



24  
2011  
2011

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

---

---

**HIPERSENSIBILIDAD A  
METILPARABEN**

**T E S I N A**

Que para obtener el Título de:

**CIRUJANO DENTISTA**

*Presentan:*

**JULIO CÉSAR ARAUJO ESTRADA  
JUAN MANUEL HERNÁNDEZ VÁZQUEZ**

**ASESOR:**

**M.C. PORFIRIO JIMÉNEZ VÁZQUEZ**



FACULTAD DE  
ODONTOLOGÍA

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

MÉXICO, D.F. 1998.

269299



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.

## AGRADECIMIENTOS

Con el tiempo he aprendido el significado de los aciertos, las fallas, los fracasos y los logros, pero más aún la importancia del “*proceso*” para obtener éstos últimos; es por ello que deseo brindar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que, en su presencia (y también en su ausencia) han sido parte importante del proceso de mi crecimiento humano y profesional.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología; por brindarme la oportunidad de haber obtenido gran parte de mi educación profesional y formar parte de ella.

## AGRADECIMIENTOS

### **A mi Madre:**

Sarita, Gracias por todo tu apoyo, esfuerzo, y amor.

**Te amo.**

### **A mi Hermano:**

Gracias gordito por toda tu paciencia.

### **A Lulú:**

Muchas gracias por todo tu amor, paciencia y apoyo.

### **A la memoria de mi Padre:**

No imaginas cuanto aprendí en tu ausencia.

### **A mis amigos que desinteresadamente me han apoyado:**

Juan Carlos De la Luz, Edgar Sánchez, Lety Lora, Myriam Pérez, Lety Rosales, Caro Morales, Ely Pérez, Felipe y Gloria Cabrera, Sarita y familia Sánchez, Nick González, Isa y familia Ochoa, Mary Letona, Mario Baeza, Lourdes Fiesco, Lucy Rojas, Reyes Lazcano, Mony Rodríguez, Ale Méndez, Tony Cervantes, Paty Díaz Coppe, Marilú Ramón, Miriam Quiroz, Paola Lémus, Bere Zavaleta, Karla López, Fatima Del Rio, Ivonne Reza, Hilda Domínguez, Sandra Mazariegos, Anita Añorve, Marisela Velasco...

### **A mi familia:**

Norma, Sergio, Lulú, Coquis, Chilo, Lalo, Bernardo, Laura, Lupita, Armando, Triny, Rosita, y a todos mis primos.

**¡Muchas, muchas gracias!**

**JULIO CÉSAR ARAUJO ESTRADA.**

## Indice

- I. Antecedentes históricos de los anestésicos locales
  
- II. Química de Parabenos
  - 2.1 Química de metilparabenos
  - 2.2 Uso del metilparaben
    - 2.2.1 Uso del metiparaben en alimentos.
    - 2.2.2 Uso del metilparaben en fármacos.
  
- III. Anestésicos locales
  - 3.1 Vasoconstrictores.
    - 3.1.1 Ventajas de los vasoconstrictores.
  - 3.2 Metabisulfito de Sodio
  - 3.3 Cloruro de Sodio
  - 3.4 Conservadores de los Anestésicos Locales.
    - 3.4.1 Actividad de los parabenos como conservador antibacteriano.
    - 3.4.2 Acción del metilparaben en las células.
  - 3.5 Conservadores Antibacterianos
  - 3.6 Ésteres del ácido parahidroxibenzoico.
    - 3.6.1 Efectos sobre el sistema nervioso central
  
- IV. Hipersensibilidad
  - 4.1 Generalidades
  - 4.2 Hipersensibilidad Tipo I
    - 4.2.1 Mediadores Primarios
    - 4.2.2 Mediadores Secundarios

- 4.2.3 Anafilaxia Sistémica
- 4.2.4 Anafilaxia Local
- 4.3 Hipersensibilidad Tipo II
  - 4.3.1 Reacciones dependientes del complemento
- 4.4 Hipersensibilidad Tipo III
- 4.5 Hipersensibilidad Tipo IV
- 4.6 Fisiopatología de Hipersensibilidad a metilparabenes.
  - 4.6.1 Factores predisponentes y etiología.
    - 4.6.1.1 Etiología.
  - 4.6.2 Mediadores químicos que intervienen en la reacción de hipersensibilidad al metilparaben.
    - 4.6.2.1 Mastocitos.
    - 4.6.2.2 Basófilos.
    - 4.6.2.3 Inmunoglobulinas.
    - 4.6.2.4 IgE.
    - 4.6.2.5 Mediadores primarios.
      - 4.6.2.5.1 Histamina
      - 4.6.2.5.2 Factor quimiotáctico de eosinófilos y neutrófilos de la anafilaxia.
    - 4.6.2.6 Mediadores secundarios.
      - 4.6.2.6.1 Leucotrienos.
      - 4.6.2.6.2 Prostaglandinas.
      - 4.6.2.6.3 Factor activador plaquetario (FAP).
  - 4.6.3 Regulación de la liberación de mediadores químicos.

#### 4.7 Manifestaciones clínicas.

### V. Medidas Preventivas

#### 5.1 Historia Clínica

##### 5.1.1 Antecedentes alérgicos

#### 5.2 Cuestionario complementario a la historia clínica con referencia a la alergia a metilparaben.

### VI. Diagnóstico y Tratamiento.

#### 6.1 Diagnóstico de hipersensibilidad al metilparaben.

#### 6.2 Diagnóstico diferencial.

##### 6.2.1 Reacción vasovagal.

##### 6.2.2 Anafilaxia inducida por ejercicio.

##### 6.2.3 Anafilaxia idiopática recidivante.

##### 6.2.4 Sulfitos.

##### 6.2.5 Activadores mastocitarios no inmunológicos.

#### 6.3 Diagnóstico definitivo de hipersensibilidad a metilparaben.

##### 6.3.1 Interconsulta con el alergólogo.

##### 6.3.2 Pruebas cutáneas.

##### 6.3.3 Pruebas de provocación.

##### 6.3.4 Pruebas de degranulación.

#### 6.4 Tratamiento de urgencia a pacientes alérgicos al metilparaben.

#### 6.5 Tratamiento dental a pacientes con alergia diagnosticada al metilparaben.

## 6.6 Tratamiento de la hipersensibilidad al metilparaben.

## VII. Conclusiones.

## ***Introducción***

El término Parabenos deriva del *Para-hidroxibenzoato*; estos son todos del grupo ésteres del ácido *parahidroxibenzoico*, de los cuales podemos encontrar a *butilparabeno*, *propilparabeno*, *etilparabeno* y *metilparabeno* (1); este último en particular, será materia de estudio de nuestro trabajo: su estructura, modo de acción, diferentes usos, efectos tóxicos; pero de manera específica la hipersensibilidad; principalmente se encuentran como conservadores antibacterianos, en anestésicos locales, alimentos, preparados dermatológicos, lociones y cremas cutáneas; sus reacciones adversas se contemplarán más adelante.

La hipersensibilidad la podemos definir como un estado en el cual un organismo reacciona específicamente y de manera alterada a la administración repetida de una sustancia que actúa como antígeno y origina manifestaciones que se deben a una reacción inmunológica (2).

Los ésteres eran los anestésicos locales más utilizados, la alergia a éstos aunque muy rara, resultaba existente; éste riesgo fue una de las causas por las que se desarrollaron e introdujeron las de tipo amida (1).

*La hipersensibilidad a los metilparabenos es, sin duda, tema relevante para las consideraciones generales a pacientes que asisten al consultorio dental; por otro lado el trabajo determinará el grupo de pacientes con mayor probabilidad de alergia a éstos, así como su diagnóstico y su tratamiento.*

## **I. ANTECEDENTES HISTÓRICOS**

La cocaína fue el primer anestésico local que se descubrió; este alcaloide puro fue aislado por primera vez por Niemann, quien observó que tenía un sabor amargo y producía efecto curioso en la lengua, dejándola insensible; en 1880 Von Arep, observó que la piel se hacía insensible al pinchazo de un alfiler cuando la cocaína se infiltraba subcutáneamente, recomendó que el alcaloide se usara clínicamente como anestésico local, pero su sugerencia no fue aceptada y se atribuye su uso clínico a los jóvenes médicos vieneses Sigmund Freud y Karl Koller en 1884; ese mismo año Hall introduce la anestesia local a la odontología, al año siguiente Halsted demostrando que la cocaína podía detener la transmisión en los troncos nerviosos, sentó las bases de la anestesia por bloqueo nervioso en cirugía.

La búsqueda química de sustitutos sintéticos de la cocaína comenzó en 1892 con los trabajos de Alfred Einhorn, en 1904-1905; Einhorn logró la esterificación de un alcohol básico con ácido benzoico para sintetizar Procaína, la cual permaneció como el anestésico básico éster del ácido benzoico hasta el descubrimiento de los derivados de la anilina.

