmunes solubles. La enfermedad por suero es el modelo experimental clásico para el estudio de estos procesos; los síntomas y signos se caracterizan por fiebre, sarpullido, púrpura palpable o urticario.

Artralgias y linfadenopatías pueden presentarse 2 a 4 semanas después de la iniciación del tratamiento. Muchos de los síntomas clínicos se piensa que son mediados por IgG y posiblemente por IgM. La liberación de histamina mediada por IgE probablemente es la responsable de las lesiones urticariales. La IgE induce la liberación del mediador y favorece el depósito de complejos sobre la superficie de la membrana basal o endotelial.

Muchas drogas pueden causar síntomas semejantes a la enfermedad por suero, estas drogas incluyen la penicilina, sulfonamidas, thiouracilo, colorantes colecistográficos, hidantoinas, ácido aminosalicílico y la estreptomina.

El Lupus eritematoso sistémico inducido por drogas puede estar relacionado con complejos inmunes; la hidralazina, la procainamida fenitoína, isoniazida, propiltiouracilo y la clorpromacina pueden asociarse con este síndrome. (11)

HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA.

En este tipo de reacción se produce el daño de los tejidos mediado por la inmunidad celular. La dermatitis alérgica de contacto se presenta por el uso de drogas tóxicas aplicados en la piel, (8) y constituye un importante y común ejemplo.

Estas reacciones se presentan como resultado de las acciones recíprocas de los linfocitos activamente sensibilizados y los antígenos específicos, mediadas por linfocinas. (17)

SINDROMES CLINICOS ATRIBUIDOS A ALERGIA MEDICAMENTOSA.

En muchas de las drogas, queda aun por determinarse su participación inmunológica, sin embargo el conocimiento de su forma de presentación resulta necesario y útil por lo que serán descritas brevemente.

ERUPTIONES CUTANEAS.

Es la forma de presentación más comunmente observada en alergia medicamentosa. Las manifestaciones cutáneas de hipersensibilidad se presentan clinicamente como urticaria y angioedema; sarpullido eritematoso, morbiliforme o maculopapular; eritema multiforme, eczema, eritema nodoso, reacciones de fotosensibilidad y eritema fijo. La dermatitis exfoliativa y las erupciones vesiculo bulosas semejantes al Síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell's) son las reacciones más severas relacionadas con las drogas. (11, 17)

FIEBRE POR DROGAS

Puede ser una manifestación de hipersensibilidad fre-

cuentemente asociada con cuadros sistémicos o cutáneos, o presentarse en forma aislada. [13]

Si tiene el concepto que la fiebre puede ser inducida por reacciones que movilizan pirógenos endógenos de los leucocitos (neutrófilos). Entre las drogas conocidas que comúnmente producen fiebre están: los antibióticos, particularmente la Penicilina; la estreptomycinina y el ácido paraaminosalicílico; la quinidina; barbitúricos, fenitoina y atropina. Habitualmente cuando se suspende el tratamiento con la droga in culpada la fiebre remite. [11]

REACCIONES POR HIPERSENSIBILIDAD PULMONAR

Las manifestaciones pulmonares atribuidas a drogas -- pueden presentarse como reacciones anafilácticas o anafilocitoides, con obstrucción de la vía aérea, reacciones linfocíticas, neumonitis alveolar o intersticial, edema, granulomatosis y fibrosis.

El Cromolin sódico y la Nitrofurantoina pueden causar ocasionalmente neumonitis eosinofílica e inducir en los linfocitos la producción del factor inhibitorio de migración (In vitro, MIF). [11]

El broncoespasmo inducido por la aspirina será descrito más adelante.

REACCIONES POR HIPERSENSIBILIDAD HEPÁTICA.

