

1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

El glucagón como opción en el tratamiento de las emergencias médicas.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
CIRUJANO DENTISTA

*[Firma manuscrita]*

PRESENTAN

ALEJANDRA ACOSTA LEAL  
JOSÉ LUIS BRAVO RECODER

281542

DIRECTOR DE TESIS

C.D. JOSÉ TRINIDAD JIMÉNEZ



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MÉXICO, D.F.

ENERO DEL 2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

Todo el material contenido en esta tesis 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.

## AGRADECIMIENTO

A mi mamá:

fuelle de inspiración y fortaleza profesional,  
a tí te debo el desempeño y la tenacidad de mi carrera  
y de mi vida. Gracias por quererme y apoyarme. Te amo.

A mi papá:

Enseñanza, corazón y orgullo en todo lo que  
he emprendido y desempeñado.  
Gracias por ser pilar fundamental en el desarrollo de  
mi vida y de tu familia.

A mis hermanos:

Compañía, apoyo incondicional y entendimiento  
hacia mi persona.

Les agradezco por todo lo que me han ofrecido  
y por ser la motivación  
que me ha llevado a ser un profesionalista.

A tí:

A mi Madre:

Por ser el mayor ejemplo de fortaleza,  
dedicación, trabajo y paciencia.

Gracias por tu apoyo, amor e infinita confianza.

Dedicándote uno de los más grandes logros de mi vida.

A mi Padre:

Por enseñarme, que nunca debo dejar de  
aprender y buscar la perfección siempre. Gracias por  
tu apoyo incondicional.

Armando:

Gracias por acompañarme siempre y por  
aceptar ser mi primer paciente.

Guillermo:

Por tu gran apoyo para poder completar  
mis estudios y tu amor, siempre me impulsas a salir  
adelante. A L O H A

A toda mi familia y la gente que confió en mí para  
poner su salud en mis manos, dándome confianza  
para seguir adelante.

A mis profesores, que contribuyeron en mi formación,  
no solo profesional, con su ejemplo y sus valiosas  
palabras.

# ÍNDICE

1. Introducción
2. Generalidades.
  - 2.1 Glucogenólisis.
  - 2.2 Gluconeogénesis.
  - 2.3 Lipólisis y cetogénesis.
  - 2.4 Contraindicaciones.
  - 2.5 Efectos adversos.
3. El glucagón en el tratamiento de hipoglucemia.
  - 3.1 Fisiopatología.
  - 3.2 Dosis.
  - 3.3 Mecanismo de acción.
  - 3.4 Efectos clínicos.
4. El glucagón en el tratamiento de las emergencias cardiovasculares inducidas por sobredosis de beta-bloqueadores adrenérgicos.
  - 4.1 Fisiopatología
    - 4.1.1. Sistema nervioso autónomo.
    - 4.1.2. Beta-bloqueadores.
    - 4.1.3 Bradicardia
    - 4.1.4. Hipotensión arterial.
    - 4.1.5. Isquemia cardiaca.
    - 4.1.6. Arritmias
    - 4.1.7 Choque cardiogénico
  - 4.2 Dosis.
  - 4.3 Mecanismo de acción.
    - 4.3.1. Músculo cardíaco.
    - 4.3.2. Adenil-ciclase
    - 4.3.3. Fosfodiesterasa

4.3.4 Acido araquidónico

4.3.5. Sistema de conducción

4.3 Conclusión.

4.4 Efectos clínicos.

5. El glucagón en el tratamiento de las crisis asmáticas.

5.1 Fisiopatología.

5.1 Dosis.

5.2 Mecanismo de acción.

5.3 Efectos clínicos.

6. El glucagon en el tratamiento del choque anafiláctico.

6.1 Fisiopatología.

6.1 Dosis.

6.2 Mecanismo de acción.

6.3 Efectos clínicos.

7. Discusión.

8. Glosario.

9. Referencias Bibliográficas.

## INTRODUCCIÓN

El presente trabajo tiene como objetivo mostrar la fisiología del glucagón para conocer sus mecanismos y así poderlo considerar como una opción farmacológica del tratamiento de algunas emergencias médicas.

La utilización de éste fármaco se había limitado en la terapia de una sola alteración, la hipoglucemia.

En el imparable y constante avance de la ciencia y la tecnología, es importante dejar el mínimo de interrogantes posibles, gracias a ésto es que a diario se realizan descubrimientos que poco a poco nos dejan menos dudas de los mecanismos utilizados por el cuerpo humano para su existencia, sorprendiéndonos de cuán pequeños somos y recordándonos lo mucho que tenemos que valorar, para continuar con esa escala científica y así algún día llegar a la cima del conocimiento.

Gracias a ésto, científicos que no se quedan conformes, al conocer las acciones de una sustancia, buscan y llegan a descubrir lo inimaginable. En el caso del glucagón, se ha abierto la pregunta; si es que sólo sirve para el tratamiento de la hipoglucemia, o puede tener alguna otra acción que lo haga útil como un fármaco en el empleo de otras emergencias.

Últimamente se han realizado experimentos para responder a de esa información que está a nuestro alcance, para conocer las vías de acción y sus efectos fisiológicos por los cuáles el glucagón actúa y así tomarlo en cuenta como una alternativa en el tratamiento de algunas emergencias médicas, aprovechando sus diversas acciones en diferentes sistemas del cuerpo humano.

## GENERALIDADES

El glucagón fué descubierto por Murlin y Kimball en 1923 poco después de haber descubierto la insulina. Es un polipéptido de cadena larga lineal de 29 aminoácidos unidos por enlaces polipeptídicos con un peso molecular de 3,485.(4,1)

Es una hormona endógena y un fármaco, es secretado principalmente en el páncreas en su porción endócrina, donde se encuentran los islotes de Langerhans, en ellos, se pueden distinguir tres tipos de células: las alfa, donde se secreta el glucagón, las beta y las delta. Algunos estudios han demostrado que también se secreta en el tracto gastrointestinal en muy pequeñas cantidades. Todas las moléculas de glucagón de los mamíferos tienen la misma estructura. El proglucagón es un polipéptido de 179 aminoácidos que se encuentra en las células A, las células L del tubo digestivo bajo y en el cerebro. Es producto de un RNAm simple, pero se procesa de modo diferente en cada tejido. (1)

En las células A, se procesa primero como un fragmento de proglucagón mayor (FPGM). En las células L se procesa en un principio como glicentina, polipéptido que consiste en glucagón más residuos adicionales de aminoácidos en cualquier extremo, y como polipéptidos semejantes al glucagón 1 y 2 (PSG-1 y PSG-2). También se forma algo de oxintomodulina, tanto en las células A como en las L, se encuentra dentro de un polipéptido relacionado con glicentina residual (PPRG).(1)

La glicentina tiene cierta actividad del glucagón. Los PSG-1 y PSG-2 no tienen actividad biológica definida por sí mismos. Sin embargo, el PSG-1 sufre después un proceso de eliminación de sus 7 aminoácidos del extremo amino y amidación; el producto amida de PSG-1 es un potente estimulador de la secreción de insulina que también aumenta la utilización de la glucosa.(1)



El PSG-1 y el PSG-2 también se producen en el cerebro, pero su función en el SNC es desconocida, la oxintomodulina inhibe la secreción de ácido gástrico, su función fisiológica es incierta y aún no se establece ningún efecto fisiológico del polipéptido relacionado con la glicentina.(1)

El glucagón es insoluble en agua particular si el pH se halla comprendido entre 3 y 9; su punto isoeléctrico se halla entre el pH 7.5 y 8.5. Los medios alcalinos disminuyen su solubilidad. (4)

El glucagón es la antítesis fisiológica de la insulina, puesto que ésta se libera en respuesta a una concentración baja de glucosa en la sangre, mientras que cualquier carga de glucosa inhibe su secreción. Así mismo, el glucagón es un poderoso estimulante de secreción de la insulina.(3)

El glucagón promueve su producción a través de la movilización de los depósitos endógenos de metabolitos productores de energía; durante el ayuno se eleva su producción. En conjunto con la insulina mantienen la concentración de glucosa en el líquido extracelular. (5)

