



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

---

---

**REACCIONES ANAFILACTOIDES CON  
FÁRMACOS EN LA CONSULTA ODONTOLÓGICA**

**T E S I N A**

**Que para obtener el Título de:**

**CIRUJANO DENTISTA**

*Presenta:*

**OMAR AVILA SÁNCHEZ**

**DIRECTOR: C.D. RAMÓN RODRÍGUEZ JUÁREZ  
ASESOR: DR. VICTOR MANUEL ALMEIDA ARVIZU**

**MÉXICO, D.F.**

**2005**

*Dr. B. [Signature]*  
m. 342813

## AGRADECIMIENTOS:

He de agradecer al ser más especial y maravilloso, que día con día me demuestra su amor, paciencia, me aconseja y que nunca me deja sólo y a quien yo le debo estar vivo y ser lo que ahora soy y seré; ese ser es mi **Dios** y que lo siento todos los día reflejado en el más hermoso regalo que me brindo; mi familia, no los describiré ampliamente por que me faltarían hojas, solo quiero que sepan que los amo muy a mi manera pero si es cierto: a mi **Mamá** por representar la ternura y sostén de la familia, a mi **Papá** que representar la fuerza y la disciplina, a mi hermano **Armando** en el que veo la superación, a mi hermana **Rosa Maria** la humanidad, a mi hermana **Ma. Elizabeth** la vitalidad e inteligencia, a mis sobrinos **Sergio y Denisse** por que son como unos hijos con los que aprendí como no se debe ser padre; pero los llevo siempre presentes. En alguna ocasión leí que Eurípides mencionó "la vida esta hecha de la misma tela de los sueños", yo anexaría que gracias a mi familia mi vida ha sido un sueño y no una pesadilla como muchos la pudieran ver, por ello gracias.

Al Doctor **Ramón Rodríguez Juárez** Jefe de enseñanza en la Clínica Periférica Vallejo; por haber sido mi profesor de Medicina bucal en el grupo 4001, luego mi jefe en enseñanza en la periférica, mi jefe del servicio social y ahora el director de esta tesina, ¿Qué no le debo?, pero sólo le puedo pagar con mi profundo agradecimiento, respeto y admiración, por que se lo merece y si algún día me lo permite con mi amistad.

Al Doctor **Víctor Manuel Almeida Arvizu** Jefe del área de Alergia e Inmunología en el Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda" del Centro Medico Nacional Siglo XXI; por su gran calidad humana, disponibilidad de ayuda y asesoramiento, siendo esencial para la realización de esta tesina.

Al personal del Clínica Periférica Vallejo de la UNAM, tanto a los profesores como al personal que labora en ella tanto en la mañana como en la tarde, ya que tuve la fortuna de convivir con ellos. Muy en especial a la Doctora Patricia D.C. por su entereza, fuerza, capacidad, y consejos, convirtiéndola en una persona digna de emular en el ámbito profesional.

A Martín cajero de la clínica por tener un muy buen gusto musical y a quien considero un amigo, le agradezco sus consejos y su trato con mi persona aunque en ocasiones me esconda mi portafolio.

Al Doctor **Victor García B.** sobretodo por ser mi **AMIGO**, luego uno de mis mentores y parte fundamental para estudiar la especialidad de Ortodoncia, por haberme abierto las puertas de su casa y de **su familia** que poseen una calidad humana y hospitalidad extraordinaria, además de una excelente gusto musical.

Al personal del departamento de Archivo del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda" del Centro Medico Nacional Siglo XXI en especial a la Señora Leonor y al Señor Francisco por su atenta y gran disponibilidad para la realización de este estudio.

También tengo que agradecer a todas las personas que he conocido y tenido el gusto de convivir ellas, parientes, amigos, compañeros, profesores, etc. He de decir que yo no creo en el termino de gente buena y gente mala, solo con enfoques compatibles con el mío o diferentes, pero a todos se los agradezco por que son parte voluntaria o involuntariamente de mi vida, excusen si no los nombro pero soy malísimo para los nombres, pero se los agradezco.

## ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. ANTECEDENTES.....	7
3. OBJETIVOS.....	10
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	10
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	10
4. CAPÍTULO I SISTEMA INMUNOLÓGICO.....	11
4.1 GENERALIDADES SOBRE EL SISTEMA INMUNOLÓGICO.....	12
4.2 ÓRGANOS LINFOIDES.....	13
4.2.1 TIMO.....	13
4.2.2 GANGLIOS LINFÁTICOS.....	16
4.2.3 BAZO.....	20
4.2.4 TEJIDO LINFOIDE DIFUSO.....	25
4.2.5 AMÍGDALAS.....	25
4.3 CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO.....	26
4.3.1 LINFOCITOS B.....	26
4.3.2 LINFOCITOS T.....	27
4.4 CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENOS.....	28
4.4.1 EOSINÓFILOS.....	28
4.4.2 BASÓFILOS.....	29
4.4.3 MONOCITOS.....	30
4.4.4 MASTOCITOS.....	33
4.4.5 INMUNÓGENOS Y ANTÍGENOS.....	34
4.4.6 SISTEMA DE COMPLEMENTO.....	35
5. CAPÍTULO II ALERGIA Y REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS.....	37
5.1 REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS.....	38
5.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RAM.....	39
5.3 CLASIFICACIÓN DE LAS RAM.....	39
5.4 MANEJO GENERAL DE LAS RAM.....	45
5.5 BASES INMUNOQUÍMICAS DE LA ALERGIA A FÁRMACOS.....	46
5.6 OTROS FACTORES EN LA ALERGENICIDAD A FÁRMACOS.....	47
5.7 GRADO DE EXPOSICIÓN AL FÁRMACO.....	48
5.8 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE REACCIONES MEDICAMENTOSAS.....	50

6.	CAPÍTULO III REACCIONES ANAFILACTOIDES.....	63
6.1	REACCIONES ANAFILACTOIDES.....	64
6.2	POSIBLES CAUSAS DE LAS REACCIONES ANAFILACTOIDES.....	65
6.3	DIAGNÓSTICO DE LAS REACCIONES ANAFILACTOIDES.....	67
6.4	SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LAS REACCIONES ANAFILÁCTICAS O ANAFILACTOIDES.....	67
6.5	CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES ANAFILACTOIDES EN LA PACIENTE EMBARAZADA.....	68
6.6	DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS REACCIONES ANAFILACTOIDES..	69
6.7	REMISIÓN AL ESPECIALISTA.....	69
6.8	RESULTADOS DEL ESTUDIO.....	69
7.	CONCLUSIONES.....	74
8.	FUENTES DE INFORMACIÓN.....	75

## 1. INTRODUCCIÓN

Hablar de inmunología conlleva una connotación extensa del estudio del ser humano referente a los medios por los cuales el organismo responde per se ante la amenaza de alguna sustancia que es considerada no propia. Este estudio no sólo se enfoca en comprenderlo sino en estimularlo, inhibirlo y corregirlo; es por ende que nos encontramos en la entrada de este gran laberinto.

Ahora bien, las alergias consideradas como una hiperrespuesta del sistema inmune ante la intrusión de uno(s) alérgeno(s); ya había sido tomada en cuenta desde que el hombre se preguntó por la inmunología; y es que van de la mano y por tanto también se encuentra en sus principios de comprensión. Pero es, precisamente en esta área de la inmunología donde nos detendremos, dado que el cuerpo también puede responder por medios no inmunológicos ante la inminente presencia de los alérgenos conociéndose ha esta respuesta como reacción pseudoalérgica; donde el principal problema es que en primera instancia no se puede distinguir clínicamente el medio de esta hiperrespuesta y por tanto sólo se puede combatir las manifestaciones de estos eventos, no su causa; hasta que se entienda que es un problema multifactorial e inherente a cada individuo. Esta individualidad es lo que ha llevado a los investigadores ha encontrarse con diferentes explicaciones del porque de los episodios anafilactoides; proponiendo teorías que acusan medios genéticos, fisiopatológicos, ambientales y sus interacciones. Aunque el problema no es muy grande dado a la cantidad de casos y al conocimiento de su terapéutica no se puede negar que sea un problema actual y que puede estar creciendo; esto se puede dar por la ingesta descontrolada de la extensa farmacopea disponible para la población sin control alguno; siendo como más adelante se explicará un factor desencadenante de episodios anafilactoides.

## 2. ANTECEDENTES

La inmunología no es una ciencia nueva como se tiene entendido; dado que existen antecedentes históricos que demuestran lo contrario:

En **Biblia** se hacen comentarios sobre los castigos divinos a pecadores que van desde epidemias a enfermedades como la lepra.

Pero no fue hasta el año 430 a.c. cuando **Tucides** señala que un sujeto que se recupera de una enfermedad (plaga) queda protegido contra ella (inmune) Para los años 460-377 a.c. **Hipócrates** propone alteraciones en el sistema de los humores para explicar las enfermedades y el humor maligno como causa de la peste.