Los metabolitos, de las drogas que son metabolizadas en el hígado pueden aumentar su actividad e iniciar respuesta inmune en aquel órgano. Las drogas pueden sensibilizar algunos de los componentes del tejido hepático produciendo efectos colestásicos, daño hepatocelular o granulocitosis. La ic

tericia y el prurito son manifestaciones colestásicas, la --- fenotiazina y la eritromicina son capaces de iniciar este tipo de reacciones. Daños similares a los de la hepatitis viral pueden ser producidos por la Rifampicina, pirazinamida, el ácido aminosalicílico, el halothane, las hidantoinas, la metildopa, los Inhibidores de la mono amino oxidasa y las sulfonamidas. Las infecciones y otros agentes producen infecciones hepáticas, las drogas rara vez inician este tipo de reacción. (8)

REACCIONES RENALES.

La Nefritis Interticial aguda, la Glomerulonefritis y el Síndrome Nefrótico han sido descritas como entidades producidas por hipersensibilidad a drogas. (13) Dosis altas de Penicilina o Metecilina pueden inducir Nefritis Interticial, -- fiebre, sarpullido, eosinofilia y niveles altos de anticuerpos IgE. La glomerulonefritis y el síndrome nefrótico pueden ser inducidos por el tratamiento con sales de oro en la Artritis Reumatoide. (11)

LINFADENOPATIAS

En pacientes que han recibido tratamientos prolongados con Fenitoina, sulfonamida, y penicilina, se han descrito la presencia de linfadenopatias generalizadas. (11) La reacción más comunmente asociada con anticonvulsivantes (especialmente la fenitoina) es el pseudolinfoma que se resuelve al retirar la droga, sin embargo no todos los pacientes se recuperan y algunos desarrollan enfermedad de Hodgking o linfoma maligno. (13)

REACCIONES ESPECIFICAS A DROGAS

ALERGIA A LA INSULINA

Aunque los accidentes alérgicos provocados por la ad-

ministración de Insulinas y sus precursores, pueden considerarse como raros, según el criterio de diferentes autores y el nuestro; es conveniente hacer una breve revisión de los conceptos actuales relativos al capítulo de alergia para insulina.

REACCIONES LOCALES

De acuerdo al tiempo en que se presentan después de la administración de Insulina pueden ser clasificadas en inmediatas o tardías.

Consideramos como reacción alérgica de tipo inmediato aquella que se presenta tras la reinyección de un tipo determinado de insulina con manifestaciones clínicas típicas de --- alergia tales como: Urticaria, asma, rinitis, enfermedad por suero, y choque anafiláctico, probablemente el mecanismo íntimo de este estado sería debido a una reacción antígeno anti--- cuerpo por la introducción en el organismo de proteínas o impurezas con propiedades antigénicas, provenientes del animal de donde fue extraída la hormona y no del poder antigénico de estas.

La reacción de hipersensibilidad inmediata (mediada por IgE) se presenta 15 o 20 minutos después de la inyección de la droga y remite 1 o 2 horas después. La reacción de tipo tardía puede presentarse 2 a 6 horas después de la inyección y se caracteriza por prurito, dolor y edema, generalmente se resuelve a las 24 horas. La mayoría de las reacciones desaparecen espontáneamente, si persisten el uso de antihistamínicos está indicado hasta que desaparezca la reacción, la inyección de varias dosis divididas en diferentes sitios puede ser útil, no está aconsejado discontinuar el tratamiento, ya que predispone en estos pacientes la posibilidad de presentar reacciones sistémicas cuando la droga es nuevamente administrada. [11]

REACCIONES SISTEMICAS.

Este tipo de reacciones son raras, se presentan en aquellos pacientes previamente sensibilizados en los cuales se reanuda el tratamiento, pueden ser precedidos de reacciones locales. (11)

Según la experiencia del servicio estas reacciones se traducen clinicamente por urticaria y angioedema, como manifestaciones más frecuentes y son originadas por una reacción de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE.

RESISTENCIA INMUNOLOGICA A LA INSULINA.