Los factores que disminuyen su secreción son: el aumento del nivel de glucosa en sangre, la somatostatina, secretina, AGL, cetonas, aumento de insulina, fenitoína, estimulantes adrenérgicos alfa y GABA.(1)

Los factores que aumentan su secreción son: el ejercicio, el estrés, hambre, infecciones, pancreatitis, feocromocitoma, aminoácidos (principalmente glucogénicos), CCK, y gastrina.(1)

El glucagón tiene diversas acciones a nivel fisiológico tales como: elevar el flujo sanguíneo renal, aumenta la excreción de electrolitos, estimula la descarga de catecolaminas en la médula suprarrenal, inhibe las secreciones externas del estómago y del páncreas, estimula la secreción de la hormona del crecimiento, estimula la movilización metabólica para lograr una relajación del musculo liso, tiene un efecto inotrópico y cronotrópico positivo en el corazón sin producir aumento de la excitabilidad miocárdica, tiene una acción calorigénica que no se debe a la hiperglucemia que ocasiona, pero es probable que se deba al aumento de la desaminación de aminoácidos en el hígado.(5,1)

El glucagón representa la hormona más poderosa de acción glucogenolítica aunque también tiene poderosos efectos gluconeogénicos, lipolíticos y cetogénicos. Se le atribuye un efecto catabólico sobre las proteínas hepáticas.(1)

## GLUCOGENÓLISIS

El glucógeno es una sustancia amilácea del hígado, forma una reserva destinada a transformarse en azúcar según a las necesidades del organismo. El glucógeno se halla también en otros órganos (placenta, músculos, etc).(1)

La glucogenólisis es el mecanismo por el cuál el glucógeno se cataboliza en glucosa, únicamente se activa en los procesos de ayuno o en situaciones de estrés para elevar el nivel de glucosa en sangre y así poderla utilizar. La mayor parte de la glucosa está fosforilada, y para liberarla, es necesaria la glucosa-6-fosfatasa.(3)

La degradación del glucógeno se realiza por medio del desdoblamiento del enlace 1:4-alfa en la cadena del polímero, siendo catalizada por la fosforilasa, mientras que la ruptura de las uniones 1:6-alfa, en los puntos de ramificación es catabolizada por otra enzima.(1)

Esto inicia a su vez una secuencia de reacciones de acción hormonal a través del AMP cíclico. La proteinasa A es activada por el AMPcíclico y cataliza la transferencia de un grupo fosfato a la fosforilasacinasasa, lo cuál la convierte en su forma activa. Esta última cataliza, a su vez, la fosforilación y consecuente activación de la fosforilasa. La fosforilasa inactiva se conoce como fosforilasa b (defosforilasa), y la fosforilasa activada se conoce como fosforilasa a (fosfofosforilasa).(1)

La activación de la proteincinasa A por el AMP cíclico no sólo aumenta la degradación del glucógeno, sino que también, inhibe la síntesis de dicho compuesto. La glucógeno-sintetasa es activa en su forma defosforilada e inactiva cuando esta fosforilada, y es fosforilada junto con la fosforilasacinasas cuando se encuentra activa la proteincinasa.(1)

Como el hígado contiene la enzima glucosa-6-fosfatasa, mucha de la glucosa-6-fosfato que se forma en éste organo puede convertirse en glucosa por medio de la inhibición de la hexocinasa, gracias a la fosforilasa, y así, entrar a la corriente sanguínea, lo cuál aumenta la glucemia.(1)

## GLUCONEOGÉNESIS

En las situaciones de emergencia es de gran valor la glucosa que pueda aportarse de inmediato. Sin embargo, el número de

calorías aportado es relativamente pequeño. En consecuencia, hay que iniciar en seguida las medidas para la provisión de aportes adicionales de glucosa. Esto se consigue de modo predominante con la gluconeogénesis, cerca del 90% de la cuál se produce en el hígado, y el resto en los riñones.

La glucosa se forma principalmente a partir de aminoácidos, glicerol y lactato. Muchas hormonas estimulan directa o indirectamente la gluconeogénesis, glucagón y catecolaminas. Una gran proporción del aporte de aminoácidos y polipéptidos que van a formar la nueva glucosa, deriva de tejidos no hepáticos, especialmente del músculo. Los glucosteroides, sobretodo gracias a sus efectos antianabólicos y catabólicos, disminuyen el almacenamiento de proteínas en el músculo y otros tejidos. (19)

El glicerol deriva de otros tejidos, predominantemente del tejido adiposo, como se expone a continuación. Varios investigadores han señalado que los aumentos de aminoácidos, lactato y ácidos grasos libres estimulan la gluconeogénesis hepática. (19)

En el hombre normal, un ayuno de 2 a 3 días produce cerca de 180 g. de glucosa en 24 horas en el territorio esplácnico. (19)

El organismo intenta evitar el catabolismo de más proteínas de las necesarias para sus fines esenciales. No obstante se requiere una gran cantidad de energía adicional aparte de la obtenida mediante la glucogenólisis y la gluconeogénesis, para responder adecuadamente a las necesidades totales del organismo; tal energía se consigue por medio de la lipólisis.(3)

## LIPÓLISIS Y CETOGÉNESIS

Los triglicéridos constituyen el principal aporte de energía del organismo. El tejido adiposo es rico en triglicéridos y por consiguiente, en energía. El depósito total de triglicéridos puede dilatarse o contraerse con rapidez.(3)

Los productos de la hidrólisis de los triglicéridos son los ácidos grasos libres y el glicerol. La mayor parte de éste puede convertirse en glucosa en el hígado durante el proceso de gluconeogénesis. El hígado puede convertir una considerable cantidad de ácidos grasos libres en cuerpos cetónicos, en especial acetoacetato y beta-hidroxibutirato. La mayor proporción de dichas cetonas abandonan entonces el hígado, van al músculo y otros tejidos, donde es utilizada su energía.(3)

En éste mecanismo intervienen: fructosa-6-fosfato, fructosa-1-6-difosfato, fosfogliceraldehído, glicerol, ácido fosfoglicérico, ácido fosfoenolpirúvico, ácido pirúvico, alanina, ácido láctico, acetil co-A, (ciclo del ácido cítrico y vía de Embden-Meyerhof). (1)

## CONTRAINDICACIONES

La aplicación del glucagón está contraindicada en los pacientes con feocromocitoma, glucagonomas, o en pacientes que han desarrollado reacciones alérgicas a él.(6)

## EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más comunes que se han reportado son: náusea y vómito, por un período de aproximadamente 20 minutos, administrándolo en altas dosis, sin embargo, la administración de 1 mg de glucagón en 1 minuto reduce de manera considerable éstos efectos.(7) Dichos efectos generalmente son autolimitados y fácilmente controlados por antieméticos.(8)

Se ha reportado la aparición de hiperglucemia e hipocalcemia. Dentro de los menos frecuentes se encuentran los mareos y dificultad para respirar y dentro de los raros, reacción alérgica. (6)

# EL GLUCAGÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA

## FISIOPATOLOGÍA

La hipoglucemia es una disminución en la cantidad de glucosa en la sangre por niveles menores de 50 mg./dl.(1) Puede ser producida por una gran variedad de factores. (20)

Al momento de despertar, en la mañana, todas las necesidades de energía de la economía, son cubiertas por recursos endógenos. En ese momento, la concentración de azúcar en sangre es consecuencia del equilibrio entre la utilización continua de glucosa endógena y la producción de glucosa adicional por gluconeogénesis , a partir de fragmentos más pequeños para restituir la pérdida de la sustancia.(20)

El encéfalo depende de glucosa para sus necesidades oxidativas, lo que constituye el objetivo metabólico principal del estado en ayunas, es decir, producir una cantidad suficiente de glucosa para conservar la normoglucemia. Puesto que la producción neta de glucosa requiere de catabolismo de proteína estructural, el segundo objetivo es limitar la utilización de la glucosa al mínimo posible.(20)

Las adaptaciones siguientes facilitan éstos objetivos:

1) se limita la utilización de glucosa en la mayor parte de los tejidos extracerebrales, y se usan como energéticos oxidantes los ácidos grasos, que utiliza más el organismo;