Y para mediados del siglo XIX, los aportes científicos en la inmunología no fueron tan empíricos; si no con la invención del microscopio y otros aparatos se podían corroborar las teorías propuestas anteriormente;

Y al finalizar el siglo XIX, se da un auge en la inmunología con la aparición de dos teorías que revolucionaron el conocimiento del sistema inmune, y que al principio fueron causa de fuertes disputas, sin saber que las dos son correctas. **Elie Metchnikoff** estudia la fagocitosis y propone que la inmunidad tiene fundamentalmente una base celular.(**Inmunidad celular**). Y la segunda teoría es propuesta por **Paul Erlich** que postula la teoría de la cadena lateral (receptor para antígenos) en la superficie de células que al estimularse se producía en gran cantidad y que esa cadena se secretaba. (**Inmunidad humoral**).

Comenzando el siglo XX se retoman los estudios rápidamente para el año de 1901 **Jules Bordet Y Octave Gengou** desarrollan la prueba de fijación de complemento.

En 1902, **Paul Portier Y Charles Richet** proponen que en ocasiones la respuesta inmunitaria puede dañar al organismo (**anafilaxia**) por una respuesta Autoinmune. Y con base es estas respuestas **William Henry Schultz** desarrolla la prueba de anafilaxia (**schultz-dale**) en 1910.'

**Clemens Von Pirquet Y Bela Shick** en 1905 y los cuales proponen el termino de alergia o hipersensibilidad a las reacciones inmunitarias.

**Henry H. Dale Y George Barger** aíslan la histamina del centeno y de la mucosa intestinal en 1910 y demuestran la contracción que causa esta en el intestino sensibilizado. **James F.** Cuarenta y dos años más tarde, **Riley Y Geoffry B. West** encuentran a la histamina en las células cebadas.

Por su parte, **Bloom y David** en 1962 demostraron que los linfocitos T, después de un estímulo antigénico, producían unas sustancias, diferentes a los anticuerpos, con capacidad de alterar la función de los macrófagos en forma inespecífica. Fue esta la primera descripción de las citoquinas que abrió el camino para entender la denominada inmunidad celular, en la cual los linfocitos T producen citoquinas que activan o desactivan el macrófago y de esa forma controlan la actividad antimicrobiana de estos últimos. En esa misma década se dieron otros dos avances fundamentales. Ya desde los años 40'S **Snell y Gorer** habían demostrado en ratones la existencia de un complejo genético que regulaba el rechazo o la aceptación de los injertos de piel, que denominaron H-2 (H por histocompatibilidad). En los 50'S **Dausset** demostró la existencia de un complejo similar en el humano, denominado HLA (por antígenos de leucocitos humanos). Estos dos complejos genéticos corresponden a lo que hoy conocemos como complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y el estudio de su polimorfismo genético permitió sentar las bases para el desarrollo clínico de los trasplantes de órganos y tejidos. Pero es lógico que la evolución no llevó al desarrollo de los complejos genéticos más polimórficos que se conocen, con el objeto de poner en dificultades a los médicos de la segunda mitad del siglo XX cuando éstos se aventuraran a trasplantar tejidos de un individuo a otro genéticamente diferente del donador.' El papel biológico del MHC se puso en evidencia con los estudios de **Benacerraf** y colaboradores en los 60, al demostrar que la respuesta inmune a antígenos extraños estaba condicionada por el tipo de moléculas MHC; pero fue en 1973 y 1974 que

**Doherty y Zinkernagel (Zinkernagel & Doherty, 1997)** por un lado y **Shevach y Rosenthal (Rosenthal & Shevach, 1973)** por otro, quienes demostraron que el papel de los productos del MHC era presentar antígenos extraños a los linfocitos T. Este hallazgo permitió comprender los mecanismos de educación tímica y de regulación genética de la respuesta inmune específica como una confrontación permanente entre lo propio (representado por los productos del MHC) y lo no-propio (que corresponde al antígeno extraño).