Arbitrariamente definida como un requerimiento de más de 200 U de Insulina por día, por más de 2 días en ausencia de Cetoacidosis, Obesidad, endocrinopatías o infección, se presentan con más frecuencia en diabéticos mayores de 45 años después del primer año de tratamiento. El síndrome de resistencia a la Insulina y la asociación de anticuerpos circulantes anti-insulina y del tipo de anticuerpos anti-receptor (frecuentemente IgG) se describen en algunos pacientes con Acantosis Nigricans o Linfodistrofia parcial. (11)

REACCIONES ADVERSAS A LAS DROGAS QUIMIOTERAPEUTICAS:

Aunque los agentes quimioterapéuticos son inmunosupresores merecen una consideración especial, ya que reacciones anafilácticas y otras con participación alérgica aparente han sido reportadas.

La L-Asparginasa ha sido asociada con anafilaxis, en algunos pacientes se ha demostrado que la hipersensibilidad fue mediada por IgE, pero las pruebas cutáneas para predecir la hipersensibilidad no han sido concluyentes. Las reacciones --

pueden presentarse con la primera exposición y deberse a una liberación directa de mediadores de los mastocitos. El complemento puede ser activado e inducir la liberación de mediadores. Anticuerpos de tipo IgE han sido detectados en el 95% de los pacientes que han presentado reacciones de hipersensibilidad con esta droga. El 50% de los pacientes que han recibido tratamiento con L-Asparaginasa tienen anticuerpos, lo cual podría predecir el potencial hiperreactor de estos individuos.

Se han propuesto medidas para reducir la frecuencia de reacciones atribuidas a L-Asparaginasa, estas son:

- Administrar la droga por vía intramuscular
- Utilizar dosis menores de 6000 UI/ml
- Evitar intervalos prolongados entre las dosis
- Administrar la droga combinada con otros agentes inmunosupresores (prednisona, 6 mercaptopurina o vincristina).

En aquellas personas en las que se sospeche sensibilidad, es necesario estar preparado para el tratamiento posibles reacciones graves.

El Cisplatino otro agente quimioterapéutico causa reacciones de hipersensibilidad, reportándose una frecuencia que varía entre el 1 y 5%.

En contraste con la L-Asparaginasa, cuando se administra combinada con otros agentes (bleomicina, ciclosporina, actinomicina, vincristina o prednisona) las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse con más frecuencia. La premedicación con antihistamínicos y glucocorticoides puede ser de utilidad.

Entre los agentes alquilantes, el Mefalan, la Ciclosporina, Meclonretamina, Clorambucil, el Busulfan y la Thio-tepa, han sido relacionadas como causa de hipersensibilidad.

Los agentes citotóxicos incluyendo Doxurubicin, el daononubicin son conocidos como causa de reacciones de hipersensibilidad, el tratamiento con anti histamínicos antes de su administración puede prevenir nuevas reacciones.

La Bleomicina causa fiebre en el 20 a 25% de los pacientes, asociada ocasionalmente a hipotensión y respiración jadeante, se piensa que el mecanismo patogénico puede deberse a una liberación de pirógenos por parte de los leucocitos.

El Cínoestatin ha sido relacionado como causa de Vasculitis y Fibrosis intersticial, El Mitomycin con Urticaria.

Los antimetabolitos como el metotrexate a altas dosis puede causar Neumonitis, por hipersensibilidad. La procarbazona puede causar Urticaria. El 5 Fluor Uracilo puede dar reacciones de hipersensibilidad (19) al igual que similares reacciones se han reportado con la Azatoprina. (20)

Sin embargo este tipo de reacciones con estas drogas se considera poco frecuente.