2) la gluconeogénesis hepática recupera en forma casi completa el ácido láctico para que los tejidos que dependen de la glucólisis para obtener energía (por ejemplo, eritrocitos, médula renal) pueden funcionar sin que ocurra un gasto neto de glucosa;

3) la cetogénesis hepática genera lípidos que pueden atravesar la barrera hematoencefálica y sustituir en algún grado la glucosa en las necesidades de oxidación del encéfalo, una vez que aparecen cuerpos cetónicos suficientes en la sangre.(20)

Debe existir un equilibrio entre en la desaparición de glucosa por su utilización y su producción, para conservar una normoglucemia en ayunas. Ocurre hipoglucemia cuando el hígado es incapaz de ajustarse a la velocidad de la utilización de la glucosa.(20)

La hipoglucemia espontánea en ayunas es la consecuencia de la producción insuficiente de glucosa hepática y pueden clasificarse en agudas y crónicas. La hipoglucemia se presenta cuando existen anomalías anatómicas o enzimáticas intrínsecas en el hígado afectando su capacidad de elaborar una cantidad suficiente de glucosa para contrarrestar las velocidades ordinarias de su utilización en la periferia.(20)

Algunas de las manifestaciones clínicas de las hipoglucemias, son la confusión, desorientación y pérdida momentánea de la memoria hasta conducta psicótica, parestesias, parálisis transitorias, convulsiones y coma. Posiblemente los vasos escleróticos cerebrales que afectan en forma selectiva el riego sanguíneo explica las anomalías focales, como hemiplejías y monoplejías. (20)



La vulnerabilidad de las diferentes partes del encéfalo a la glucopenia está en razón inversa del desarrollo fisiológico. Por éste motivo, la corteza cerebral es la primera en verse afectada.(20)

Se deberá sospechar de hipoglucemia, cuando el paciente refiera que no ha consumido una de las comidas y se mejora el estado del paciente casi de inmediata al darle alimento.(20)

Para poder establecer el diagnóstico de hipoglucemia, existen ciertos datos en todos los tipos de hipoglucemia, independientemente de la etiología. Por ejemplo la tríada de Whipple que consiste en : hipoglucemia sintomática, niveles bajos de azúcar en sangre y corrección por ingestión de glucosa, aunque éste dato no es patognomónico. (20)

En forma parecida, el ejercicio puede producir hipoglucemia sintomática en cualquiera de éstos trastornos, porque hace mayor la utilización de glucosa, independientemente de la producción de insulina, y de éste modo, excede la producción de glucosa endógena normal.(20)

El glucagón se utiliza principalmente en la hipoglucemia ocasionada por un incremento en la insulina o en la disminución del glucagón. (9)

En el caso de que se presente una hipoglucemia aguda con inconsciencia o estupor y no se cuenta con terapéutica intravenosa para administrar glucosa, se puede administrar glucagón preferentemente por vía intramuscular.(20)

## DOSIS

La dosis recomendada es de 1 mg. por vía intramuscular, introduciendo el medicamento de manera lenta (aprox. en 1 minuto). Esto con el fin de reducir la posibilidad de que se presenten reacciones desfavorables.(21)

*Con el empleo de éste medicamento, el paciente recuperará la consciencia en menos de 15 minutos, ya que el glucagón actúa en un lapso de 5 a 20 minutos por la vía de administración que se ha recomendado. (21)*

## MECANISMO DE ACCIÓN.

Como mencionamos anteriormente, la glucosa es el único energético que el cerebro emplea en cantidades apreciables, por lo tanto, un incremento en la glucosa puede prevenir el cuadro neuroglucopénico o inclusive revertirlo cuando éste ya se instaló.(20)

El aumento en los niveles de glucosa en la sangre se debe a las acciones del glucagón como glucogenolítico, gluconeogénico, lipolítico y cetogénico. Movilizando los almacenes de energía y liberando energía.(1)

## EFFECTOS CLINICOS

Aumenta los niveles de glucosa en sangre permitiendo una adecuada absorción y utilización de ella en el sistema nervioso central, mejorando así el funcionamiento cerebral.(1)

## **EL GLUCAGÓN EN EL TRATAMIENTO DE LAS EMERGENCIAS CARDIOVASCULARES INDUCIDAS POR BETA-BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS**

Se han reportado efectos benéficos del glucagón en: bradicardia, hipotensión arterial, bajo rendimiento cardiaco, ataque cardiaco, shock cardiogénico, interfiere con las respuesta circulatoria gmediada por las catecolaminas, efusiones epicárdicas e hipertrofia miocárdica, arritmia (11), las cuáles son manifestaciones clínicas de la *sobredosis de beta-bloqueadores adrenérgicos.*(10)

### **FISIOPATOLOGÍA**

#### **A) SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO**

El sistema nervioso autónomo actúa en base al arco reflejo, los impulsos se transmiten al sistema nervioso central através de las *vías aferentes autónomas*; está integrado por varios niveles y se trasmiten através de vías eferentes hacia los órganos blanco, en éste caso específico, el corazón.(1)

Las porciones motores periféricas del sistema nervioso autónomo están formadas por neuronas preganglionares y postganglionares, los axones de las neuronas preganglionares se encuentran por fuera del sistema nervioso central y hacen sinapsis con los cuerpos de las neuronas postganglionares.(1)

Las porciones eferentes del sistema nervioso autónomo se dividen en dos: la simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo.(1)

Los axones de algunas de las neuronas postganglionares viajan hacia el corazón en los diversos nervios simpáticos. Otros vuelven a entrar a los nervios espinales a través de las ramas comunicantes grises, que salen de la cadena ganglionar, y luego son distribuidos hasta los efectores autónomos de las áreas innervadas por éstos nervios espinales.  
(1)

Estos controlan los vasos sanguíneos, glándulas sudoríparas y músculos erectores de los pelos. El corazón recibe muchos nervios simpáticos de la porción cervical de la cadena simpática.(1) Las terminaciones nerviosas simpáticas postganglionares secretan acetilcolina en las terminaciones en menor número que las terminaciones simpáticas que secretan noradrenalina, siendo éstas la gran mayoría. Las fibras respectivas a la acetilcolina se les considera colinérgicas y las que transportan la noradrenalina se les llama adrenérgicas.

Gracias a esto existe una diferencial funcional básica entre las neuronas postganglionares respectivas de los sistemas parasimpático y simpático; unas secretan acetilcolina y las otras principalmente noradrenalina.(22)

El sistema parasimpático tiene fibras pre y postganglionares, las fibras preganglionares pasan sin interrupción hasta el órgano que va a ser excitado por impulsos parasimpáticos. En la pared del órgano están localizados ganglios periféricos del sistema parasimpático. (22)

Las fibras preganglionares hacen sinapsis en ellos, luego fibras posganglionares se difunden por la sustancia del órgano. Esta localización de los ganglios parasimpáticos periféricos en el propio órgano efector es muy diferente de la disposición de los ganglios simpáticos, pues los cuerpos celulares de las neuronas posganglionares simpáticas se hallan localizadas en los ganglios de la cadena simpática o en diversos ganglios aislados.(22)

La estimulación simpática aumenta la actividad cardiaca. Ello se logra incrementando la frecuencia e intensidad de los latidos.

La estimulación parasimpática causa sobre todo, efectos opuestos disminuyendo la actividad global del corazón. En resumen, la actividad simpática aumenta la eficacia del corazón como bomba, mientras que la estimulación parasimpática la disminuye.(22)

La mayor parte de los vasos sanguíneos del cuerpo se contraen cuando hay estimulación simpática. La parasimpática casi no ejerce acción alguna sobre los vasos sanguíneos, pero en algunas zonas limitadas, los dilata.(22)

La presión arterial depende de la propulsión de la sangre por el corazón y de la resistencia a su circulación en el sistema vascular. La estimulación simpática aumenta tanto la propulsión del corazón como la resistencia al paso de la sangre, lo cuál , puede hacer que la presión aumente considerablemente.(22)

La estimulación de los receptores beta-adrenérgicos aumenta la actividad cardiaca. Por tal motivo, cuando se encuentran bloqueados la contracción cardiaca disminuye.(22)

## B) BETA-BLOQUEADORES

La actividad adrenérgica puede ser bloqueada en diversos puntos del proceso estimulante:

1) Puede evitarse la síntesis y almacenamiento de noradrenalina en las terminaciones simpáticas.