En la actualidad la procaína aunque no se usa tan ampliamente como a principios del siglo XX, sigue siendo la base de comparación para todos los demás anestésicos locales modernos. La lidocaína, el primer anestésico amida de uso general, fue sintetizada en 1948 por Logfren, en Suecia; ésta junto con otras amidas nuevas con que ahora se cuenta, iniciaron una nueva etapa de la anestesia local más eficiente y segura. (3)

Los ésteres del ácido p-hidroxibenzoico han sido utilizados desde 1930, como agentes fungicidas y antimicrobianos en alimentos, fármacos y anestésicos. El primer caso reportado a la sensibilización de estos agentes provocando dermatitis fue en 1940; desde entonces numerosos reportes han aparecido en la literatura describiendo dermatitis causada por el contacto a los ésteres del paraben.(33)

## II. QUÍMICA DE LOS PARABENES

El término parabeno deriva del para-hidroxibenzoato y son todos del ácido parahidroxibenzoico, incluyen a *butilparabeno*, *propilparabeno*, *etilparabeno* y *metilparabeno*. Se usan como conservadores de gran variedades de preparados farmacéuticos, sus acciones son las de los Fenoles y su efecto antimetabolito del ácido parahidroxibenzoico; tienen propiedades antifúngicas, todos son efectivos en bajas concentraciones generalmente del 0.1 a 0.3% desprovistas de efectos tóxicos sistémicos. (3)

### 2.1 QUÍMICA DE LOS METIL PARABENES

P-hidroxibenzoato de metilo  $C_8H_8O_3$ ; se prepara mediante la esterificación del ácido p-hidroxibenzoico con metanol. Cristales incoloros o polvo cristalino blanco de tenue olor característico, que funde a unos  $126^\circ$ ; un gramo se disuelve en 400 ml de agua, 3ml de alcohol y 10 ml de éter; soluble en glicerina, aceites y grasas.(4)

## **2.2 USOS DE LOS METIL PARABENES**

Antiséptico y conservador que se emplea en diversos preparados farmacéuticos en concentraciones de 0,05 a 0,25%<sup>(18)</sup>; se usa también en preparados cosméticos que contienen grasas y aceites vegetales y animales que pueden descomponerse. Cuando se desea un efecto atiséptico potente se puede usar en una concentración de 3 a 5 veces mayor a la usual. Las combinaciones de dos o más ésteres del ácido p-hidroxibenzoico poseen una acción antiséptica "sinérgica", de modo que un preparado que contenga el 0,15% de éster propílico (propilparaben) y el 0,15% de éster bencílico, poseería una acción antiséptica más potente que cualquiera de ambos ésteres solos al 0.2%.<sup>(4)</sup>

### **2.2.1 USO DEL METIL PARABEN EN ALIMENTOS.**

Entre los diversos tipos de alimentos que contienen metilparaben como conservador, destacan: bebidas carbonadas y no carbonadas, jugos de frutas envasados, jamones, mantequillas, aceites, cremas, pastas y quesos, en concentraciones de 0.05 % a 0.1 %.<sup>(5)</sup>

Los mediadores químicos que actúan en las manifestaciones clínicas como la urticaria, el angioedema, como respuesta a la hipersensibilidad a los alimentos, son principalmente la histamina y la tiramina. (34)

### **2.2.2 USO DEL METIL PARABEN EN FARMACOS.**

Algunos fármacos usados en la anestesia pueden contener adyuvantes farmacéuticos (metilparaben) entre los cuales encontramos a: Tartrato de metaraminol, la Naloxona y la Papaverina. (6)

El Paraben es absorbido por el tracto gastro intestinal y en la cadena éster es hidrolizado en el riñón e hígado. El resultante, ácido p-hidroxibenzoico es excretado por la orina. La mayoría de los metabolitos de los parabenos son excretados durante las 6 a 24 horas seguidas de dosis intravenosas u orales respectivamente. (4) Todos los parabenos pueden sensibilizar la piel e inducir respuestas alérgicas cutáneas, aunque la incidencia de tales acciones es baja. No se mencionó alergia por ingestión oral o administración parenteral. Los preparados tópicos con antibióticos o corticosteroides pueden contener el 0,3% de parabenos. La combinación de metilparabenos al 0,18% y propilparabenos al 0,02% está aprobada para su uso como conservador para ciertas soluciones parenterales.

El metilparabeno se ha identificado como causa de dermatitis crónica en muchos casos; los pacientes sensibles a estos muestran sensibilidad cruzada a los otros. Se presentan en forma de cristales incoloro o de polvo blanco cristalino. (4)

### III. ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales son drogas que bloquean la conducción nerviosa cuando se aplican localmente al tejido nervioso en concentraciones adecuadas. Actúan sobre cualquier parte del sistema nervioso y sobre cualquier tipo de fibra nerviosa. Un anestésico local en contacto con un tronco nervioso puede causar parálisis sensitiva y motora en el área inervada; su ventaja práctica es que su acción es reversible; su uso está seguido de la recuperación total de la función nerviosa sin evidencia de daños estructurales de las fibras o células nerviosas. (6)

*Contenido del cartucho de anestésico local (7)*

<i>Ingrediente</i>	<i>Función</i>
• Agente anestésico local	Bloqueador nervioso
• Vasoconstrictor	Prolonga la duración del efecto anestésico
• Metabisulfito de Sodio	Antioxidante; conservador
vasoconstrictor.	Para el
• Metilparaben	Conservador, antibacteriano
• Cloruro de Sodio	Solución isotónica

**Grupo y concentraciones de vasoconstrictor, metilparaben en los Anestésicos**

**Locales (8)**

<b>Anestésico</b>	<b>Vasoconstrictor</b>	<b>Grupo</b>	<b>Conservador</b>
<b>Lidocaina</b>			
Lidocaina HLC al 2%	Epinefrina 1:100,000	Amida	Metilparaben 1mg Metabisulfito de Na .5mg
Alfacaina HCL al 2%	Epinefrina 1:100,000	Amida	Metilparaben 1mg Metabisulfito de Na .5mg
Codescaina HCL al 2%	Epinefrina 1:100,000	Amida	Metilparaben 1mg Bisulfitode Na .55mg
Octacaina HCL al 2%	Epinefrina 1:100,000	Amida	Metilparaben 1mg Bisulfito de Na .55mg
Xilocaina HCL al 2%	Epinefrina 1:100,000	Amida	Metilparaben 1mg Metabisulfito de Na .5mg
<b>Mepivacaina</b>			
Mepivacaina HCL al 2%	Levonordefrina 1:20,000	Amida	Metilparaben 1mg Bisulfito de Na .5mg
Arestocaina HCL al 2%	Levomodefrina 1:20,000	Amida	Acetona Bisulfito de Na No más de 2 mg
Carbocaina HCL al 2%	Neo-cobefrin 1:20,000	Amida	Acetona Bisulfito de Na No más de 2 mg
Isocaina HCL al 2%	Epinefrina 1:20,000	Amida	Metilparaben 1mg Bisulfito de Na .1mg
<b>Prilocaina</b>			
Citanest Plain 4%	No contiene	Amida	Metilparaben 1mg
Citanest Forte 4%	Epinefrina 1:200,000	Amida	Metilparaben 1mg Metabisulfito de Na .5 mg
<b>Procaina</b>			
Procaina HCL al 2%	Epinefrina 1:50,000	Éster	Metilparaben .1mg Bisulfito de Na 2 mg
Novocaina al 25 con Pontocaina HCL .15%	Neo-cobefrin 1:20,000	Éster	Acetona Bisulfito de Na No más de 2 mg
Ravocaina HCL .4% Novocain al 2%	con Levofed 1:30,000	Éster	Acetona Bisulfito de Na No más de 2 mg

### 3.1 VASOCONSTRICTORES

#### *Farmacología de vasoconstrictores.*

La mayoría de los vasoconstrictores usados en los anestésicos locales se clasifican como aminas adrenérgicas o aminas simpaticomiméticas por que se asemejan a los mediadores naturales del sistema nervioso simpático.

#### *Aminas simpaticomiméticas.*

Los vasoconstrictores como la epinefrina es un estimulador potente de los receptores alfa y beta-1 y beta-2 los cuales se encuentran en los tejidos de todo el cuerpo.

La epinefrina es un estimulador potente de los receptores alfa y beta, tiene un efecto predominante en la mucosa oral, submucosa y periodonto. La dosis convencional de epinefrina puede incrementar la velocidad y volumen sanguíneo del corazón y provocar un paro cardíaco. Al mismo tiempo puede bajar la presión arterial por un sustancial decrecimiento de la resistencia periférica, ya que la epinefrina es un dilatador potente con efecto en las arteriolas del músculo esquelético. La norepinefrina tiene actividad pequeña sobre la dilatación de las arterias del músculo esquelético.

La levonordefrina tiene acción intermedia, la felinefrina ejerce una pequeña acción en el corazón y su principal acción es la vasoconstricción periférica. La inyección de estos agentes en submucosa o en sus tejidos durante el bloqueo del nervio puede o no provocar una respuesta moderada.

#### *Felipresina.*

Esta reduce el fluido de sangre local por una concentración en el músculo liso, por su potencial arritmogénico, se ha sugerido su uso en pacientes con enfermedades cardíacas o en casos para inducir la anestesia general. Su potencia y duración provee un control pobre de hemorragia durante una cirugía por que no tiene una efectiva constricción de arteriolas. (9)

### **3.1.1 VENTAJAS DE LOS VASOCONSTRICTORES.**

- *Mejoramiento en su calidad y duración del anestésico local.*
- *Reducción de la concentración en plasma del agente anestésico.*
- *Control de la hemorragia.*
- *Disminuye la toxicidad de las soluciones anestésicas locales. (9) (20)*

### **3.2 METABISULFITO DE SODIO**

Los fármacos de aplicación parenteral pueden deteriorarse antes de usarse debido a oxidación o hidrólisis, especialmente en presencia de luz ultravioleta, oxígeno o metales pesados. El deterioro puede evitarse con medidas sencillas como exclusión de la luz ultravioleta u oxígeno de las ampollas, pero suelen necesitarse sustancias químicas con propiedades antioxidantes para controlar la acción del oxígeno, para evitarlo se ajusta el pH de la solución y se añaden antioxidantes del tipo de bisulfito de sodio, en concentraciones de 0.10 a 0.15 %.(10)

### **3.3 CLORURO DE SODIO**

La solución anestésica se debe hacer isotónica con el plasma, esto se logra mediante el agregado de sales, habitualmente el cloruro de sodio, en cantidades de 0.05 a 0.65 gr. (10)

### **3.4 CONSERVADORES DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES.**

Algunos fármacos usados por vía parenteral en la anestesia se pueden deteriorar por descomposición química o metabolismo microbiano durante su almacenamiento. Para aumentar la duración de tales fármacos, los fabricantes agregan agentes orgánicos e inorgánicos. (6)

### **3.4.1 ACTIVIDAD DE LOS PARABENES COMO CONSERVADOR ANTIBACTERIANO.**

#### *AGENTES QUE DESNATURALIZAN LAS PROTEÍNAS.*

Las proteínas son las moléculas orgánicas más abundantes en una célula bacteriana y son fundamentales para todos los aspectos de la estructura y función de la célula. Los agentes que alteran la configuración de una proteína por desnaturalización provocan un desdoblamiento de la cadena polipeptídica de forma tal, que las cadenas aparecen enrolladas al azar y en forma irregular.