REACCIONES PSEUDOALÉRGICAS

DEFINICIÓN:

Son aquellas reacciones que simulan alergia a drogas pero que el evento inicial no es una reacción entre el antígeno derivado de la droga y el anticuerpo o célula sensibilizada. (8)

En contraste con las reacciones alérgicas, aquellas se-

presentan generalmente con la primera exposición o cuando la dosis es incrementada. La liberación de mediadores químicos que se producen en estas reacciones son similares a las que ocurren en la anafilaxis, pero no están mediadas inmunológicamente, por lo que se denominan reacciones anafilactoides. [3]

La reacción se presenta con más frecuencia cuando la droga inculpada ha sido administrada por vía venosa, produciéndose enrojecimiento difuso, prurito, urticaria, hipotensión o cefalea. [3]

Algunas drogas son capaces de activar los componentes del complemento, alterar el metabolismo del ácido araquidónico e hipotéticamente liberar linfocinas, linfocitotoxinas y otras sustancias relacionadas con la hipersensibilidad mediada por células. Otras reacciones pueden ser causadas por deficiencias enzimáticas u otras anomalías no identificadas. [8]

Las reacciones producidas por los medios de contraste radiológico, plantea un serio problema ya que en ocasiones, es difícil decidir sobre la naturaleza alérgica o no de las reacciones adversas que siguen a su empleo. Las estadísticas varían en cuanto a la frecuencia de las reacciones atribuidas a los medios de contraste entre el 4.53% y 8.53%, aproximadamente el 20 a 30% son anafilactoides en naturaleza y se caracterizan por urticaria, angioedema, obstrucción de la vía aérea y/o colapso vascular. Los casos fatales se reportan en porcentajes del 0.002% y 0.009% de los pacientes examinados y son más frecuentes en personas de 20 a 50 años. [21]

Las drogas antihipertensivas como la Reserpina (la mejor conocida), la hidralazina y los bloqueadores alfa adrenérgicos, pueden producir o agravar síntomas respiratorios. Otro agente antihipertensivo, el Captopril que inhibe en forma competitiva a la enzima angiotensín-convertasa, provocando inhibición de -

la klninas se lo ha relacionado con reacciones cutáneas. [22]

Las reacciones a la Aspirina (ASA) fueron consideradas en algún momento como alérgicas, numerosos estudios se han realizado para confirmar dicha participación, llegándose a la conclusión de que existe poca evidencia que apoye este mecanismo.

Vaselow y Smith reportaron el primer caso de un paciente asmático que reactivo su cuadro con ASA, desarrollo igual-reacción con la Indometacina, un antiinflamatorio no esteroideo (NSAID). Ambas drogas difieren en su estructura química, pero tienen igual acción farmacológica. Tienen la propiedad de inhibir a nivel enzimático la vía de la Ciclooxygenasa del Acido araquidónico con la consiguiente producción de Prostaglandinas y Tromboxanos, lo que parece ser una atractiva explicación para la patogénesis del Asma inducida por ASA. [23]

Los pacientes con asma pueden presentar broncoespasmo - después de la administración de ASA y NSAID entre el 8 y 20%. Un 30 a 40% de aquellos pacientes tienen cuadros asociados de Rinusinusitis y pólipos nasales. La ASA y los NSAID pueden --causar choque anafiláctico, urticaria, angioedema, nefropatía o hepatitis en individuos aparentemente normales; en pacientes con Urticaria crónica las posibilidades de reactivar su cuadro son del 21 al 30% después de su administración. [24]

Otros estudios reportan que la Intolerancia a la ASA y NSAID se presentan entre el 1.4% y el 44% de los pacientes - con Asma. Los pacientes que presentan Urticaria y Angioedema idiopáticos tienen reacciones con este tipo de drogas y alimentos que contienen conservadores entre el 21 y 67%. [25]

Otra categoría de este tipo de reacciones constituyen - aquellas que se asocian a los Sulfitos, que son antioxidantes

que se utilizan como conservadores de drogas y alimentos. Las manifestaciones clínicas que se asocian con Metasulfitos involucran la piel y se caracterizan por enrojecimiento, urticaria, angioedema y prurito; el broncoespasmo, la hipotensión - pueden también presentarse, un caso de muerte fue reportado - por la Administración de Drogas y Alimentos. (FDA) (3)

Los pacientes asmáticos son extremadamente sensibles a la concentración de Bisulfitos, respondiendo con broncoespasmo agudo. La sensibilidad de la población asmática a los Sulfitos se estima en el 10%.