2) La liberación de la noradrenalina de las terminaciones simpáticas puede estar bloqueada.

3) Pueden bloquearse los receptores alfa.

4) Los receptores beta pueden estar bloqueados, un medicamento que actúa así es el propranolol, tereno. Existen dos tipos de bloqueadores beta-adrenérgicos, los selectivos y los no selectivos, que actúan sobre un receptor específico. (beta 1, beta 2) El metoprolol es uno selectivo, actúa sobre los receptores beta del corazón y no tiene acción alguna de el músculo liso bronquial. El propranolol es uno no selectivo, siendo este tipo de medicamentos más peligrosos por que su acción es en los dos receptores adrenérgicos beta.(22)

Los beta-bloqueadores son empleados frecuentemente en pacientes con hipertensión arterial, ya que inhiben la función del sistema nervioso simpático, actuando sobre la respuesta adrenérgica periférica y pueden disminuir el gasto cardíaco produciendo así una disminución de la frecuencia del sistema de conducción, por ausencia de respuesta simpática ante una depresión de volumen o exposición a anestésicos, provocando un desequilibrio en la respuesta simpática y parasimpática necesaria para la regulación de los efectos adrenérgicos, y muscarínicos y nicotínicos.(22)

### C) BRADICARDIA

Se le considera como una frecuencia del nodo senoauricular de menos de 60 por minuto. Un bloqueo auriculoventricular puede significar una disminución de los nodos senoauricular y auriculoventricular. Puede tener manifestaciones clínicas como lipotimia, síncope, insuficiencia cardiaca congestiva, o angina de pecho con consecuente baja de la frecuencia cardiaca en reposo o aceleración inadecuada de la frecuencia cardiaca en situaciones de tensión, debilidad, fatiga, disinesia, confusión, respiraciones entrecortadas. disminución de la velocidad del pulso, cursa con hipotensión arterial,(20)

Si la alteración se vuelve crónica, se deberá emplear un marcapaso ventricular permanente.

### D) HIPOTENSION ARTERIAL

La hipotensión arterial es caracterizado por la baja de la presión arterial, puede cursar con cianosis, enfriamiento de las extremidades, tendencia a síncope, fatigabilidad. Es causada por la acción parasimpática ejercida en los vasos sanguíneos causando dilatación de los mismos, debido a que se pierde el tono vascular por el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos. Se le considera secundaria a la bradicardia, ya que al disminuir la frecuencia cardiaca y la fuerza de contracción muscular del corazón, baja los niveles de presión arterial, como consecuencia, se presenta un a disminución del retorno venoso y por consiguiente, una disminución del gasto cardiaco.(20)

## E) ISQUEMIA CARDIACA

Es una necrosis isquémica debida a la disminución del retorno venoso y por la disminución de la presión arterial ocasionando una disminución del flujo coronario transitoriamente. El sitio y ubicación de la isquemia, depende de la distribución anatómica de los vasos en relación a la eficiencia de la circulación colateral. (20,22)

Cuando el paciente está hipotenso o en choque, el gasto cardíaco está considerablemente reducido en conjunción con evidencias de insuficiencia ventricular izquierda y una elevada presión de llenado ventricular. Todo ésto aunado, a que existe una baja concentración de oxígeno y un incremento de bióxido de carbono en la sangre en las arterias coronarias, dificultando así el consumo de oxígeno necesario en el músculo cardíaco. Por lo tanto, si se prolonga el período de tiempo de la hipoxia producida por isquemia, se puede presentar una zona de necrosis en el tejido muscular. La gravedad y el pronóstico de ésta isquemia, depende directamente de la cantidad de tejido que sufrió el daño.(20,22)

## F) ARRITMIAS

Irregularidad del ritmo cardíaco en la cuál las contracciones ventriculares están separadas unas de otras por intervalos siempre desiguales. La duración es mayor o menormente prolongada. Está provocada por la fibrilación auricular. Puede presentarse con independencia de toda lesión cardíaca aparente.



Se pueden presentar con antecedentes de:

- a) palpitaciones o latidos cardíacos enérgicos de principio y final bruscos,
- b) ritmo cardíaco francamente irregular,
- c) frecuencia cardíaca menor de 40 o mayor de 140 por minuto
- d) frecuencia cardíaca que no cambia con el ejercicio o al detener la respiración,
- e) frecuencia cardíaca acelerada que disminuye bruscamente con masaje del seno carotídeo,
- f) un primer ruido cardíaco de intensidad variable o el paciente presenta súbitamente dolor en el pecho, síncope o choque.(20)

El diagnóstico consiste en la identificación exacta del sitio de su origen y la valoración adecuada. Las arritmias más frecuentes son la senoauricular, bradicardia senoauricular, extrasístoles auriculares y ventriculares.(20)

Puede presentarse en corazones enfermos o completamente sanos. Los efectos tóxicos de los beta-bloqueadores son una causa frecuente de muchos tipos de arritmias.(20)

Las arritmias son perjudiciales ya que reducen el gasto cardíaco, la presión arterial e interfieren con la perfusión de territorios vitales del encéfalo, corazón y riñones. La frecuencia cardíaca acelerada puede producir cualquiera de éstas alteraciones o todas ellas en conjunto(20).

Los pacientes cuyo corazón es normal, pueden tolerar frecuencias cardíacas aceleradas sin presentar otro síntoma más que palpitaciones o aleteo, sin embargo, los ataques prolongados, frecuentemente producen debilidad, disnea de esfuerzo y dolor precordial.

La velocidad a la que un corazón lento produce síntomas en reposo o durante el ejercicio, depende del estado subyacente del músculo cardíaco y de su capacidad para aumentar su volumen-latido. Si la frecuencia cardíaca disminuye súbitamente, como en el bloqueo completo en el paro cardíaco transitorio, pueden aparecer convulsiones o síncope.(20)

## G) CHOQUE CARDIOGÉNICO

El choque es un síndrome sobre el cuál hay un grado considerable de confusión. La característica común es la perfusión tisular inadecuada, con un gasto cardíaco relativo o absolutamente disminuido. El gasto cardíaco puede disminuir, debido a que la cantidad de líquido dentro del sistema vascular, es inadecuado para llenarlo.(1)

En forma alternativa, esto puede ser en sentido relativo, debido a que el diámetro del sistema vascular, haya aumentado por vasodilatación, aunque el volumen sanguíneo sea normal. También puede ser causado por una acción insuficiente de bombeo del corazón, como resultado de anomalías miocárdicas, o por un gasto cardíaco reducido.(1,20)

Cuando hay una declinación grave del gasto cardíaco, como un resultado de la toxicidad de los beta-bloqueadores, más que por un volumen sanguíneo , se presenta el choque.(1)

Los síntomas son la consecuencia de la insuficiencia del ventrículo izquierdo para expulsar toda la sangre venosa que regresa. Tiene una elevada tasa de mortalidad . (1,20,21)

El glucagón es el fármaco de primera elección en el tratamiento de efectos tóxicos de los medicamentos beta-bloqueadores en niños y en adultos. La acción del glucagón en la toxicidad, es la estimulación de los canales dependientes de calcio distintos de los receptores de catecolaminas.(10)

También por la activación de los receptores de glucagón, mecanismos mediados por la proteína G, estimula la adenil-ciclase , causa por la cuál es independiente de los receptores beta-adrenérgicos. (10)

Estimula la liberación de catecolaminas, y por este motivo incrementa la cantidad de receptores beta en las células; gracias a todos éstos mecanismos de acción, las concentraciones intracelulares de AMP cíclico se ven incrementadas.(11)

## DOSIS

Stevens y Guillet , en un estudio realizado en pacientes bajo terapia de labetalol, sugieren que la dosis de glucagón para el ataque cardíaco acompañado de bajo rendimiento del corazón, sea diez veces mayor que la utilizada normalmente en el tratamiento de la hipoglucemia, seguida por una infusión intravenosa continua.(11)