Entre los agentes químicos que desnaturalizan proteínas celulares se encuentran ácidos (ésteres del ácido *p*-hidroxibenzoico), álcalis, alcoholes, acetona y otros solventes orgánicos. (11)

### **3.4.2 METILPARABEN.**

El metil paraben ejerce su actividad antibacteriana a través de sus iones H<sup>+</sup>, OH<sup>-</sup> libres, a través de moléculas no disociadas o alterando el pH del medio ambiente del organismo. (11)

### **3.5 CONSERVADORES ANTIBACTERIANOS.**

Los anestésicos locales se pueden deteriorar por la acción del metabolismo microbiano. Así mismo, las bacterias y los hongos pueden representar un peligro de infección para el paciente.

Los conservadores antibacterianos usados están representados por una variedad de compuestos químicos con un amplio espectro de actividad antibacteriana. La selección de un conservador en particular depende de las características químicas y físicas del fármaco y de los demás constituyentes, así como de los materiales del envase. (6)

### **3.6 ÉSTERES DEL ÁCIDO PARAHIDROXIBENZOICO.**

El ácido parahidroxibenzoico posee sólo una actividad antiséptica leve, pero cuando se esterifica con alcoholes como metanol, etanol, propanol o butanol genera compuestos mucho más activos. Estos ésteres se conocen como "parabenes" y se utilizan en formulaciones parenterales para impedir el crecimiento de mohos, hongos y levaduras. Posee poco efecto antibacteriano. Los parabenes tienen una toxicidad baja en el hombre y se biotransforman en ácido parahidroxibenzoico. (6)

Los anestésicos locales que contienen estos conservadores pueden originar reacciones alérgicas; un paciente presentó una reacción de prurito a lidocaína preservada con parabenes, manifestó una respuesta positiva a la prueba intradérmica con metilparaben. La semejanza química entre los parabenes y el ácido parahidroxibenzoico, este último un alérgeno conocido, puede explicar la posibilidad de reacciones alérgicas a estos conservadores. Las reacciones a anestésicos locales de tipo amida, puede deberse a este en sí, o a su conservador habitual, el metilparaben. (6)

### **3.6.1 EFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.**

Los parabenos pueden producir dolor en el sitio de la inyección, aún a concentraciones bajas, aunque posteriormente producen anestesia local. La aplicación directa del metiparaben a 0.1 ó 0.2% produjo bloqueo reversible de la conducción de las raíces espinales y el nervio vago de un gato. (6)

## **IV HIPERSENSIBILIDAD.**

### **4.1 GENERALIDADES.**

Implica una excesiva sensibilidad ante la acción de un estímulo o agente externo. Cuando la respuesta inmunitaria no es adecuada, puede causar un amplio espectro de enfermedades que afectan a cualquier órgano del cuerpo. En esta reacción inmunitaria el individuo debe en primer lugar haber tenido contacto con un antígeno (sensibilizarse), en una primera exposición. En las siguientes exposiciones, los síntomas y los signos característicos de hipersensibilidad pueden aparecer inmediatamente o retardarse unos días.

## 4.2 HIPERSENSIBILIDAD TIPO I.

### *Anafiláctica*

La anafilaxia puede definirse como una reacción inmunitaria de desarrollo rápido, que se desencadena algunos minutos después de la combinación de un antígeno (sustancia que al introducirse en el organismo provoca formación de anticuerpos), con un anticuerpo (sustancia que aparece en los líquidos orgánicos como defensas, cuando penetra en el organismo un antígeno), ligado a mastocitos o basófilos en individuos o animales previamente sensibilizados al antígeno. Puede ser un trastorno general o una reacción local.

La reacción general suele seguirse a una inyección intravenosa de un antígeno al cual el huésped ya se ha sensibilizado. Generalmente en pocos minutos se instaura un cuadro de shock, a veces mortal. Las reacciones locales dependen de la puerta de entrada del alérgeno. En el ser humano las reacciones tipo I están mediadas por anticuerpo IgE. (30) (23) (27) Un alérgeno estimula la producción de IgE por linfocitos B, en el punto de la mucosa por donde penetró el antígeno y en los ganglios linfáticos regionales. Este proceso requiere la participación de células T cooperadoras y está sometido a la influencia reguladora de células T supresoras. (38)

Los anticuerpos IgE formados en respuesta a un alérgeno tienen una gran tendencia a unirse a mastocitos y basófilos (28).

Cuando un mastocito o basófilo cubierto de IgE se vuelve a exponer al alérgeno específico tiene lugar una serie de reacciones que acaban con la liberación de diversos mediadores, responsables de la expresión clínica de las reacciones de hipersensibilidad tipo I. (28)

El primer paso de esta secuencia de reacciones es la unión del antígeno a los anticuerpos IgE previamente ligados a los mastocitos. En este proceso, antígenos multivalentes se unen a más de una molécula de IgE y producen enlaces cruzados entre anticuerpos IgE adyacentes (29). Los puentes entre las moléculas de IgE modifican los receptores de IgE-Fc y desencadenan dos procesos paralelos e interdependientes, uno conduce a la degranulación de los mastocitos con descarga de los mediadores primarios como la histamina, y el otro da lugar a una síntesis y liberación de mediadores secundarios como leucotrienos.

La degranulación de los mastocitos es un proceso activo que requiere entrada de calcio y depende de que la vía glucolítica se mantenga intacta para que los gránulos del mastocito se funda con la membrana celular y libere su contenido. Además de este estímulo por IgE, la degranulación de los mastocitos también puede iniciarse por otros estímulos físicos y químicos, como los productos derivados de la cascada del complemento (anafilotoxinas, C3a y C5a), algunos fármacos como codeína, morfina, metilina (presentes en el veneno de abeja) y estímulos físicos como la luz solar, traumatismos, calor y frío. Si los niveles de AMP-c están elevados de forma persistente, como puede conseguirse mediante agentes *B*-adrenérgicos como la adrenalina, se previene la degranulación de los mastocitos y mejoran los síntomas de hipersensibilidad tipo I.

#### **4.2.1 MEDIADORES PRIMARIOS.**

Estos están en el interior de los gránulos de los mastocitos y son 1) histamina, que produce intensa contracción del músculo liso bronquial, aumento de la permeabilidad vascular y secreción por las glándulas nasales, bronquiales y gástricas; 2) diversos factores quimiotácticos de eosinófilos de la anafilaxia (ECF-A) que explican la presencia de éstas células en las reacciones alérgicas, 3) factores quimiotácticos de neutrófilos, y 4) mediadores procedentes de la matriz de los gránulos como heparina.

#### **4.2.2 MEDIADORES SECUNDARIOS.**

Los mediadores secundarios se producen después de una compleja serie de reacciones en la membrana de los mastocitos que llevan a la formación de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de membrana, dicho ácido es el producto a partir del que se forman los leucotrienos y prostaglandinas.

Los leucotrienos son importantes en la patogenia de la hipersensibilidad tipo I; son las sustancias vasoactivas y espasmogénicas más potentes que se conocen, son más activos que la histamina incrementando la permeabilidad vascular y produciendo contracción del músculo liso bronquial. También son importantes estimuladores de la secreción de moco de las vías aéreas.

Entre los metabolitos del ácido araquidónico, la prostaglandina es el mediador más abundante producido por los mastocitos pulmonares en el ser humano. Produce broncoespasmo y vasodilatación intensos y estimula la secreción de moco.

El factor activador de plaquetas (FAP) es otro mediador secundario que produce agregación plaquetaria y liberación de histamina; además tiene efectos biológicos potentes como broncoconstricción, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, todos independientes de la liberación de histamina.

Generalmente la respuesta tisular inicial suele manifestarse entre 5 y 30 minutos después de la exposición a un alérgeno.

#### **4.2.3. ANAFILAXIA SISTEMICA.**

La anafilaxia generalizada puede producirse después de administrar proteínas heterólogas (antisueros), hormonas, enzimas, polisacáridos y fármacos. La gravedad del proceso varía según el nivel de sensibilización. Sin embargo la dosis de choque del antígeno pueden ser muy pequeñas, como las cantidades utilizadas en las intradermoreacciones para evaluar posibles alergias. A los pocos minutos de la exposición aparece prurito, eritema cutáneos seguido de una importante contracción de bronquiolos respiratorios e insuficiencia respiratoria. El edema laríngeo ocasiona disfonía. Posteriormente, el paciente presenta vómitos, dolores abdominales, cólicos, diarrea, obstrucción laríngea y puede entrar en shock e incluso morir en la primera hora.

#### **4.2.4 ANAFILAXIA LOCAL.**

Un buen ejemplo de estas reacciones es la denominada alergia atópica. El término atopía se aplica a una predisposición genética a desarrollar reacciones anafilácticas localizadas frente a alérgenos inhalados o ingeridos, como el polen de las plantas.

Las manifestaciones clínicas específicas son la urticaria, angioedema, rinitis alérgica y algunos tipos de asma.