El mecanismo patogénico de la reacción por Bisulfitos - parece ser una reacción refleja neural por irritación de los receptores de las vías aéreas superiores a través de las vías neurales y aferentes del vago. No se ha demostrado hasta la fecha participación inmunológica. (26)

Es importante considerar que los Bisulfitos son utilizados como conservadores en numerosas drogas entre ellas: los broncodilatadores, esteroides y antibióticos.

Las reacciones a los anestésicos locales se los ha clasificado como: tóxicas, vasovagales (psicogénicas) o inmunológicas, Aunque las reacciones adversas a los anestésicos locales son relativamente comunes, las verdaderas reacciones alérgicas son raras. Se estima que la frecuencia de las reacciones adversas provocadas por los anestésicos locales es del 1% (27)

De acuerdo al criterio de cada autor se desprenden diferentes clasificaciones de las reacciones adversas a Drogas; - nosotros consideramos importante anotar la clasificación que Jiménez Olaz (1964-65) propuso. El autor las clasifica en -- Vasculocutáneas, Angiomesenquimatosas y Citooeganotropas. (28)

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO.

Las reacciones adversas a drogas se consideran proporcionales al número de tratamientos prescritos; el primer paso para un diagnóstico clínico debe basarse en una cuidadosa historia dirigida a la obtención de datos importantes e individuales en cada caso. Se deberá poner especial énfasis en el reconocimiento de las reacciones previas, así como la identificación de los medicamentos que utilice el paciente, el tiempo de exposición, producción de los síntomas y vías de administración. Resulta de trascendental importancia, valorar la posibilidad de fuentes ocultas de medicamentos, detallando -- cuidadosamente las manifestaciones de hipersensibilidad y estableciendo diagnósticos diferenciales entre las diversas -- reacciones.

Cuando se ha hecho el diagnóstico de Alergia es fundamental la suspensión inmediata del medicamento. Las reacciones graves como la Anafilaxis deben ser tratadas con medidas que serán evaluadas de acuerdo a las necesidades en cada caso; la Epinefrina, la Aminofilina, los antihistamínicos, corticoesteroides etc., pueden utilizarse. En general la selección del tratamiento farmacológico depende de la naturaleza de las reacciones cutáneas y del grado de participación sistémica.

En las personas hipersensibles se debe evitar la prescripción de drogas no esenciales y de aquellas que pueden dar reactividad cruzada, informando al paciente del riesgo de una nueva exposición y cuales drogas puede utilizar como alternativa.

Cuando no se disponga de una droga alternativa y cuando sea indispensable el uso del medicamento, debe procederse a realizar pruebas cutáneas in vivo o métodos in vitro que pres

ten seguridad al paciente y apoyo al diagnóstico clínico. En el caso de que las pruebas resulten negativas, puede administrarse el medicamento con mucho cuidado, considerar y estar preparado para cualquier reacción. Si las pruebas resultan positivas, está indicado la Desensibilización, procedimiento que ha resultado ser útil cuando se dispone de todos los recursos para tratar reacciones agudas graves que pueden presentarse. Siempre se deben considerar los riesgos que conlleva. La desensibilización ha sido utilizada en forma más frecuente con la penicilina, pero este propósito se puede lograr con muchas drogas y las reacciones fatales o graves son muy raras, cuando el procedimiento está indicado y cumple con todos los requisitos para realizarlo y se toman las medidas de seguridad necesarias para cualquier eventual accidente.

En la práctica se dispone de un reducido número de pruebas cutáneas y métodos *in vitro* para confirmar la sensibilidad específica a drogas, debemos considerar que las pruebas cutáneas no son determinantes y los métodos *in vitro* resultan en su mayoría laboriosos y deben ser interpretados por una persona experta con criterio clínico e inmunológico.