Recomiendan que el glucagón no esté diluido en fenol (un diluyente común del glucagón), ya que el fenol por sí solo puede causar hipotensión arterial, ataque y tromboflebitis.(11)

Una carta al editor referida por Burda y Kapustka a la revista de Toxicología Clínica, menciona que todas las presentaciones del glucagón deben de suprimir el fenol como diluyente y suplir el diluyente con agua esterilizada por los efectos adversos producidos por el fenol, al utilizar el glucagón en altas dosis.(12)

DeLima, Kharasch y Butler recomiendan aplicar 10 mg. por vía intravenosa, seguida por una infusión continua de 5 mg/hr.(10)

Love, Sachdeva, Bessman Curtis y Howell demostraron que los mejores efectos ocurren de 5 a 10 minutos despues de lá administración intravenosa y desaparecen a los 30 mintuos. Sin embargo recomiendan una dosis inicial como una píldora de 50 micro g/kg, y una infusión constante de 1 a 10 mg/hr; dosis recomendada para el tratamiento exclusivo de la bradicardia.(15)

## MECANISMO DE ACCIÓN

### MÚSCULO CARDIACO

Las estriaciones en el músculo cardíaco son similares a las del músculo esquelético y también existen líneas Z. Hay grandes números de mitocondrias alargadas en estrecho contacto con las fibrillas musculares. Las fibras musculares se ramifican y se interdigitan, pero cada una de ellas es una unidad completa, rodeada por una membrana celular.(1)

A lo largo de las fibras musculares siguientes a los discos, las membranas celulares de las fibras adyacentes se fusionan durante

distancias considerables, formando uniones de hendidura. Estas últimas proporcionan puentes de baja resistencia para la diseminación de la excitación desde una fibra a otra. Ellas permiten al músculo cardíaco funcionar como si fuera un sincicio, aunque no existan puentes protoplasmáticos entre las células.(1)

El sistema T en el músculo cardíaco se ubica en las líneas Z y no en la unión A-I, en donde se encuentra en el músculo esquelético de los mamíferos. Al igual que en el músculo esquelético, el músculo cardíaco contiene miosina, actina, tropomiosina y troponina en diversas isoformas. También contienen distrofina. (1)

### Potencial de membrana.

El potencial de membrana en reposo de las células individuales del músculo cardíaco es de alrededor de  $-90\text{ mV}$  (el interior negativo con relación al exterior). La estimulación produce un potencial de acción propagado responsable del inicio de la contracción. La despolarización avanza y se presenta una inversión del potencial, al igual que en el músculo esquelético y en el nervio.(1)

La despolarización dura alrededor de 2 mseg. Al igual que en otros tejidos excitables, los cambios en la concentración externa de potasio afecta el potencial de reposo en el músculo cardíaco, mientras que los cambios en la concentración externa de sodio afectan la magnitud del potencial de acción.(1)

La despolarización rápida inicial y la fase de inversión de la polaridad (fase 0) se deben a la apertura de canales de sodio con compuertas de voltaje, de manera similar a lo que sucede en los nervios y en

el músculo esquelético. La fase inicial de repolarización rápida se debe al cierre de los canales de sodio y al ingreso de cloro. La meseta prolongada que viene a continuación se debe a la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, más lenta pero prolongada (fase 1).(1)

La repolarización final se debe al cierre de los canales de calcio, y a la salida de potasio a través de los canales de potasio específico para éste último ión, (fase 3). Esto retarda el potencial de reposo. Y el estado normal de la célula, momento en donde ya puede ser despolarizada nuevamente. (fase 4).(1)

Los canales rápidos de sodio en el músculo cardíaco, tienen dos compuertas, una externa que se abre en el inicio de la despolarización, y una segunda compuerta interna, que se cierra entonces y evita la entrada adicional de sodio hasta que desaparezca el potencial de acción (inactivación del canal de sodio).(1)

El canal lento de calcio se activa con un potencial de membrana de 30 a 40 mV. Hay por lo menos 8 tipos de canales de potasio en el corazón. Los canales iónicos del corazón son: con compuerta de voltaje ( sodio, T calcio, L calcio, potasio, rectificación interior, rectificación exterior y exterior transitorio) y canales de potasio con compuertas de ligandos ( activados por calcio, por sodio, sensibles al ATP, por acetilcolina, y por ácido araquidónico).(1)

En el músculo cardíaco, el tiempo de repolarización disminuye a medida que aumenta la frecuencia cardíaca.(1)

**Respuesta Contráctil.**

La respuesta contráctil del músculo cardíaco comienza inmediatamente después del inicio de la despolarización y dura alrededor de una vez y media más que el potencial de acción. El papel del calcio en el acoplamiento excitación-contracción es similar a su papel en el músculo esquelético. Sin embargo, es la entrada del calcio desencadenada por la activación de los canales de dihidropirina en el sistema T, más que la despolarización por sí misma, lo que desencadena la liberación del calcio acumulado desde el retículo sarcoplásmico.(1)

Durante las fases 0 a 2 y alrededor de la mitad de la fase 3 el músculo no puede volver a excitarse; a éste período se le llama período refractario absoluto. Permanece relativamente refractario hasta que llega a la fase 4. Se dice que el músculo ventricular se encuentra en el período vulnerable justo al final del potencial de acción, debido a que en éste momento una estimulación iniciará una fibrilación ventricular.(1)

### Metabolismo.

El corazón está altamente irrigado, numerosas mitocondrias y un alto contenido de mioglobina. En condiciones normales, menos del 1% de la energía total liberada la suministra el metabolismo anaerobio. Durante la hipoxia éste valor puede aumentar a casi un 10%, pero en condiciones de anaerobiosis total, la energía liberada es inadecuada para mantener las concentraciones ventriculares. (1)

En condiciones basales 35% de las necesidades calóricas del corazón humano lo satisfacen los carbohidratos, 5% los cuerpos cetónicos, y aminoácidos y 60% los lípidos. No obstante, la proporción de sustratos utilizados varían mucho con el estado nutricional. Después de la ingestión de cantidades grandes de glucosa se utiliza más lactato y piruvato, durante el ayuno prolongado, se utilizan más lípidos.(1)

Los ácidos grasos libres circulantes aportan, en condiciones normales casi el 50% de los lípidos utilizados de hidratos de carbono por el músculo cardíaco.(1)

## ADENIL-CICLASA

El glucagón tiene un efecto inotrópico y cronotrópico positivo en el corazón. Un experimento realizado en miocitos ventriculares de ranas y ratas realizado por Méry, Brechler, Pavoine, Pecker y Fischmeister demostró que la aplicación del glucagón en dosis dependientes (1-10 micro-M de glucagón) estimula la activación de la adenil-ciclase.(13)

La adenil-ciclase es una enzima y una proteína transmembranal que cruza dicha membrana doce veces. Esta enzima cataliza la conversión de ATP en AMPcíclico (3'-5'-adenosin monofosfato), regula el AMP cíclico por receptores estimuladores e inhibidores y proteínas G estimuladoras e inhibidoras. Se han descrito 8 isoformas de ésta enzima y combinada con las muchas formas diferentes de proteínas G, permite a la vía del AMP cíclico adaptarse a las necesidades tisulares específicas, en éste caso específico, mantener las concentraciones de calcio, para satisfacer el trabajo muscular.(1).