En la finalización del siglo XX, diría que los mayores esfuerzos se han concentrado en comprender las señales que ocurren como consecuencia del reconocimiento de los antígenos en la membrana de la célula y que llevan al núcleo la información necesaria para la expresión de los genes específicos y necesarios para una respuesta inmune. El estudio de la regulación de la respuesta inmune se desplazó, en gran medida, del espacio intercelular al ámbito intracelular. Moléculas, que como un fósforo y por efecto del fósforo, se prenden y se apagan, como semáforos reguladores del flujo en las vías de señalización, permiten que la información sobre los cambios en el ambiente antigénico lleguen al centro de la célula para lograr una respuesta adecuada.<sup>1</sup>

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Concienciar al cirujano dentista en la importancia de la capacitación en las áreas medicas, para evitar o resolver emergencias provocadas por la farmacología que maneja.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Identificar el porcentaje de casos y causas con reacciones anafilactoides en el Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda" del Centro Medico Nacional Siglo XXI en un periodo comprendido de 2000 a Enero de 2005.
2. Ayudar al cirujano dentista a comprender los aspectos que influyen en las reacciones anafilactoides para evitar que se presenten con la administración de analgésicos y anestésicos en su practica profesional
3. Evidenciar la diferencia entre una reacción anafiláctica por medicamentos y una anafilactoide medicamentosa,
4. Entender que parte del medicamento y como actúa este en el organismo para desencadenar una reacción anafilactoide.

## **4 CAPÍTULO I**

### **SISTEMA INMUNOLÓGICO**

La Inmunología comenzó con un enfoque terapéutico en la prevención de las enfermedades infecciosas y las disputas, a veces apasionadas entre los partidarios de la teoría celular propuesta por Metchnikoff y los que apoyaron la teoría humoral de Von Behring; pero hoy sabemos que los dos tenían razón; más tarde los estudios se enfocaron a nivel molecular dando énfasis a comprender a los antígenos y a los anticuerpos surgiendo la teoría molecular centralizada en esclarecer su estructura molecular precisa, su especificidad y sitios de combinación, el conocimiento detallado de las clases de anticuerpos, su secuencia de aminoácidos y la estructura de las Ig en relación con su función que se logró en este período.

Aún sin terminar esta fase del desarrollo de la Inmunología se inició una nueva, que pudiera llamarse el período celular que ha logrado el desarrollo de la teoría de selección clonal de la inmunidad específica, el mecanismo de la síntesis de anticuerpos que en esencia obedece a los mismos principios de la síntesis de las demás proteínas. La culminación de este período se traduce en la identificación de los tipos celulares participantes en los fenómenos inmunológicos específicos; los linfocitos derivados del timo o células T y los linfocitos B (bursa) precursores de las células secretoras de anticuerpos y el papel que desempeñan los productos de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en la especificidad y en la regulación de la respuesta independiente de las células T. Por último, la identificación y clonación de los genes que codifican los segmentos variables y constantes de las Igs ha permitido una comprensión detallada de los anticuerpos y la contribución de mecanismos somáticos y genéticos.<sup>2</sup>

## 4.1 GENERALIDADES SOBRE EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

El sistema inmunológico se encargan de defender al cuerpo de agentes extraños. Algunos de sus órganos componentes, como ganglios linfáticos, timo y bazo, se encuentran encerrados en cápsulas de tejido conectivo, en tanto que sus otros componentes, miembros del sistema linfoide difuso, no se encuentran encapsulados.

La reacción inmunológica manifiesta cuatro propiedades distintivas: **especificidad, diversidad, memoria y reconocimiento de lo propio y lo extraño** (capacidad para distinguir entre las estructuras que pertenecen al organismo y las que no son propias del mismo). Los linfocitos B y T son los que manifiestan estas cuatro características. Los linfocitos, junto con las **células presentadoras de antígenos**, inician la reacción inmunológica y participan en ella. La comunicación entre estas células es mediada por moléculas de señalamiento, mejor conocidas como **citocinas**, que se descargan como reacción frente a un encuentro con una sustancia extraña es decir **antígeno**.<sup>3</sup>

El reconocimiento de algún antígeno ocasiona la estimulación de la producción de inmunoglobulinas, o **anticuerpos**, que se fijan al antígeno, o la inducción de un grupo de células que se especializan en matar a las células extrañas (Ej., Células tumorales). La **reacción inmunológica humoral** depende de la formación de anticuerpos, mientras que la reacción inmunológica mediada por células depende de reacciones citotóxicas.