Aunque se han preconizado muchos métodos para el diagnóstico de Alergia a la Penicilina, probablemente sea una de las pocas drogas en la que podamos hacer un diagnóstico certero en base a ellas. Las pruebas cutáneas han sido utilizadas desde hace muchos años y consisten en diluciones de 1:10, 1:100, 1:1000. Se inician con la solución más diluida mediante punción, se pone una gota en la piel, la misma que previamente se limpia con éter para eliminar la grasa, continuándose con la siguiente dilución a los 15 minutos y cada 15 minutos hasta llegar a la dosis deseada.

Esta prueba se ha utilizado en base a la experiencia que se tenía de el caso de un paciente (médico) que mostraba-

una gran sensibilidad a la Penicilina y que en 3 ocasiones al momento de preparar la droga para administrar a sus pacientes presentó 3 choques de tipo anafiláctico. Se procedió a practicar pruebas cutáneas y durante este procedimiento se presentó eritema y roncha en el sitio de la punción, acompañándose de síntomas y signos anafilácticos, los cuales cedieron con Adrenalina, corticoesteroides y antihistamínicos.

Relatamos este caso porque es el único con sensibilidad tan extrema y extraordinario y que sirvió para darnos la pauta para hacer las pruebas cutáneas con diferentes tipos de penicilina.

El uso de la Penicilina polilicina que en alguna época podra resolver el problema resultó ser más riesgoso ya que nos provocó reacciones severas por lo que la abandonamos.

Posteriormente Zamacona y Ortiz desarrollaron el MIF -- (factor inhibitorio de migración) para la Penicilina que en realidad y así lo pensaron los autores se trataba de un LIF -- (factor inhibitorio de migración de linfocitos), dicha prueba ha mostrado gran sensibilidad de exactitud solo en el caso de la penicilina. Como de esta droga se ha identificado el metabolito final, casi podriamos estar seguros, salvo excepciones, que es el único medicamento en cuyo caso mediante pruebas *in vivo* e *in vitro* se puede asegurar el diagnóstico de alergia.

Es importante subrayar que anteriormente y aun en la actualidad se practican pruebas cutáneas intradérmicas con la Penicilina sin hacer las diluciones correspondientes, produciéndose en muchos casos dolor y eritema en el sitio de la punción y es así como algunos enfermos fueron catalogados como alérgicos a la penicilina, sin considerar que la cantidad-utilizada para dicha prueba en UI de penicilina era más que suficiente para producir una reacción anafiláctica desde gra-

ve hasta mortal en pacientes sensibles a la droga.

Por otro lado el RAST a la penicilina ha demostrado estadísticamente ser una prueba de gran utilidad y poco riesgo, insistiendo que estos métodos funcionan solo en el caso de la Penicilina.

La reacción de Jarisch y Hersheimer fue confundida por mucho tiempo, sobre todo en los inicios de la penicilioterapia para el tratamiento de la Lues, lo que probablemente hizo que las estadísticas de alergia a la penicilina tuvieran cifras más altas en su frecuencia. Se observó que dicha reacción si mula un cuadro que puede ser confundida con la anafilaxia, en aquel entonces y aun en la actualidad este tipo de reacciones sucede con otros antimicrobianos y antiparasitarios.

En el transcurso de 23 años en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General del Centro Médico Nacional se estudiaron 47 enfermos con alergia a la Insulina, - de estos pacientes solo 4 presentaron IgE específica elevada, la reacción en todos ellos más frecuentemente observada fue la Urticaria posterior a la inyección y en sitio de la misma. El dato interesante es que nunca se encontró alergia a posibles contaminantes a proteínas de cerdo o bovina, así como tam poco se necesitó utilizar otro tipo de Insulina como la de pez cado o humana. En todos los pacientes se encontraron pruebas cutáneas positivas al practicarse pruebas de exposición por vía subcutánea utilizando diluciones 1:10, 1:25, 1:100 hallándose positividad casi en todos los casos, nunca se presentó -- choque anafiláctico ni otra reacción grave. En los pacientes en los que se realizó desensibilización por el método de Betteska se logró dicho propósito en 37 de ellos, los cuales con tinuaron utilizando Insulina a la vez que se les administró al gún antihistamínico diariamente por varios años. El antihista mi nico se cambiaba periódicamente por razones obvias. De los