### **4.3 HIPERSENSIBILIDAD TIPO II.**

#### *Citotóxica*

La hipersensibilidad tipo II está mediada por anticuerpos dirigidos contra antígenos localizados en la superficie de las células o de otros componentes tisulares determinantes antigénicos que pueden adoptar la forma de un antígeno exógeno absorbido a la superficie celular. En ambos casos, la reacción de hipersensibilidad se produce al unirse los anticuerpos a los antígenos de superficie normales o alterados.

#### **4.3.1 REACCIONES DEPENDIENTES DEL COMPLEMENTO.**

Anticuerpos y complemento pueden intervenir en una reacción de hipersensibilidad tipo II por dos mecanismos: lisis directa y opsonización. En el primero, el anticuerpo IgM o IgG reaccionan con un antígeno presente en la superficie de la célula, activando el sistema de complemento. En el segundo mecanismo, las células se vuelven susceptibles a la fagocitosis (opsonización) al fijarse anticuerpos, ésta forma de hipersensibilidad tipo II afecta sobre todo a las células de la sangre (hematíes, leucocitos y plaquetas), aunque los anticuerpos también pueden dirigirse contra antígenos extracelulares. Clínicamente, estas reacciones se presentan en: 1) reacciones transfusionales. 2) eritroblastosis fetal. 3) anemia hemolítica, agranulocitosis o trombocitopenias autoinmunes.

#### **4.4 HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III.**

La reacción de hipersensibilidad tipo III es producida por complejos antígeno-anticuerpo que lesionan los tejidos como consecuencia de su capacidad para activar diversos mediadores-séricos, principalmente el sistema del complemento.

La reacción tóxica comienza cuando el antígeno se combina con anticuerpos en el torrente circulatorio (inmunocomplejos circulantes) o en puntos extravasculares donde se deposita el antígeno.

Se distinguen dos tipos generales de antígenos capaces de producir lesiones mediadas por inmunocomplejos: 1) el antígeno puede ser exógeno, como una proteína extraña, bacterias o virus; pero 2) en algunas circunstancias el individuo puede producir anticuerpos contra sus propios componentes (antígenos endógenos). Las enfermedades mediadas por inmunocomplejos pueden ser generalizadas, si los inmunocomplejos se forman en la circulación y se depositan en numerosos órganos, o localizadas en ciertos órganos como riñones.

La patología de la enfermedad sistémica por inmunocomplejos puede derivarse en tres fases: 1) formación de complejos antígeno-anticuerpo en la circulación; y 2) depósito de los inmunocomplejos en diversos tejidos lo que desencadena 3) una reacción inflamatoria generalizada en todo el organismo.

#### 4.5 HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV.

##### *Mediadas por las células*

La hipersensibilidad mediada por células es producida por linfocitos T específicamente sensibilizados; al contrario de los casos de hipersensibilidad ya descritos, los anticuerpos y el sistema de complemento no toman parte en este tipo de reacciones, en las cuales participan exclusivamente los linfocitos T. Las reacciones de este tipo de alergia se inician unos días después de la exposición al antígeno, por eso también es conocida como *retardada*, mientras que en las reacciones en las que participan anticuerpos tardan minutos o algunas horas.

A menudo, las reacciones de tipo I y III también toman parte de esta clase de alergia. Sin embargo, a veces se trata de una de tipo IV retardado (8) aislada o conjuntamente con una de tipo I o III.

Dermatitis por contacto, puede ser parte de un estado atópico de tipo I o conllevar a una reacción de hipersensibilidad mediada por células. En la dermatitis por contacto asociada a una reacción celular debe haber un contacto directo entre piel y agente causante para que haya hipersensibilidad. Este no es el caso de la mayoría de las dermatitis debidas a alergias tipo I.

Se han asociado estas reacciones a muchas sustancias comunes como metales, pinturas, cosméticos y plantas. La reacción sólo

tiene lugar tras posteriores exposiciones a las sustancias, una vez sensibilizado el individuo.

En muchos casos también el paciente ha estado expuesto durante mucho tiempo a esa sustancia sin que la causara ningún efecto de alergia, y esta se puede presentar de repente con una consiguiente reacción de hipersensibilidad.

El rechazo de trasplantes es una reacción mediada por células que depende del reconocimiento por parte del huésped del tejido injertado como extraño. Los antígenos responsables de este rechazo son los del sistema principal de histocompatibilidad (MHC). El rechazo es un proceso muy complicado en el que participan la inmunidad mediada por células y los anticuerpos circulantes; la aportación relativa de estos dos mecanismos al rechazo varía entre distintos injertos. (12)

#### **4.6 FISIOPATOLOGÍA DE HIPERSENSIBILIDAD A METILPARABEN.**

Los ésteres del ácido p-hidroxibenzoico han sido utilizados desde 1930, como agentes fungicidas y antimicrobianos en alimentos, fármacos y anestésicos (33). La hipersensibilidad a los metilparaben se da como una reacción alérgica de tipo I o anafiláctica. (7) (8) (33)

Para que esta reacción se presente en el paciente es necesario que previamente haya sido sensibilizado al metilparaben; en la odontología el uso de los anestésicos locales es muy amplio, pues es utilizado en todo tratamiento dental que se prevé pueda producir dolor, así mismo el uso del metilparaben es tan difundido en alimentos, cremas cutáneas, preparados dermatológicos, lociones y en anestésicos locales con un efecto antibacteriano, que es difícil no haber tenido contacto con el metilparaben; éstos siendo unos agentes potencialmente alergénicos y dada su amplia utilización cada vez mayor, la posibilidad de producir una reacción alérgica en el consultorio dental aumenta considerablemente y es deber del cirujano dentista tener presente esta posibilidad de que un paciente sensibilizado pueda desarrollar una reacción alérgica en el momento de que le sea aplicado el anestésico local. El metilparaben produce una estimulación de los linfocitos B para que se conviertan en células plasmáticas maduras que a su vez sintetizan grandes cantidades de IgE, estos tienen como característica especial su fijación a mastocitos y basófilos por medio de receptores de superficie de la célula para la porción fijadora del complemento (Fc) de la cadena pesada del IgE.

En esta fase el paciente se encuentra entonces sensibilizado al antígeno específico; el paciente puede desencadenar reacción generalizada de evolución lenta, las reacciones respiratorias

siguen a las respuestas cutáneas exócrinas y gastrointestinales, aunque preceden a los signos y síntomas cardiovasculares.

El broncoespasmo es la manifestación respiratoria típica de la alergia. (7)

Cuando un mastocito o basófilo cubierto de IgE citofílicos se vuelven a exponer al metilparaben tiene lugar una serie de reacciones que acaban con la liberación de diversos mediadores los cuales son responsables de la expresión clínica de las reacciones de hipersensibilidad tipo I; en este proceso antígenos multivalentes se unen a más de una molécula de IgE y producen enlaces cruzados entre anticuerpos IgE adyacentes. (12)

#### **4.6.1 FACTORES PREDISPONENTES. Y ETIOLOGÍA.**

No existen pruebas convincentes de que la edad, sexo, raza, profesión o localización geográfica predisponga a una reacción anafiláctica, excepto a través de la exposición a algún antígeno.(13)

##### **4.6.1.1 ETIOLOGÍA**

La etiología de la hipersensibilidad son las sustancias capaces de producir una reacción anafiláctica sistémica o local en el ser humano. El metilparaben es una sustancia contenida en productos que requieren de un conservador antibacteriano, este

resulta ser un antígeno potencial capaz de desencadenar una reacción alérgica en determinado número de pacientes sensibilizados con el antígeno.

#### **4.6.2 MEDIADORES QUÍMICOS QUE INTERVIENEN EN LA REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD AL METILPARABEN.**

##### **4.6.2.1 MASTOCITOS.**

Son elementos citológicos, de amplia distribución en todo el organismo pero sobre todo en el tejido conectivo, en los pulmones y el útero, alrededor de los vasos sanguíneos. También abundan en el hígado, riñón, bazo, corazón, aparato gastrointestinal, y otros órganos. El mastocito es ovoide y su retículo endoplasmático está poco desarrollado, contiene solo unas cuantas mitocondrias y su citoplasma está densamente granulado. Los gránulos están rodeados por una membrana limitante; son tan numerosos que casi cubren por completo el núcleo celular, contienen de 200 a 500 gránulos, los gránulos constan de un complejo de heparina, histamina, triptasa, quimasa, factor activador de las plaquetas (FAP), factor quimiotáctico de los eosinófilos (FQE), factor quimiotáctico de los neutrofilos (FQN), factor quimiotáctico de los monocitos (FQM), interleucina 1, 3, 6 e iones de zinc. (14)

#### **4.6.2.2 BASÓFILOS.**

El basófilo es el menos común en los granulocitos sanguíneos, solo hay unas 40 células por milímetro cúbico de sangre, los basófilos constituyen en 2 % de las células sanguíneas. (14)

Son granulocitos más pequeños, en cuanto a su citoplasma, este contiene pocas mitocondrias, pero se caracteriza por sus abundantes gránulos redondos u ovoides que al igual que los mastocitos constan de un complejo de heparina, histamina e iones de zinc. (14)

#### **4.6.2.3 INMUNOGLOBULINAS.**

La unidad básica de las inmunoglobulinas esta formada por dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras, también idénticas unidas por enlaces químicos (puentes disulfuro). Los diferentes tipos de inmunoglobulinas se diferencian por sus cadenas pesadas y en cada molécula de inmunoglobulina un tipo de cadena ligera. Las inmunoglobulinas están constituidas por tres fragmentos, dos de los cuales son idénticos y contienen el sitio de unión del anticuerpo al antígeno: fragmentos de unión del anticuerpo o fragmentos Fab, integrados por toda la cadena ligera y alrededor de media cadena pesada unidas entre si, por un puente disulfuro.