Cuando los ligados apropiados se unen a un receptor estimulador, se activa una subunidad Gs-alfa en una de las adenil-ciclasas. Las proteínas G heterotriméricas son los mediadores de los efectos de estimulación sobre la adenil-ciclase producidos por muchos ligados diferentes, siendo las respuestas específicas.(1) En los miocitos ventriculares se observó que éste incremento en el AMPc, estimula las



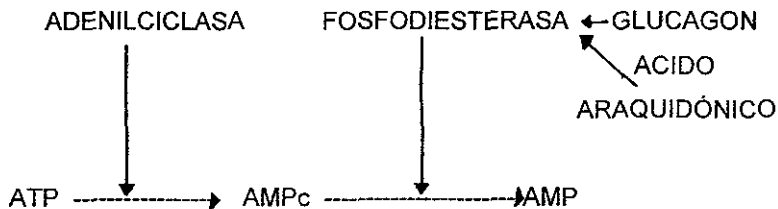
corrientes de calcio, causando un efecto inotrópico y cronotrópico positivo.  
(13)

## FOSFODIESTERASA

El AMPc también es incrementado por la inhibición de la fosfodiesterasa (13,14), la cuál es una enzima que metaboliza al AMPc en 5'-AMP el cuál es inactivo desde el punto de vista fisiológico.(1)

Cuando la fosfodiesterasa es inhibida, el AMP inactivo no es metabolizado, por lo tanto existe mayor cantidad de AMPc intracelular teniendo el efecto antes mencionado (1) sobre los miocitos. (13,14).

Uno de los hallazgos interesantes, fuè que la fosfodiesterasa es inhibida por el glucagón y también por el ácido araquidónico. (14).



## ACIDO ARAQUIDÓNICO

Un estudio realizado en miocitos ventriculares de pollo demostró que el glucagón es procesado por las células cardiacas en miniglucagon, por medio de la ectoendopeptidasa específica que libera el fragmento terminal COOH (19-29) del glucagón.; por lo tanto, el miniglucagon es el responsable del efecto inotrópico positivo del corazón por medio de varios mecanismos:(14)

A). El miniglucagon por medio de la fosfolipasa A2 induce a la liberación de ácido araquidónico que se almacena en los fosfolípidos de la membrana debido a que ésta cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana durante la isquemia miocárdica.(14)

-El ácido araquidónico potencializa la movilización de cafeína inducida por el calcio inhibiendo la fosfodiesterasa, por lo tanto, como ya se mencionó, la inhibición de esta enzima provoca un incremento en las corrientes de calcio.(14)

-El ácido araquidónico favorece la acumulación de calcio en el retículo sarcoplásmico e incrementa su liberación en éste sitio. También modula los canales iónicos del potasio y del calcio.(14)

-El ácido araquidónico estimula la fosfolipasa A2, que a su vez produce el efecto mencionado en el inciso A.(14)

-El ácido araquidónico favorece la transducción activando la adenilciclase.(14)

B). La fosfolipasa A2 es activada por la proteína G estimulada por el mini-glucagon. (14)

-Produce translocación de la membrana en un comportamiento dependiente del calcio. También es activada por la formación de ácido araquidónico.(14)

-La fosfolipasa A2 depende de las concentraciones de calcio para sus funciones.(14)

C) El mini-glucagon estimula la fosfolipasa A2 y nuevamente se desencadenan todas las acciones mencionadas anteriormente.(14)

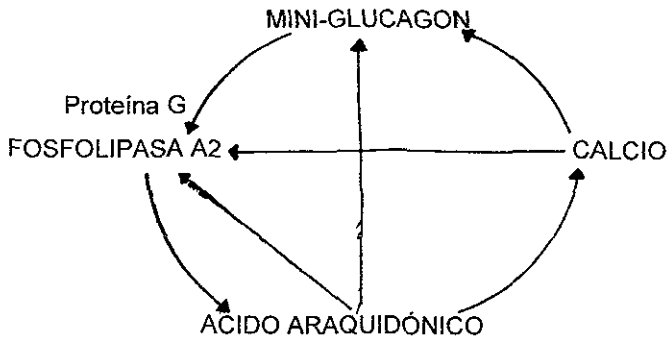
En éste mismo estudio, se administraron las sustancias combinadas que están involucradas en el proceso anterior actuando sinérgicamente obteniendo efectos favorables. Las combinaciones realizadas fueron:

-Glucagón y mini-glucagon, incrementaron marcadamente la amplitud de los transportadores de calcio en un 200% incrementándose en la diástole.(14)

-Acido araquidónico y el mini-glucagon, incrementaron marcadamente la amplitud de los marcadores de calcio en un 183%.(14)

-AMPc y el ácido araquidónico, aumentaron la amplitud de los transportadores de calcio en un 173% y la fuerza de contracción en un 70%.(14)

-El isoproterenol incrementa la amplitud de los transportadores de calcio en un 220% . Esto se realizo de manera comparativa en relación al efecto inotrópico obtenido de la utilización sinérgica del glucagón y el miniglucagón..(14)



### SISTEMA DE CONDUCCIÓN

Los efectos cardiovasculares obtenidos por el glucagón son, son la automaticidad directa en los nodos senoauricular y auriculoventricular; también actúa cambiando la salida eléctrica del marcapasos a un foco más alto en el sistema de conducción y revirtiendo un mecanismo de salida originado por debajo de las regiones del nodo sinoauriculoventricular, originando ésto sobre el nodo senoauriculoventricular.(15)

El glucagón evita el uso de altas dosis de catecolaminas que son requeridas para que competitivamente superen el bloqueo del receptor beta adrenérgico y las complicaciones podrían resultar en efectos cardiovasculares opuestos (actividad alfa).(15)

## EFFECTOS CLÍNICOS

Incremento de la fuerza de contracción miocárdica, incremento del gasto cardíaco, incremento de la tensión arterial, incremento de la frecuencia cardíaca, intensifica el pulso, mejora la hipoperfusión,(15), mejora la isquemia miocárdica, aumenta el retorno venoso que se presenta sobretodo en la enfermedad de las arterias coronarias y cuando se presenta el colapso cardiovascular, mantiene una estabilidad hemodinámica,(10)

## CONCLUSION

Nosotros concluimos que todos estos procesos están enfocados a mantener una concentración de calcio alta intracelular para poder satisfacer las necesidades metabólicas musculares, formando así, un ciclo que se rompe cuando se agota el glucagón o el calcio; por tal motivo, se recomiendan las infusiones continuas después del tratamiento agresivo inicial.

El glucagon puede ser utilizado por sus mecanismos de acción en pacientes que estén bajo terapia de beta-bloqueadores sin que esté presente una sobredosis de éstos fármacos.

## EL GLUCAGÓN EN EL TRATAMIENTO DE LAS CRISIS ASMATICAS

### FISIOPATOLOGÍA

Las crisis asmáticas se caracterizan por un paroxismo de disnea espiratoria, tos, enfisema pulmonar, estertores silbantes y disfonía. Los paroxismos pueden iniciarse súbita o insidiosamente; la duración es breve. Los síntomas se deben a obstrucción bronquial generalizada causada por la *contraccioón de la musculatura lisa del bronquial*, hipertrofia de la pared bronquial, edema de la mucosa bronquial y acumulación de las secreciones en la luz de los bronquios.(18)

El broncoespasmo, el edema de las mucosas y las secreciones bronquiales son los principales mecanismos productores de obstrucción de las vías respiratorias, que se localiza principalmente en los pequeños bronquiolos. Normalmente la luz de los bronquios aumenta durante la inspiración y disminuye en la espiración. Por lo tanto, la disnea es más intensa y son más audibles los estertores durante la espiración.(18)

La fase espiratoria se prolonga y es característico que la inspiración no sea tan difícil como la espiración. La disnea espiratoria requiere de los músculos accesorios para desinflar el pulmón aumentando la presión intratorácica. Durante la espiración, la presión intratorácica negativa, a menudo se puede observar por la retracción de los espacios intercostales supraesternal y supraclavicular. La obstrucción respiratoria en el asma conduce al enfisema de los pulmones.(18)

Algunas de las manifestaciones clínicas son que el tórax se encuentra muy distendido, el paciente trata desesperadamente de hacer pasar aire por sus vías respiratorias usando sus músculos accesorios de la respiración, y el ruido respiratorio y los estertores pueden debilitarse mucho por que el movimiento de aire es escaso.(18)

Toser es casi imposible, y el paciente se encuentra agotado y sumamente fatigado. Si el trastorno no mejora el trastorno se vuelve casi silencioso y sobreviene grave acidosis respiratoria. El paciente puede fallecer por paro respiratorio, por lo cuál es necesario un vigorosa tratamiento de urgencia.(18)

El glucagón se considera como una opción en su tratamiento por sus características broncodilatadoras en éste músculo.(16)