pacientes restantes en 4 de ellos no se volvió a tener información y de los 6 restantes todos presentaron resistencia a la insulina que mejoraron en todos los casos con la administración de corticoides por temporadas variables, corrigiéndose posteriormente. Al parecer la resistencia no se desarrolló por la hiposensibilización, ni a la posible acción de una enzima anti-insulina, ya que en todos estos pacientes se consideró enfermedad crónica por gran negativos con producción de endotoxinas las cuales compiten con los receptores de insulina debido al perecido de su estructura química.

En las reacciones que se presentan con los medios de contraste yodados existe una prueba que consiste en preparar una dilución de 1:10, la cual se deja en baño de María a 37 C por una noche (sabiendo que el Yodo sirve de hapteno) y al día siguiente se procede a practicar la prueba cutánea. Este procedimiento nos demostró desde hace muchos años que la alergia a los medios de contraste yodados, estadísticamente se presentaba en el 0.01% de los casos. Cuando se aplicaba la mezcla Yodo albúmina, los pacientes supuestamente alérgicos presentaban la clásica roncha cuyo estudio histopatológico mostró una reacción de hipersensibilidad.

Es importante anotar que uno de los errores que se cometen es el aplicar una décima del medio de contraste directamente por vía intradérmica, lo cual condiciona de inmediato la aparición de una pseudo roncha con eritema intenso, sin recordar quien la practica que el Yodo tiene una acción vascular in mediata y que es capaz de liberar por otro mecanismo histamina.

Durante algún tiempo se penso que la vitamina B1 era la causa de reacciones tan frecuentes y severas como las que se presentan con la penicilina sin embargo en la actualidad algunos autores lo niegan y piensan que probablemente sean devidas a una reacción de idiosincrasia.

CONCLUSIONES

1. Las reacciones adversas a drogas es un problema relativamente frecuente, pero las verdaderas reacciones alérgicas son raras.
2. Es importante determinar el mecanismo íntimo de acción de las drogas para disponer de efectos más útiles.
3. Hasta la actualidad la búsqueda de mejores agentes en su mayoría dependen de la casualidad.
4. La experiencia con la Penicilina ha conducido en forma optimista a la investigación y búsqueda de pruebas y métodos que apoyen el diagnóstico clínico, desafortunadamente no ha sido posible reproducir los hallazgos obtenidos en pacientes con sensibilidad a la penicilina.
5. Muchas enfermedades se han asociado con la administración de las drogas, pero hasta la actualidad algunas carecen de evidente participación inmunológica, por lo que resulta difícil en ocasiones clasificarlas correctamente.
6. Las drogas casi en su totalidad actúan sobre la inmunidad inespecífica y específica, pero hasta el momento no conocemos los mecanismos precisos (en su mayoría) de acción, en beneficio de trastornos inmunitarios determinados.
7. Las estadísticas varían en forma significativa, lo que puede deberse a la influencia de varios factores (edad, sexo, dosis, vía de administración etc) a las diferencias de población de pacientes y de los medios y métodos utilizados para su valoración en cada estudio.

8. Las pruebas y métodos que disponemos hasta la actualidad son corroborativos en muchos casos para un diagnóstico, pero en ningún caso concluyentes.
9. Para minimizar la frecuencia de las diferentes reacciones es necesario que se tomen medidas para la sustitución de sueros heterólogos, reducción de conservadores (sulfitos, parabenos etc), formación etc, formación de centros que capturen información de los reportes de las reacciones de hipersensibilidad a drogas las mismas que deben ser realizadas por todos los médicos.
10. Definitivamente debe haber un mejor conocimiento por parte de los médicos de las características de los medicamentos que se prescriben.