Los fragmentos Fab contienen lo que se conoce como regiones variables de la molécula en las que la secuencia de aminoácidos varía mucho en las distintas moléculas de anticuerpos, es decir, es muy específica en la unión de un anticuerpo a un antígeno, el tercer fragmento no participa en la unión del antígeno es la porción Fc que puede unirse a los receptores Fc especiales de los mastocitos y basófilos. (14)

#### **4.6.2.4 IgE.**

Su concentración en el suero es generalmente muy baja, sólo representa alrededor del 0.004 % del total de las inmunoglobulinas. Algunas células entre las que se encuentran mastocitos y basófilos, poseen receptores para el fragmento Fc de la IgE y, como consecuencia cierta cantidad de esta inmunoglobulina se encuentra unida a dichas células. Al ponerse en contacto con un antígeno específico, los anticuerpos IgE unidos a tales células son los responsables en la liberación de sustancias farmacológicamente activas que están en su interior y, como resultado, aparecen síntomas alérgicos (14); dichas sustancias liberadas son las siguientes:

#### 4.6.2.5 MEDIADORES PRIMARIOS.

Las estructuras de la membrana del mastocito que participan en los pasos iniciales de la respuesta activación secreción son los receptores de IgE unidos a una proteína de unión transmembranosa (G/F) y la unidad catalítica de la adenilato ciclasa; cuando dos moléculas de IgE se unen a un antígeno específico, la unidad G/F activa la adenilato ciclasa, utilizando el ATP citoplasmático para producir cAMP que, a continuación, recluta a una proteína cinasa citoplasmática dependiente del cAMP. Ello se logra mediante la unión de dos unidades reguladoras de la cininasa inactiva, de forma que se libera la unidad catalítica que fosforiliza a una proteína aún mal definida, utilizando otro ATP en el proceso. La proteína perigranular fosforilada y otras alteraciones de las membranas perigranulares les hacen más permeables al agua y al calcio. Simultáneamente, las enzimas activadas por el calcio liberan la energía necesaria para el ensamblaje de microtúbulos y microfilamnetos. Estos elementos contráctiles del citoesqueleto son los responsables del movimiento de los gránulos tumefactos hacia la superficie celular donde se produce la fusión entre la membrana perigranular y la celular y con ello los gránulos vierten su contenido al espacio extracelular.(15)

#### **4.6.2.5.1 HISTAMINA.**

La histamina se encuentra depositada y preformada en forma de gránulos en las células mastoideas y basófilos, en los que esta unida a la proteína y proteoglicanos de la matriz de los gránulos. Es un producto resultante de la descarboxilación de la histidina, su misión es la producción de cambios fisiológicos que tienen lugar en las reacciones alérgicas, los efectos fisiológicos de la histamina comienzan por acción de dos clases de receptores situados en los tejidos diana. La activación de los receptores H1, que inducen contracción del músculo liso de los bronquiolos, aumento de la permeabilidad vascular, inducción de vasoconstricción pulmonar, aumento de la secreción nasal de moco, aumento del cGMP, generación de prostaglandinas. A través de los receptores H2: aumento de la secreción nasal de moco, aumento de la secreción ácida gástrica, aumento del cAMP, estímulo de los linfocitos supresores, inhibición de la liberación de histamina en la piel y los mastocitos, broncodilatación. A través de ambos receptores H1 y H2; prurito, vasodilatación, descenso del umbral de fibrilación ventricular.

La histamina también da lugar a fenómenos bioquímicos que modifican el metabolismo de otras células, la activación de los receptores H1, causan acumulación de monofosfato cíclico de guanosina (GMP-c), lo que favorece muchas respuestas inmunes dependientes de los linfocitos, mientras que la de los receptores H2 indican acumulación de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) que inhiben la expresión de las respuestas alérgicas.(15) (22) (27) (29) (37) (38)

#### **4.6.2.5.2 FACTOR QUIMIOTÁCTICO DE EOSINÓFILOS Y NEUTROFILOS DE LA ANAFILAXIA.**

Estos factores están preformados y son liberados por la células basófilas, junto con la histamina y ejercen acción fagocítica sobre los complejos de antígeno-anticuerpo.

Los factores quimiotácticos tienen capacidad para atraer a dichas células a través de un gradiente de concentración y así incrementan su número en los tejidos. Las reacciones alérgicas mediadas por IgE producen liberación del (ECF-A) en el pulmón. Las reacción mediadas por IgE producen liberación de histamina, que posee actividad quimiotáctica de eosinófilos de la anafilaxia, así como el derivado del ácido araquidónico, el leucotrieno B4.

Los eosinófilos son atraídos a los lugares en que se producen las reacciones mediadas por la IgE, y posee enzimas que neutralizan a los mediadores de la anafilaxia, así como la liberación de prostaglandinas E1 y E2 que inhiben la liberación de histamina. Esto explica la presencia de estas células en las reacciones alérgicas, pues los eosinófilos, a través de mediadores anzimáticos secundarios, son los principales leucocitos reguladores de la anafilaxia. Dicha regulación tiene lugar a través de la arilsulfatasa liberada por los eosinófilos, enzima que inactiva a los leucotrienos. (15) (29) (36) (37)

#### **4.6.2.6 MEDIADORES SECUNDARIOS.**

Los mediadores secundarios se producen después de una serie de reacciones de la membrana de los mastocitos. En paralelo con la degranulación, existe una perturbación de los fosfolípidos de la membrana celular, también iniciada por la unión del antígeno a los pares de la IgE. Las fosfolipasas A2, fosfolipasa C y las metiltransferasas catalizan a los fosfolípidos degradándolos y liberando ácido araquidónico. El ácido araquidónico, ácido graso no saturado con 4 enlaces dobles, se encuentra esterificado al glicerol de los fosfolípidos de la membrana, en presencia de fosfolipasa A2 y calcio, se libera y puede ser metabolizado a través de dos vías, la de la lipooxigenasa, que origina leucotrienos y la de la ciclooxigenasa que origina prostaglandinas y tromboxano. (15) (29)

#### **4.6.2.6.1 LEUCOTRIENOS.**

Los leucotrienos son liberados por mastocitos, basófilos y neutrófilos en reacciones alérgicas mediadas por IgE, son sustancias de reacción lenta, son derivados de ácido araquidónico, poseen capacidad de contraer de modo prolongado ciertos músculos lisos, aumento de la permeabilidad vascular, descenso del flujo sanguíneo periférico, vasodepresión, acción sinérgica con la histamina, generación de prostaglandinas, aumento de la producción de moco en vías aéreas, depresión cardiaca, vasoconstricción coronaria. Además el leucotrieno B4 es un quimiotáctico de neutrófilos y eosinófilos. El leucotrieno C4 es 200 veces más activo que la histamina en la contracción del músculo liso bronquial. Los leucotrienos C4, D4, y E4 además son potentes agentes estimuladores de la contracción de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos, son producidos por el pulmón afectando como agentes broncoconstrictores y participa en forma preponderante en la patogenia del asma. La contracción es iniciada pocos minutos después de iniciada la reacción alérgica, pero es de mayor duración que la originada por la histamina. (15) (29)

#### **4.6.2.6.2 LAS PROSTAGLANDINAS.**

La otra vía principal de conversión del ácido araquidónico depende de la enzima ciclooxigenasa y da lugar a la acción de prostaglandinas y tromboxano. (15) (29)

La prostaglandina E1 (PGE1), la prostaglandina E2 (PGE2) y la PGF, producen aumento de la permeabilidad vascular, La PGD no solo posee este efecto, sino que también causa contracción del músculo liso y es el mediador más abundante producido por los mastocitos pulmonares, produce broncoespasmo, estimula la secreción de moco y aumenta el nivel de cAMP. EL TROMBOXANO A2 causa broncoconstricción. (15) (29)

#### **4.6.2.6.3 FACTOR ACTIVADOR DE LAS PLAQUETAS.**

Es derivado de los basófilos IgE sensibilizados, estimulados antigénicamente. (15) (29)

Es el agregador plaquetario más potente conocido, produce secreción de sus productos activos, como la histamina. El FAP es un lípido acetil-glicerol-éter de fosfocolina. Los FAPs no se almacenan como mediadores preformados sino que se genera rápidamente tras la estimulación celular. Además de estimular a las plaquetas, el FAP produce vasoconstricción y broncoconstricción, secuestro de plaquetas en tejidos, aumento de la permeabilidad venular, vasodepresión y es un factor quimiotáctico que atrae células, aumentando la emigración orientada de los neutrófilos. (15) (29)

#### **4.6.3 REGULACION DE LA LIBERACION DE LOS MEDIADORES QUIMICOS.**

Se lleva a cabo por varios sistemas; los eosinófilos y leucocitos, atraídos por el factor quimiotáctico al lugar de liberación, secretan una serie de enzimas inactivantes como la histaminasa, que destruye la histamina; la lipolidasa inhibe a los factores de transformación plaquetaria de la arilsulfatasa B (sustancia de reacción lenta de la anafilaxia). En la propia reacción de anafilaxia se libera arilsulfatasa A que inhibe a leucotrienos C; en los tejidos también se producen sustancias degradantes como la MAO. (16)

#### **4.7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.**

Las reacciones adversas a los fármacos se pueden dividir como predecibles, las acciones farmacológicas secundarias que se conocen sobre él y las impredecibles, las que no están consideradas, como por ejemplo la anafilaxia (28). La primera manifestación alérgica al metilparaben se observa en piel; el antígeno entra en contacto por la infiltración del anestésico local, la interacción del metilparaben y la IgE dirigida contra éste libera diversos mediadores como la histamina y sustancias de anafilaxis de reacción lenta de los mastocitos; el inicio de estas lesiones suele producirse a los pocos minutos de la exposición al metilparaben evidenciando las siguientes manifestaciones clínicas: (39) (29) (34) (33) (19) (8) (23)

- *Enrojecimiento inmediato* producido por los receptores H1 y H2 de histamina, leucotrienos y prostaglandinas, que ejercen una acción dilatadora capilar. (15)
- *Edema*; causado por los mediadores químicos como la histamina, leucotrienos y prostaglandinas, que producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar debida a la formación de poros intercelulares en los endotelios de las vénulas poscapilares con pérdida de líquido rico en proteínas que se escapa a través del endotelio, acompañada de una reducción de la presión osmótica intravascular e incremento de la presión osmótica intersticial lo que conduce a una alteración del retorno de líquido a la sangre en el extremo venoso del capilar; este aumento de la permeabilidad vascular produce edema hístico.
- *Prurito*; este se debe al estímulo de la histamina sobre las terminaciones nerviosas subepidérmicas por la acción vasodilatadora de los receptores H1 y H2 de la histamina, leucotrienos y prostaglandinas.
- *Urticaria y angioedema*; la combinación del metilparaben con una IgE fijada a los mastocitos de la piel da como resultado la liberación de mediadores químicos como la histamina, leucotrienos y prostaglandinas que producen un aumento de la permeabilidad vascular, produciendo edema hístico, causante de la urticaria (la reacción se limita a la epidermis), angioedema (si afecta a la dermis edema subcutáneo o

submucoso más extenso).