## DOSIS

Se recomienda utilizar 2 mg. de glucagón nebulizado o por vía intravenosa en dosis de 1 a 2 mg del medicamento. Teniendo en cuenta que al ser una terapia más agresiva puede causar efectos nauseosos. Sin embargo el glucagón nebulizado debe de ser preparado con 2 mg. , pero en una sola inhalación sólo se administra  $\frac{1}{4}$  de la dosis antes señalada que equivale a 0.5 mg.(16)

Otro estudio recomienda la administración de 5 unidades por vía intravenosa de glucagón, ya que se comparan sus efectos con la dosis del isoproterenol inhalado.(17)

## MECANISMO DE ACCIÓN.

Como ya se mencionó, el glucagón incrementa los niveles intracelulares de AMPc que tiene como acción en el músculo liso bronquial una dilatación aproximadamente a los 15 minutos de haber sido administrado con un incremento paulatino del volumen de espiración forzada. (17)

Existen evidencias que señalan que el glucagón actúa en un receptor celular diferente al de los receptores beta-adrenérgicos ; por éste motivo, se puede ofrecer un efecto terapéutico adicional cuando se usa en conjunción con los agonistas beta-adrenérgicos.(16)

Se ha demostrado una mejoría de un 33% del broncoespasmo, elevando también la velocidad del flujo de espiración. (17).

Así mismo se presume que uno de los tantos mecanismos por los que actúa, está dado por la activación de la adenil-ciclase, ignorando los receptores beta-adrenérgicos.(16)

## EFFECTOS CLÍNICOS

Aumento del volúmen de espiración forzada y aumento del flujo de expiración, con la consiguiente dilatación de los bronquios.



# EL GLUCAGÓN EN EL TRATAMIENTO DE CHOQUE ANAFILÁCTICO

## FISIOPATOLOGÍA

Se sabe que los mediadores químicos de la lesión tisular anafiláctica que son formados de manera específica y liberados del tejido de los mamíferos por la interacción antígeno-anticuerpo. Comprenden las aminas, como la histamina y la serotonina, péptidos pequeños como un nonapéptido, la bradiquinina y un lípido ácido conocido como sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRL-A).(18)

Cada mediador puede provocar contracción en un grupo particular de músculo lisos y de aumentar la permeabilidad vascular. Las aminas, histamina y serotonina, son liberadas de los depósitos tisulares, en los cuáles existen en su forma biológica activa, la bradiquinina y la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia que se forman o liberan como resultado de una interacción antígeno-anticuerpo.(18)

La SRL-A es formado por leucotrienos, y se puede reconocer por su peculiar combinación de características químicas y farmacológicas. Este lípido es elaborado en grandes cantidades cuando el tejido pulmonar de individuos con asma alérgica o extrínseca, son expuestos in vitro a antígenos de pólen, la SRL-A contrae intensamente el bronquiolo humano aislado en presencia de antagonistas farmacológicos de la histamina y la serotonina(18).

La reacción anafiláctica se puede dividir también en citotrópica y agregada, para indicar si la interacción crítica del antígeno con

el anticuerpo que da lugar a la liberación de mediadores químicos ocurre en una célula blanco primaria como una célula cebada..(18)

La sensibilización de los leucocitos polimorfonucleares humanos son anticuerpos de la clase IgE para la subsecuente liberación de histamina inducida por antígeno, es un ejemplo de una reacción citotrópica. (18)

El ser humano e incluso los animales pueden responder a un antígeno formando anticuerpos con varias clases de inmunoglobulinas, el cuadro clínico llamado anafilaxia sistémica, que sigue a un contacto ulterior con un antígeno específico, por una vía o una dosis suficiente para traer una reacción inmediata, representa una respuesta compuesta a la interacción de un antígeno con varias inmunoglobulinas diferentes. (18)

No es de sorprender, por lo tanto, que el hombre tenga por lo menos tres patrones distintos de reacción dentro del síndrome anafiláctico, reflejando tal vez diferencias genéticas en la respuesta inmunológica o variaciones en el patrón e exposición al inmunógeno. (18)

Los pacientes pueden tener dificultad para respirar debido al edema de la faringe o laringe, o como resultado de un broncoespasmo. Después, sobreviene, la hipotensión a causa de la hipoxia. También, puede ocurrir un colapso vascular primario sin dificultad respiratoria previa. Es posible que el edema laríngeo esté mediado por la histamina, el broncoespasmo por la SRL-A, y el colapso vascular primario por la bradiquinina. (18)

Sin embargo el síndrome anafiláctico tiene una presentación variable, probablemente determinada por las cantidades resultivas de los diferentes cuerpos participantes.(18)

Las causas más frecuentes de anafilaxia son: piquetes de insectos, la penicilina; el riesgo de que un paciente sufra anafilaxia por la penicilina es muy pequeño, pero a causa de la enorme cantidad de pacientes que reciben éste medicamento, es frecuente observar ésta reacción; también las sustancias yodadas radioopacas, principalmente que se emplean para la pielografía, así como la bromosulfaleína son de uso común que se dice, causan anafilaxia; sin embargo, en el consultorio dental, la causa más frecuente, es la utilización indiscriminada de los anestésicos locales.(18)

Algunas de las manifestaciones clínicas de la anafilaxia son disnea asmática, cianosis e intenso prurito facial o de las manos al principio de la enfermedad. Su prevención es muy difícil, ya que la reacción se presenta en individuos que no tienen antecedentes de hipersensibilidad y han ocurrido fallecimientos por la inyección de pequeñas cantidades de suero administrado a fin de determinar el estado de sensibilización del paciente.(18)

Quizá el paso más importante para reducir la frecuencia de éste incidente trágico es que el médico tenga siempre presente que no se debe dar un producto sérico o una droga a cualquier paciente, sin que existan indicaciones claras para hacerlo y si no se le ha realizado una correcta historia clínica, que es la clave para prevenir muchos de los accidentes anafilácticos.(18)

## DOSIS

El tratamiento con fármacos de ésta alteración, no sólo se compone de glucagón ya que por sus características no puede revertir todas las manifestaciones clínicas que se presentan comúnmente,

-Se debe de administrar primero, por vía intramuscular una dosis de adrenalina de 0.3 a 0.5 mg, y repetir cada 5 minutos con un máximo de 3-4 dosis.

Posteriormente se debe instalar 1 o si es posible 2 venoclisis para poder administrar solución salina normal, de 3 a 4 litros en las primeras horas.

Seguida por una dosis de un antihistamínico muy lentamente

Un esteroide es necesario en la terapia por vía intravenosa 100-500 mg, que se indica usualmente si hubiera un espasmo bronquial que no ha cedido con la medicación anterior.

-Por último el glucagón por vía intravenosa de 1-2 mg.

## MODO DE ACCIÓN

El glucagón es recomendado en esta alteración, por sus diversos efectos que se mencionaron anteriormente en las alteraciones cardiovasculares y también en las alteraciones respiratorias, ya que su acción inotrópica y cronotrópica positiva cardíaca y sus efectos

vasodilatadores en el musculo liso bronquial, contribuyen a la mejoría de éstos pacientes.

Todos los efectos encontrados por el glucagón se atribuyen a un aumento de las concentraciones del AMPc, y por tal motivo, un aumento de las concentraciones de calcio intracelular con el beneficio ya mencionado.

## EFFECTOS CLÍNICOS

Sus acciones principales por las cuáles se considera dentro del tratamiento de éstas alteraciones, son su efecto inotrópico y cronotrópico positivo en el corazón, y su potente efecto de relajación del musculo liso bronquial.

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

## GLOSARIO

Acetil Co-A.- Acetil coenzima A.

Acetilcolina.-Ester de la colina, éste cuerpo vagomimético es el mediador químicos de los nervios colinérgicos.

Amilásea.- que contiene almidón.

Amina.- dopaminas, noradrenalina, adrenalina, serotonina, histamina.

Aminoácidos.- son esenciales para la nutrición, o sea que deben obtenerse en la dieta mientras que otros pueden sintetizarse in vivo.

Arco reflejo.- es la unidad básica de la actividad nerviosa integrada.