BIBLIOGRAFIA

1. Jick. H: Adverse drug reactions: The magnitude of the problem. *J Allergy Clin Immunol.* 1984; 74, part 2:555
2. Van Arsdel. PP Jr: Adverse drug reactions. Ch 63 in Middleton E. Jr Reed. CE, Ellis EF (eds): *Allergy: Principles and Practice*, 2nd ed, Ch 63. St. Louis, CV Mosby Co., 1983.
3. Van Arsdel Jr: Drug reactions: Allergy and near-allergy. - *Annals of Allergy* 1986;57:305
4. Shenep JL et al: Evaluation for Endotoxemia in Patients Receiving Penicillin Therapy for Secondary Syphilis. 1986; 256:388
- 5 Salazar Mallen y Colb. Nuevas pruebas en favor de la intervención de la serotonina en la sintomatología inmediata al choque terapéutico. *Salud Pública de México.* 1964; 4:567
6. Allen. P. Kaplan: Drug induced-skin disease. *J Allergy -- Clin Immunol.* 1984; 74:573
7. Goolamali S.K: Drug eruptions. *Postgraduate Medical Journal.* 1985; 61:925
8. Mathews K.P: Clinical spectrum of Allergic an Spesseudoallergic drug reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;74:558
9. De Haan P. et al: Onset of Penicillin Rash: Relation Between Type of Penicillin Administered and Type of Immune Reactivity. *Allergy* 1986;41:75

10. Adkinson N.F: Risk factors for drug allergy. *J. Clin Immunol* 1984;74:567
11. Patterson R. et al: Allergic reactions to drugs and biologic agents. *Jama* 1982; 248:2640
12. Cush J.J: Induced Lupus: Clinical spectrum and Pathogenesis. *Southwestern Internal Medicine Conference*. 1985;290:36
13. De Swarte R.D: Drug Allergy-Problems and strategies. *J. Allergy Clin Immunol* 1984; 74:209.
14. Salama A. et al: The role of metabolite-specific antibodies in Nonifensine dependent Immune hemolytic anemia. *The New England J of Medicine*. 1985;313:469
15. Eisner E.V; et al: Immune Trombocytopenia due to a drug metabolite. *The New England J of Medicine*. 1972;287:376
16. Van Arsdel P.P Jr: Diagnosing Drug Allergy. *Jama* 1982;247: 2576
17. Kirland H.H; et al: Methydoxa Inhibition of suppressor lymphocyte function. *The New England J of Medicine*. 1980;302: 825
18. A Cooperative Study: Drug Induced Anaphylaxis. *Jama* 1973; 224:613
19. Sheffer A.L et al: Management of adverse drug reactions. - *J Allegy Clin Immunol* 1984;74:586
20. Nashel D.J: *Clinicas Médicas de Norteamérica*. 1985;4:859

21. Erffmeyer J. et al: Anaphylactoid reactions to radiocontrast material. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;75:401
22. Wilkin J.K et al: The Captopril-Induced Eruption. *Arch Dermatol.* 1980; 116:902
23. Van Arsdel P.P Jr: Aspirin Idiosyncrasy and tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:431
24. Stevenson D.D: Diagnosis, prevention, and treatment of - adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. 1984;74:617
25. Genton C. et al: Value of oral provocation of asthma and chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;76:40
26. Settignano G.A: Adverse reactions to Sulfites in drugs and foods. *J Am Acad Derm.* 1984;10:1077
27. Schatz M: Skin-testing and incremental challenge in the - evaluation of adverse reactions to local anesthetics. *J. - Allergy Clin Immunol.* 1984;74:605
28. Jiménez Díaz C. *Memorias del Congreso Internacional de -- Alergia e Inmunología Clínica.* España. 1964-65.