La histamina estimula la excreción de las glándulas lagrimales y se observa en el paciente la aparición de lágrimas; los diferentes mediadores químicos (receptores H1 de histamina, leucotrienos y prostaglandinas) que son liberados al contacto al metilparaben producen en el *aparato gastrointestinal* reacciones como: contracción de la musculatura del estómago e intestino, estimulación de la glándulas gástricas producción de secreción rica en ácido clorhídrico y muy poco de pepsina; el dolor abdominal crónico y continuo, náuseas, vómito, y diarrea son producidos por el edema de la mucosa gastrointestinal y la contracción del músculo liso.

En el *sistema respiratorio* los mediadores químicos tienen acciones como la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular, que conlleva a un trasudado de plasma y proteínas hacia los espacios intersticiales y aumento de la secreción de moco producido por la estimulación de las glándulas bronquiales, dan como consecuencia edema laríngeo, congestión nasal, rinorrea y broncorrea que pueden provocar la asfixia, sibilancias y obstrucción de la vía aérea superior; el broncoespasmo producido por el aumento de la contracción del músculo liso bronquial, el edema de la mucosa son ocasionados principalmente con la prostaglandina D2, receptor H1 de la histamina y leucotrienos.

El aumento de la permeabilidad capilar, la disminución del tono vasomotor y la vasodilatación son las principales reacciones producidas por los mediadores químicos a la hipersensibilidad a metilparaben en el *sistema cardiovascular*, que provocan una disminución del retorno venoso, disminución de la resistencia vascular periférica que produce lipotimia, síncope, hipotensión (inducidos principalmente por el receptor de histamina H<sub>2</sub>, prostaglandinas y leucotrienos), los receptores cardiacos de histamina, que dan lugar a la taquicardia y posibles arritmias (producida por acción de los receptores H<sub>1</sub> de la histamina y leucotrienos), colapso respiratorio producido por la broncoconstricción, la secreción de moco y el edema (ocasionado por la histamina, prostaglandinas y leucotrienos) y finalmente se produce choque. (18) (29) (33) (34)

## V. MEDIDAS PREVENTIVAS

### 5.1 HISTORIA CLINICA

#### 5.1.1 ANTECEDENTES ALÉRGICOS.

Dentro de la historia clínica, el interrogatorio al paciente sobre algún tipo de alergia que haya presentado es de vital importancia, de igual forma obtener directamente del paciente toda la información que nos pueda proporcionar acerca del posible origen de la alergia y el cirujano dentista considerar la posibilidad de ser la causa de una reacción alérgica con la intervención del metilparaben u otros alergenos.

Debemos interrogar al paciente en general:

- **Polvo.** ¿Siente molestias cuando barre o al hacer la cama?; ¿En qué tipo de vivienda habita?; ¿Su casa está alfombrada?; ¿Su colonia tiene calles pavimentadas?; etc.
- **Anexos cutáneos.** ¿Siente molestias al contacto con animales como los perros, gatos, áves; animales disecados, cojines con plumas, abrigos de piel?; etc.
- **Medicamentos;** ¿Ingirió usted medicamentos por algún tratamiento; aspirina, gotas nasales, laxantes, hipnóticos, vitaminas, pomadas, penicilinas u otros antibióticos, antihistaminicos, hormonas?; ¿Alguno de éstos le provocaron alergia?.

**Agentes físicos;** Calor, frío, ejercicio, luz solar, corriente de aire; acciones por contacto: lacas, lápiz de labios, de cejas, plantas, flores, jabones, pastas dentales, cloros, ácidos.

**Otros;** ¿Presentó síntomas por el contacto de perfumes, tabaco, insecticidas, tinta de periódico, pinturas y barnices? etc. (17)

Con respecto a la hipersensibilidad al metilparaben debemos preguntar si ha presentado algún tipo de alergia con respecto a alimentos, cosméticos, cremas, lociones, fármacos o anestésicos locales, que lo contienen como conservador antibacteriano.

**Anestésicos locales.** Lo han anestesiado con anterioridad? presentó algún tipo de alergia?; se modificó el plan de tratamiento?; le han informado a qué se debió la reacción alérgica?.

**Alimentos.** Relaciona el estado alérgico con la hora de comer sus alimentos?, o algún tipo de alimento que le provocó molestias?, y si los puede describir? mejora cuando no hay ingesta de alimentos?, ha ingerido ese alimento sólo para comprobar que es el que lo provoca.

**Cremas, lociones, preparados dermatológicos, maquillajes.** Presenta síntomas cuando utiliza alguno de los productos siguientes: Cremas, lociones, preparados dermatológicos, maquillajes?; mejora al suspenderlo?; ha utilizado otro producto para disminuir los síntomas?; y éstos empeoran?.

**Medicamentos.** Ha provocado en usted alguna reacción alérgica alguno de los siguientes medicamentos? (17)

Papaverina, Naloxona HCL, Tartrato de metaraminol. (6)

## 5.2 **CUESTIONARIO COMPLEMENTARIO A LA HISTORIA CLÍNICA CON REFERENCIA A LA ALERGIA A METILPARABEN.**

Es importante hacer énfasis en la siguientes preguntas:

El cuestionario debe incluir preguntas relacionadas con la alergia:

- **¿Es usted alérgico?**

Con ello se establece si ha o no existido reacciones adversas a la administración de algún fármaco y lo más habitual es que se cataloguen como "alergia"; si la pregunta es afirmativa se continúa:

- **¿A qué se debió la reacción alérgica?**

Un paciente realmente alérgico a algún fármaco, alimento o cualquier otra sustancia, nos podrá ayudar con el nombre del alérgeno; en el caso de ser alérgico a algún tipo de anestésico local el paciente refiere: "soy alérgico a los anestésicos locales", difícilmente el paciente refiere el caso de su sensibilidad a un tipo en particular de anestésico local; sin embargo un paciente que responde "soy alérgico a la novocaína"; esta respuesta si la da un paciente tratado de forma adecuada, este nos indica que es alérgico a un anestésico del grupo éster, pero no a un amídico.(18)

- ***¿Qué cantidades de medicamento se le administró?***

Con ello determinaremos si la reacción adversa se originó a una alergia o a un efecto de sobredosis; el inconveniente en este caso será, que el paciente difícilmente conoce los detalles clínicos.

- ***Cuando se produjo la reacción alérgica, ¿estaba usted tomando a la vez algún otro medicamento?***

La respuesta a esta pregunta puede determinar la posibilidad de interacción medicamentosa o de que otro fármaco fuera el responsable a la reacción adversa.

- ***¿Cómo fueron los hechos?***

La mayoría de las reacciones adversas suelen ocurrir al momento de la introducción del alérgeno (metilparaben); por ejemplo, en la administración de los anestésicos locales tienen lugar durante la inyección de los mismos o inmediatamente después.

- ***¿Cuánto tiempo transcurrió hasta que se le dio de alta de la consulta?***

Es importante el tiempo de duración del episodio a la reacción adversa, ya que con ello determinaremos si la reacción fue o no de origen alérgico.

- ***¿Cómo se manifestó?***

El paciente describirá lo que realmente sucedió, si perdió el conocimiento, si hubo convulsiones, dificultad respiratoria, reacciones cutáneas, etc. Si el paciente menciona que ocurrieron palpitaciones, sudoración, cefaleas y ligero temblor, lo más seguro es que se trate de una reacción de origen psicógeno o esten relacionadas con dosis altas de vasoconstrictores y no son de naturaleza alérgica.

- ***¿Qué tratamiento se le administró?***

Podemos determinar el origen de la reacción cuando el paciente es capaz de describir como se trato la reacción; cuál fue el fármaco que se administró: adrenalina, anticonvulsionantes, amoníaco aromático. El conocimiento del tratamiento definitivo de cada una de estas situaciones puede llevar a un diagnóstico preciso.

- ***¿Hizo falta la asistencia de un médico o hubo que remitirle a un hospital?***

Si la respuesta es afirmativa, indica que existió una reacción realmente grave y debemos descartar la posibilidad de una reacción adversa de tipo psicógena.