Los componentes funcionales del sistema inmunológico son las células T, células B y células presentadoras de antígenos que se forman en la médula ósea. Las células B se vuelven inmunocompetentes en la médula ósea, mientras que las células T emigran hacia el timo para adquirir esta propiedad es por ello, que estos dos órganos son denominados como **órganos linfoides primarios (centrales)**. Los **órganos linfoides secundarios**

(**periféricos**), son los que reciben a los linfocitos inmunocompetentes una vez que hayan dejado la médula ósea y el timo y esto son: el tejido linfoide difuso, ganglios linfáticos y el bazo, sitios en los que entran en contacto con los antígenos.<sup>4</sup>

## **4.2 ÓRGANOS LINFOIDES**

### **4.2.1 TIMO**

El timo, situado en la parte superior del mediastino y que se extiende sobre los grandes vasos del corazón, es un pequeño órgano encapsulado compuesto por dos lóbulos. Cada lóbulo se origina por separado a partir de la tercera bolsa faríngea (y posiblemente la cuarta) del embrión. Los linfocitos T que entran en el timo para recibir instrucciones a fin de volverse inmunológicamente suficientes se originan en el mesodermo.

El timo aparece pronto en el embrión, y sigue creciendo hasta la pubertad, época en la que puede pesar hasta 35 a 40 gramos. Después de los primeros años de la vida el timo empieza a entrar en involución, y se infiltra con células adiposas. Sin embargo, posiblemente sigue funcionando incluso en los adultos ancianos.

La cápsula del timo, compuesta por tejido conectivo colagenoso denso irregular, envía tabiques hacia los lóbulos y los subdivide en lobulillos incompletos. Cada lobulillo está compuesto por una corteza y una médula, aunque las médulas de los lobulillos adyacentes son confluentes entre sí.

**CORTEZA:** Las células T inmunoincompetentes desde el punto de vista inmunológico dejan la médula ósea y emigran hacia la periferia de la corteza tímica, sitio en el que experimentan proliferación e instrucción extensas para convertirse en células T inmunocompetentes. Además de los linfocitos, la corteza alberga macrófagos y células reticulares epiteliales derivadas del ectodermo. Son tres tipos de células reticulares epiteliales los que se encuentran en la corteza del timo que aíslan por completo a la corteza tímica y, de esta manera, impiden el desarrollo de células T a partir del contacto con antígenos extraños. Las células de los tipos II y III presentan también

autoantígenos y moléculas MHC I y MHC II a las células T en desarrollo. Los linfocitos T cuyos TCR reconocen a las autoproteínas, o cuyas moléculas CD4 o CD8 no pueden reconocer a las moléculas MHC I o MHC II, se destruyen antes que puedan dejar la corteza. Tiene interés observar que 98% de las células T mueren en la corteza y las fagocitan los macrófagos residentes. Las células T sobrevivientes entran en la médula del timo como linfocitos T ingenuas y se distribuyen hacia órganos linfoides secundarios por el sistema vascular.<sup>4</sup>

**MÉDULA** Existen tres los tipos de células reticulares epiteliales en la médula:

. Las células reticulares epiteliales del tipo IV se encuentran en relación estrecha con las células del tipo III de la corteza, y ayudan a la formación de la unión corticomedular.

. Las células reticulares epiteliales del tipo V forman el citorretículo de la médula. Las células reticulares epiteliales del tipo VI constituyen el aspecto más característico de la médula del timo. Estas grandes células entran en coalescencia entre sí, y forman corpúsculos tímicos (corpúsculos de Hassall) a manera de rizos, cuyos números se incrementan conforme envejece la persona. Las células del tipo VI pueden volverse muy cornificadas e incluso calcificadas;

pudiendo ser de origen ectodérmico y se ha sugerido que son el sitio en que mueren los linfocitos T en la médula tímica.

**RIEGO VASCULAR:** El timo recibe numerosas arterias pequeñas, que entran por la cápsula y se distribuyen por todo el órgano a través de las trabéculas entre lóbulos adyacentes. las ramas de estos vasos no logran acceso hacia la corteza directamente; más bien, a partir de las trabéculas entran en la unión corticomedular, sitio en el que forman lechos capilares que penetran en la corteza.

Las células T incompetentes desde el punto de vista inmunológico recién formadas que llegan desde la médula ósea a la sangre a nivel de la unión corticomedular y emigran hacia la periferia de la corteza.<sup>3,4</sup> Conforme

maduran se van introduciendo más hacia la profundidad de la corteza, y acaban por entrar en la médula como células vírgenes ("cándidas", "novatas" o "inocentes") pero inmunocompetentes. Dejan la médula por las venas que drenan al timo.