AMP.-5'- Adenosín monofosfato

AMPc.-3'-5'-Adenosín monofosfato cíclico

Betahidroxibutirato.- El cetoácido-beta se convierte en beta-hidroxibutirato.(cuerpo cetónico)

Bradiquinina.-Sustancias que provocan vasodilatación

Bromosulfaleína.-Colorante que se inyecta en la sangre y la tinte de color verde.Sirve para medir la sangre arterial y la venosa.

Catabolismo.-Transformación en energía de los materiales asimilados por los tejidos.

Catecolaminas.-Aminas vasopresoras simpaticomiméticas.

Cetonas.- Cuerpos cetónicos.

Citotrópico.-Que se puede desarrollar en el interior de las células vivas.

COOH.-Acido

Cronotrópico.-Todo lo que concierne a regularidad y frecuencia de un ritmo.

Disnea.-Dificultad para respirar.

Enzima.- Sustancia de naturaleza proteínica elaborada por un ser vivo y capaz, por sus propiedades catalíticas, de activar una reacción química definida.

Esplácnico.-Que está relacionado con las vísceras.

Estupor.-Amodorramiento general o local.

Feocromocitoma.-Tumor muy rico en adrenalina y noradrenalina desarrollado a expensas de las células cromafines del tejido medular de la glándula suprarrenal.

Fosforilación.-Fase de la transformación en el organismo, de la glucosa en glucógeno. Se efectúa gracias al aporte de energía suministrada por el ácido adenosíntrifosfórico y bajo la influencia de un fermento.

Fosforilasacinasas.- Una cinasa que activa la fosforilasa.

GABA.-Ácido gamma aminobutírico

Gastrina.-Hormona secretada por las células del antro pilórico cuando son estimuladas por la presencia en el estómago de ciertos alimentos, por la distensión del antro o, por la excitación del nervio vago. Pasa a la circulación y provoca la secreción gástrica de pepsina y sobre todo de HCl, de las enzimas pancreáticas.

Glicentina.- El preproglucagón es transformado en las células A y en las células intestinales llamadas células L, a glucagón y glicentina.

Glucagonoma.-Tumor que produce glucagón.

Glucemia.-Nivel de glucosa en sangre.

Glucogénicos.-Que da lugar a glucosa.

Glucopenia.-Disminución de glucosa en sangre.

Glucocorticoides.- Esteroides que producen glucosa.

Hemodinámica.-Que se relaciona con las condiciones mecánicas de la circulación de la sangre.

Hexocinasas.-Fosforilación y anemia hemolítica enzimopriva.

Hipocalemia.-Disminución de las concentraciones de potasio en la sangre.

Hipertrofia.- Aumento de volumen anormal de un tejido.

Inotrópico.- Todo lo que concierne a la contractilidad de la fibra muscular.

IgE.-Inmunoglobulina E.

Isoeléctrico.-Línea eléctrica.

Lípido.-Nombre dado a las grasas y a los ésteres, sales o análogos.

Lipasa.- Fermento soluble que tiene la propiedad las grasas en ácidos grasos y alcohol.

Lipotimia.-Malestar pasajero caracterizado por una impresión angustiosa de desvanecimiento inminente, con palidez, silbidos de oído, y enturbiamiento de la visión, raramente conduce al desvanecimiento total. Es de origen vasomotor y sobreviene a menudo en ocasión de una emoción del primer levantamiento de un encamado.

Necrosis.-Mortificación de los tejidos.Gangrena.

Neuroglucopéxico.-Disminución de glucosa con sintomatología nerviosa.

Noradrenalina.-Catecolamina

Nonapéptido.. Péptido de cadena de 11 aminoácidos.

Oxidación.-Reacción química caracterizada por la fijación de oxígeno sobre un cuerpo.

Patognomónico.-Que es particular a una enfermedad.

Pielografía.-Radiografía de la pelvis renal y de las cavidades renales después de una inyección por medio de una onda ureteral de un líquido opaco a los rayos X.

Polipéptido.- Nombre dado a una sustancia nitrogenada procedente de la desintegración de la albúmina y que constituye una fase intermedia entre las peptonas y los ácidos amínicos.

RNA<sub>m</sub>.- Acido ribonucleico mensajero.

Síncope.-Pérdida brusca y repentina del conocimiento dada por una anoxia cerebral.

Somostatina.-Hormona inhibidora de la hormona del crecimiento.

Triglicéridos.-Variedad de lípido (grasa natural)



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Ganong W F. Fisiología Médica,México D F ,Ed. Manual Moderno,5a. edición 1995. p.p.383,393,394,371,387-390,542.
- 2.-López H S, Camberos L O, Farmacología Veterinaria, México D.F., Ed. McGraw Hill, 1a Edición, 1988 p p. 471,512-514.
- 3.- Williams R H, Tratado de endocrinología, Barcelona España, Ed Salvat Editores, 3a Edición 1971 p.p. 626-651,681-684.
- 4.-Goodman A, Gilman J, y col. The Pharmacological basis of therapeutics, U.S.A. Ed McGraw-Hill, 9a Edición 1996.
- 5.-Montgomery D A D, Welbourn R B, Endocrinología médica y quirúrgica, barcelona España, De Salvat Editores 1979 p.p. 434-436.
- 6.-Herskovitz P I, Sendovski U, Severe Allergic reaction to intravenous injection of glucagon, Radiology, 202 (3): 879
- 7.-Moeller G, Hughes J.J., Comparison of L-Hyoscyamine, Glucagon, and placebo for air-contrast upper gastrointestinal series, Gastr. Radiology, 1992, 17: 195-198
- 8.-Love J N, Sachdeva D K, Bessman E S , A potential role for glucagon in the treatment of drug-induced symptomatic bradycardia, Chest, 1998, Jul, 114(1): 323-326
- 9.-Harrison. Tratado de Medicina Interna. Madrid España, Ed Interamericana, 7a Edición, 1979.
- 10.-DeLima L G R, Evan M D, Kharasch D, Successful pharmacologic treatment of massive atenolol overdose: sequential hemodynamics and plasma atenolol concentrations, Anesthesiology, 1995 Jul; 83 (1):204-207
- 11.-Stevens T P, Guillet R, Use of glucagon to treat neonatal low-output congestive heart failure after maternal labetalol therapy, J. Pediatr 1995, 127:151-153
- 12.- Burda A, Kaputcka C A, Reformulated glucagon diluent phenol-free, Clin Toxicology, 1999,37 (1):127

13.-Merry P F, Brechler V, Pavoine C, Glucagon stimulates the cardiac Ca<sup>2+</sup> current by activation of adenylyl cyclase and inhibition of phosphodiesterase, *Nature*, 1990 May; 345: 158-161

14.-Sauvadet A, Rohn T, Pecker F, Arachidonic acid drives mini-glucagon action in cardiac cells, *The J. Biol Chemistry*, 1997 May; 272 (19): 12437-12445.

15.-Love J N, Sachdeva DK, Bessman E S, A potential role for glucagon in the treatment of drug-induced symptomatic bradycardia, *Chest*, 1998 Jul; 114(1):323-326

16.-Melanson S W, Bofante G, Heller M B, Nebulized glucagon in the treatment of bronchospasm in asthmatic patient, *Am J. of Emerg. Medicine*, 1998 May; 16(3):272-275

17.-Sherman M S, Lazar E J, Eichaker P, A broncodilatador actions of glucagon, *J. Allergy Cli. Immunol*, 1998 May; 81 (5) part 1:908-911

18.- Harrison, *Medicina Interna*, México D.F. , Ed. La prensa Médica, 4a. edición, 1973

19.-Williams R H, *Tratado de Endocrinología.*, Barcelona España, Ed Salvat Editores, 3a Edición 1982.

20.-Beenson P ,McDermott W, *Tratado de medicina interna*, Madrid. España, Ed. Interamericana, 14a. Ed.1978,

21.-Saviston D C, Lierly H K, *Manual del tratado de patología quirúrgica*, México D.F., Ed. Interamericana MacGraw-Hill, 1a. Edición, 1992.

22.-Guyton A C, *Tratado de fisiología médica*, México D.F., Nueva Editorial Interamericana, 4a. Edición, 1977