De manera también importante debemos obtener los datos del médico (nombre, dirección, teléfono) que le trató cuando se produjo la reacción adversa. El análisis directo con el médico suele proporcionar información con la que el odontólogo que va a realizar el tratamiento puede determinar la naturaleza exacta de la reacción anterior. (18)

## **VI. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO**

### **6.1 DIAGNOSTICO DE HIPERSEESIBILIDAD AL METILPARABEN.**

En el consultorio dental se puede desencadenar un reacción de hipersensibilidad al metilparaben cuando en el transcurso del tratamiento se es infiltrado un anestésico local con metilparaben como conservador antibacteriano, en pacientes alérgicos a este compuesto y también en pacientes que hayan sido sensibilizados y que no hayan presentado sintomatología de hipersensibilidad. Tras pocos minutos después de la exposición al antígeno son liberados diversos mediadores químicos que son responsables de las manifestaciones clínicas de la alergia. El paciente nos referirá en forma específica unos síntomas y nosotros observaremos signos inequívocos de que se trata de una alergia. En la piel enrojecimiento, prurito, urticaria, angioedema. En el sistema cardiovascular lipotimia, palpitaciones, debilidad, taquicardia, hipotensión, shock, síncope y arritmias.

En el sistema gastrointestinal meteorismo, náuseas, dolores cólicos, distensión abdominal, vómitos y diarrea.

En el sistema respiratorio, congestión nasal dificultad respiratoria, disnea, sensación de ahogo, tos, ronquera, sensación de nudo en la garganta, rinorrea, edema laringeo, sibilancias, asfixia; que relacionados con la infiltración del metilparaben nos dará el diagnóstico de una reacción de hipersensibilidad al metilparaben.

El período que transcurre entre la exposición del paciente al metilparaben y la aparición de los signos y síntomas clínicos además de la velocidad a la que evolucionan éstos, son de mucha importancia, ya que el factor tiempo influye en el tratamiento de las reacciones alérgicas. *Cuanto más rápido se produzcan signos y síntomas después de la exposición, más intensa será la reacción final* (18).

Las manifestaciones clínicas que resultan de la alergia al metilparaben pueden ser variadas; el médico debe preocuparse por la aparición de signos y síntomas de la alergia inmediata, que van desde las lesiones cutáneas hasta la anafilaxia generalizada.

## **6.2 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.**

El diagnóstico diferencial de la hipersensibilidad al metilparaben, se hace teniendo en cuenta la exposición aguda de dicho antígeno (anestesia local con un anestésico que contenga metilparaben como conservador antibacteriano), seguida en pocos minutos por la aparición de manifestaciones clínicas indicativas de la alergia como enrojecimiento, urticaria, prurito, angioedema, palpitaciones, debilidad,, náuseas, dolor abdominal, vómito, dolores cólicos, congestión nasal, dificultad respiratoria, sensación de ahogo, tos, ronquera, sensación de nudo en la garganta. hipotensión, taquicardia, síncope, arritmias. (6) (28)

### **6.2.1 REACCION VASOVAGAL**

La confusión más fácil es con una reacción vasovagal que se manifiesta con palidez, intensa diaforesis, bradicardia o ritmo sinusal normal y la ausencia de enrojecimiento, urticaria, angioedema prurito y asma. Si el principal signo es el edema laríngeo, hay que descartar un angioedema hereditario; éste es no doloroso (y sin prurito), cólicos intestinales y distensión abdominal, ataques recidivantes y habitualmente una historia familiar de episodios similares o muerte súbita, no esta acompañado de enrojecimiento, asma o urticaria; su comienzo es más lento. (6)

### **6.2.2 ANAFILAXIA INDUCIDA POR EJERCICIO.**

El ejercicio enérgico puede dar lugar a una anafilaxia en personas susceptibles. Estas reacciones se diferencian del asma inducido por el ejercicio en la frecuencia con que la respuesta sigue al ejercicio. A veces para desencadenar el síndrome, es necesario tanto el ejercicio como la ingesta de determinados alimentos. es preciso sospechar una reacción de este tipo en las personas que sufren un colapso después del ejercicio, sobre todo si existe enrojecimiento, urticaria y angioedema. (6)

### **6.2.3 ANAFILAXIA IDIOPATICA RECIDIVANTE.**

Se ha identificado un grupo de personas que sufren anafilaxia de forma recidivante sin que sea posible detectar la causa. Estos pacientes suelen presentar enrojecimiento, taquicardia, angioedema, obstrucción respiratoria alta, urticaria, broncoespasmo, molestias gastrointestinales y síncope o hipotensión. El diagnóstico se basa en el espectro de signos y síntomas clínicos relacionados con la alergia al metilparaben, en la comprobación de un nivel elevado de histamina urinaria y en una exhaustiva búsqueda de factores causales.

#### **6.2.4 SULFITOS.**

Los sulfitos (sulfito de sodio y potasio, bisulfitos, metabisulfitos y dióxido sulfuroso gaseoso) se añaden a los alimentos como conservadores, para evitar su decoloración. Los alimentos a los que se añaden son los vegetales de hojas verdes, las frutas de color pálido y las verduras (sobre todo frutas secas como manzanas, uvas blancas y patatas instantáneas), vino, cerveza, sopas deshidratadas, pescado y mariscos y aguacates, en los cartuchos de anestesia como antioxidante. El contacto con los sulfitos puede provocar asma y anafilaxia en las personas sensibles (6).

#### **6.2.5 ACTIVADORES MASTOCITARIOS NO INMUNOLOGICOS.**

Los mastocitos pueden degranularse cuando quedan expuestos a agentes bloqueadores neuromusculares, opiáceos y otros narcóticos; estos fármacos son activadores de los mastocitos, capaces de provocar una elevación de la histamina plasmática y reacciones anafilactoides. (6) (28)

### **6.3 DIAGNOSTICO DEFINITIVO DE HIPERSENSIBILIDAD A METILPARABEN**

#### ***(Interconsulta con el alergólogo)***

Es posible que después de obtener respuestas afirmativas a las preguntas complementarias de la historia clínica existan dudas sobre la posible existencia de hipersensibilidad a metilparaben y con ello debemos evitar la administración de anestésicos locales con metilparaben; a la existencia de estas dudas debemos tomar las siguientes medidas:

#### **6.3.1 INTERCONSULTA CON EL ALERGÓLOGO**

Remitir al paciente con un alergólogo, quien lo evaluará y determinará el origen de la reacción adversa, mediante diferentes técnicas entre las cuales destacan las pruebas cutáneas, de provocación y la de degranulación de basófilos.

**6.3.2 Pruebas cutáneas;** implica provocar al paciente una reacción adversa utilizando por intradermorección con solución de metilparaben o parches impregnados del alérgeno; la reacción que se produce es inmediata y se caracteriza por prurito, edema y eritema.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

**6.3.3 Prueba de provocación;** se puede provocar la reacción alérgica administrando metilparaben por vía natural (inhalación, vía oral, etc.).

**6.3.4 Pruebas de degranulación;** se aplican cuando hay IgE circulantes; el contacto con el metilparaben origina su degranulación; durante las pruebas deberán valorar los signos vitales cada cinco minutos.

#### **6.4 TRATAMIENTO DE URGENCIA A PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD AL METILPARABEN.**

En caso de que el paciente requiera atención de urgencia, generalmente debido a dolor o infección, se deberá administrar únicamente analgésico y antibiótico; se deberá tener cuidado de no realizar las pruebas de comprobación alérgica en el consultorio dental ya que puede desencadenar una reacción anafiláctica inmediata y aguda. El tratamiento odontológico deberá suspenderse hasta obtener resultados del alergólogo, una vez identificada la naturaleza de la hipersensibilidad se podrá reanudar el tratamiento dental con las recomendaciones preventivas y terapéuticas del alergólogo quien determinará el diagnóstico definitivo.

## **6.5 TRATAMIENTO DENTAL A PACIENTES CON ALERGIA DIAGNOSTICADA AL METILPARABEN**

El alergólogo, nos dará el diagnóstico definitivo de la hipersensibilidad al metilparaben en el paciente; con lo que respecta al cirujano dentista en relación al seguimiento del tratamiento odontológico, implicará modificar el plan de tratamiento y tomar las medidas preventivas que se requieran para no desencadenar un estado alérgico; éstas medidas serán de forma muy específica, asegurándose de que el anestésico local que se vaya a utilizar no contenga al metilparaben como conservador, así también se deberá evitar el uso de anestésico tópico que lo contenga, ya que se puede desencadenar una reacción local o se puede inocular el metilparaben en el momento de efectuar la punción y provocar síntomas generalizados de hipersensibilidad aún cuando el anestésico local no contenga metilparaben.

Se anotará en la historia clínica que el paciente es alérgico al metilparaben y se recomendará evitar poner en contacto al paciente con cualquier sustancia que contenga metilparaben como conservador antibacteriano.

## **6.6 TRATAMIENTO A LA HIPERSENSIBILIDAD AL METILPARABEN.**

Es importante hacer el diagnóstico precoz de la reacción anafiláctica, debido a que la muerte se puede producir al cabo de minutos u horas tras los primeros síntomas. La identificación del factor etiológico constituye el inicio del programa terapéutico. Se suspenderá todo tratamiento que se este realizando, se deberá colocar al paciente en posición cómoda, sentado y debemos asegurarnos de la severidad del cuadro clínico que presenta; el prurito y la urticaria pueden controlarse con la administración de 0.2 a 0.5 ml de adrenalina al 1:1000 por vía subcutánea o intramuscular, repitiendo las dosis siempre que sea necesario a intervalos de tres a cinco minutos en las reacciones más graves. La adrenalina posee efectos tanto alfa como beta adrenérgico que determinan una vasoconstricción, relajación del músculo liso bronquial y disminuyen el aumento de la permeabilidad venular. Cuando no se puede controlar la alergia con adrenalina se debe considerar una hipoxia por obstrucción de las vías respiratorias, debida a broncoespasmos, el cual se puede controlar administrando salbutamol inhalado, 1 a 2 inhalaciones, solo en caso de falta de respuesta de la adrenalina, se administrarán 2 a 4 mg (1-2 mg de salbutamol) sin exceder los 2 mg; si hasta este momento al cuadro clínico continúa agravándose, como consecuencia del broncoespasmo, aumento de la permeabilidad, vasodilatación periférica e hipotensión, es

posible que el paciente desarrolle un estado de choque; para ello debemos tomar las siguientes medidas: colocar al paciente en posición de decúbito supino, elevándole las piernas de 20 a 30 cm (favoreciendo de esta manera al retorno venoso); en este momento se deberá solicitar ayuda al Servicio Médico de Emergencias; se administrará adrenalina de 0.2 a 0.5 ml al 1:1000 por vía subcutánea o intramuscular, es importante instalar una venoclisis a fin de recuperar el volumen sanguíneo, solución salina durante los primeros 30 minutos, 10 ml/Kg de peso (700-800), en los adultos de inicio se aplicarán 1000 ml de solución salina; en niños 30 ml/Kg de peso. Si la presión sanguínea no es recuperada se puede administrar antihistamínicos H<sub>2</sub> por vía intravenosa (ranitidina o cinitidina) ampollas de 300-350 mg procurando que la aplicación de este fármaco sea lo más lenta posible, de esta manera se evita la aparición de un cuadro de hipotensión; de igual forma la aplicación de glucocorticoides evitará el progreso de la reacción adversa, se administrará hidrocortisona en dosis de 100 a 200 mg por vía intravenosa o prednisona en dosis de 50 mg cada 6 horas por tres días; en estos casos el oxígeno (O<sub>2</sub>) no es considerado como básico para el tratamiento de atención inmediata; una vez que el paciente se ha recuperado, deberá ser canalizado a un hospital y vigilarlo durante las próximas 48 horas, para asegurarnos de que no existen recidivas de la reacción alérgica.

Difícilmente en el consultorio dental desarrollan cuadros tan severos, pero puede darse el caso, incluso que desarrollen un colapso vascular; el cual será el causante de que el paciente manifieste un paro cardiorrespiratorio. El tratamiento de inicio deberá ser: colocarlo en posición supina en una superficie dura y plana, (bajarlo del sillón dental o en su defecto colocar una tabla que nos proporcione la superficie deseada) activar el Servicio Médico de Emergencias y/o pedir auxilio a gritos; aplicar soporte vital básico, administrar adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, en las dosis mencionadas.

Los corticoides por vía intravenosa no son eficaces en la fase aguda, aunque se deben considerar en los casos de broncoespasmo e hipotensión persistentes. (29) (34) (28) (27)

## VII. CONCLUSIONES.

Siempre deberá tenerse en cuenta la posibilidad de que se presente una reacción alérgica en el consultorio dental, cuando sea empleada una terapia farmacológica, para evitar poner en riesgo la vida del paciente.

Debemos poner énfasis en la elaboración de la historia clínica para obtener un panorama completo del estado de salud actual del paciente y sobre todo en los antecedentes alérgicos que nos refiera y no pasar ningún detalle por mínimo que éste sea, en referencia a cualquier posibilidad de reacción alérgica; así mismo recordar que los pacientes alérgicos suelen identificarse por antecedentes de alergia, pero los antecedentes negativos no excluyen la posibilidad de una reacción anafiláctica; se ha identificado que el metilparaben es un alérgeno potencial capaz de producir reacciones de hipersensibilidad y dada su amplia utilización en diversos productos como conservador antibacteriano; pueden llegar a la consulta dental pacientes que han sido previamente sensibilizados a éste antígeno por medio de alimentos, cremas, o algún otro preparado farmacéutico; por ello el cirujano dentista puede provocar una reacción anafiláctica, que se considera una importante emergencia médica en sus manifestaciones más graves. La comprensión de su patogenia y del tratamiento inmediato ante esta situación son de vital importancia para reducir la incidencia de morbilidad y mortalidad.

## Referencias

1. Litter M. Farmacología. Buenos Aires, Argentina. El Ateneo, 1979; Pág: 609.
2. Malamed SF. Urgencias Médicas En El Consultorio Dental; 2a edición. México. Científica S.A. de C.V. 1990; Pág: 286.
3. Goodman GA. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Buenos, Aires Argentina; Médica Panamericana; 1989; Pág: 224-25.
4. McAlpine-LG y col. Lidocaina-induced bronchoconstriction in asthmatic patients. Clinical Trial Journal 1996, vol 5: 965-7.
5. Funa TE. Hand Book Of Food Additives. Estados Unidos. CRC Press. 1975; Pág. 76-78.
6. Prys RC. Farmacocinética de los Anestésicos. Manual Moderno; México, 1986; Pág. 283.
7. Mallamed SF. Hand Book Local Anaesthesia. Editorial Mosby Year Book. Estados Unidos, 1980; Pág. 273-274.
8. William TJ. Hypersensibility to procaine, tetracaine, mepivacaine and methylparaben: Report a case. JADA; junio de 1983; (106): 53-56.
9. Jastak JT y col. JADA; Vasoconstrictor an local anesthesia: a review and rationale for use. October 1983 (107): 623-630.
10. Ries CG. Cirugía: Bucal Patología Clínica y Terapéutica. Argentina. El Ateneo, 1991; Pág.:98-99.

11. Zinsser. Microbiología. Argentina. Panamericana. 1996; Pág.:287-88.
12. Robbins S. L. Patología Estructural y Funcional; 4a Edición, Editorial Interamericana Mc Graw Hill; España, 1990; Pág. 180-190.
13. Harrison. Principios De Medicina Interna; Vol. I, 13a edición; Interamericana Mc Graw Hill; México, 1989; Pág. 1645-1653.
14. Kerwood EM. Inmunología Médica Básica. 2a edición. España. Interamericana Mc Graw Hill. 1993; Pág.:25-27.
15. Lockey RF. Fundamentos de Inmunología y Alergia. España. Interamericana Mc Graw Hill; 1989; Pág. 165-89.
16. Amich S. y col. Laboratorio Clínico de Inmunología. España Interamericana Mc Graw Hill. 1994; Pág.:172.
17. Suros J. y col. Semiología Médica y Técnica Exploratoria. 7a edición Barcelona. Masson 1998. Pág.: 1021-22
18. Malamed SF. Urgencias Médicas en Consulta Odontológica. España. Mosby. 1980; Pág.:350-74.
19. Badui DS. Química de los Alimentos. México. Alhambra Mexicana. 1993; Pág.: 465.
20. Smolinske SC. Handbook of Food, Drug and Cosmetic Excipients. Estados Unidos. CRC Press. 1992; Pág.:257.
21. Feldman S.y col. Fármacos en Anestesia. Barcelona. Salvat Editores. 1990; Pág.: 303-07.
22. Honeyman J. Med. Cut. Iber. Lat. Am. Dermatitis atópica I.

- Jul 1997 (25): 285-314
23. Kajimoto K y col. Acta Anaesthesiology Scandinav;  
Anaphylactoid skin reactions aftes intravenous regional  
anaesthesia using 0.5% prilocaine with or with out  
preservative- a double- blind study. 1995 (39): 782-784.
  24. Shelley AJ y col. The American Journal of Medicine.  
Anaphylaxis from rectal lubricants jelly. Dec. 1988 (85):  
890
  25. Ivy R y col. JADA. Anesthetics and methylparaben. Mar.  
1983 (106): 302.
  26. Prussick R. Journal of the American Academy of  
Dermatology. Adverse cutaneous reactions to medication.  
Aug. 1997: 294.
  27. Alessi R. Seminars in Anesthesia. A Clinician's Guide To  
Allergy On Anesthesia. Dec. 1993 (12): 211-21.
  28. Levy JH. Seminars in Anesthesia. Anaphylactic Emergencies.  
June. 1998 (17) N° 2: 93-98.
  29. Brown RH. Seminars in Anesthesia. Anaphilaxis. Dec. 1989  
(8) N° 4: 285-290.
  30. Champion RH. British Journal of Dermatology. Urticaria: Then  
and now. 1988 (119): 427-36.
  31. Hamilton JT. y col. Anesthesiology. Paraben Preservatives  
But Not Succinylcholine are Cerebral Vasodilators in Vitro.  
1990 (73): 1253-57.
  32. Sai-Chuen R. y col. Current Opinion in Anaesthesiology.  
Asthma and Associates Drugs. 1992; (5): 859-865.

33. Nagel JE. y col. JAMA. Paraben Allergy. 1977; (237) N° 15: 1594-95.
34. Chandra RK. American Journal Clinical Nutrition. Food hypersensitivity and allergic disease: a selective review. 1997 (66): 526-29.
35. Epstein E. Journal of the American Academy of Dermatology. Antimicrobial effects of lidocaine, bicarbonate, and epinefrine. 1998 (39) N°3: 518-19.
36. McLeskey CH. British Journal Anaesthesiology. Allergic reaction to an amide local anaesthetic. 1981 (53): 1105.
37. <http://www.dentaldigest.com/medem/hyper.html>. Hypersensiviti reactions. Nov. 1998: 1-2.
38. [http://escuela.med.puc.cl/publicaciones/p...giaGeneral/6inmunopatoloia/6\\_3tipo1.html](http://escuela.med.puc.cl/publicaciones/p...giaGeneral/6inmunopatoloia/6_3tipo1.html). Inunopatologia. 1998: 1-2.
39. Carr TW. Britsh Journal of Urology. Severe Allergic Reaction to and intraurethral lignocaine preparition containig parabenes preservatives. 1990 (66): 98-105.
40. <http://www.aaaai.org/public/publicedmat/tips/spanishtips7tip13.html>. Aditivos alimentarios que frecuentemente se consideran causantes de reacciones adversas. Nov. 98: 1-4.
41. Andrews G. GAndrewssmdc.org. Re:2% methylparaben free lidocaine. 1980: 1-2.