**HISTOFISIOLOGIA DEL TIMO:** La función primaria del timo es instruir a las células T inmunoincompetentes para que adquieran inmunocompetencia. Las células T en desarrollo proliferan con amplitud en la corteza, empiezan a expresar sus marcadores de superficie y se someten a prueba en cuanto a su capacidad para reconocer a las moléculas MHC propias y a los epítopes propios. Las células T incapaces de reconocer a las moléculas de MHC I y MHC II propias se destruyen. También sucede así con los linfocitos T cuyos receptores están programados contra las macromoléculas propias.

El proceso para someter a prueba las moléculas de MHC y a los autoepítopes parece ser función de células reticulares epiteliales de los tipos II Y III, porque expresan ambas clases de complejo de epítape y molécula MHC sobre su superficie.

Las células reticulares epiteliales del timo producen cuando menos cuatro hormonas que se requieren para la maduración de las células T. Se trata, probablemente, de hormonas paracrinas que actúan a corta distancia. Estas hormonas son timosina, timopoyetina, timulina y factor humoral tímico, y facilitan la proliferación de la célula T y la expresión de sus marcadores de superficie. De manera adicional, influyen en la maduración de la célula T hormonas de origen extratímico, como las de las glándulas hipófisis, tiroides y suprarrenal y las gónadas. Los efectos más potentes se deben a los adrenocorticosteroides, que disminuyen los números de células T en la corteza tímica, a la tiroxina, que estimula a las células reticulares epiteliales corticales para que incrementen la producción de timulina, y a la somatotropina, que promueve el desarrollo de las células T en la corteza tímica.<sup>4</sup>

## 4.2.2 GANGLIOS LINFATICOS

Los ganglios linfáticos son pequeñas estructuras encapsuladas ovoides interpuestas en la trayectoria de los vasos linfáticos, que sirven como filtros para la remoción de bacterias y otras sustancias extrañas. Se encuentran localizados en diversas regiones del cuerpo, pero se hallan más en cuello, axila, ingle, a lo largo de los vasos mayores y en las cavidades corporales. Su parénquima está compuesto por acumulaciones de linfocitos T y B, células presentadoras de antígenos y macrófagos. Estas células linfoides reaccionan a la presencia de antígenos al establecer una reacción inmunológica en la cual los macrófagos fagocitan a las bacterias y otros microorganismos que entran en el ganglio por la linfa.

La superficie cóncava del ganglio, llamada hilio, es el sitio por el que entran y salen de éste arterias y venas. Por añadidura, la linfa deja al ganglio por los vasos linfáticos eferentes localizados también a nivel del hilio. Los vasos linfáticos eferentes tienen también válvulas, con lo que impiden la regurgitación de la linfa de regreso hacia el ganglio.

Desde el punto de vista histológico, el ganglio linfático se encuentra subdividido en tres regiones: corteza, paracorteza y médula; las tres regiones poseen una red de abundantes sinusoides, espacios aumentados revestidos por endotelio a través de los cuales se filtra la linfa.

**CORTEZA:** Los ganglios linfáticos aferentes perforan la cápsula sobre la superficie convexa del ganglio y vacían su linfa en el seno subcapsular, localizado justamente en la profundidad en relación con la cápsula. El seno se continúa con los senos corticales (senos paratrabéculares) que son paralelos a las trabéculas y que descargan su linfa en los senos medulares, la que por último entra en los vasos linfáticos eferentes. Los macrófagos que se encuentran adheridos a las células reticulares estrelladas fagocitan con avidez todas las partículas de materia extraña. Por añadidura, las células linfoides pueden entrar en los sinusoides o salir de los mismos pasando a través de su túnica de células escamosas.<sup>3,4</sup>

**NODULOS LINFOIDES.** Los compartimientos incompletos que están dentro de la corteza albergan nódulos linfoides primarios, que son agregados esféricos de linfocitos B (tanto células B vírgenes como células B de memoria) que están en el proceso de entrar en el ganglio linfático o de dejarlo. Los centros de estos nódulos primarios se denominan nódulos secundarios (centros germinales). Los nódulos secundarios se forman sólo como reacción a una carga antigénica, y se cree que son los sitios en los que se generan las células B de memoria y las células plasmáticas.

La región del nódulo linfoide periférica en relación con los nódulos secundarios está compuesta por una acumulación densa de linfocitos pequeños que están emigrando desde su sitio de origen dentro de los nódulos secundarios. Esta región periférica se denomina corteza.

Los nódulos secundarios ponen de manifiesto tres zonas: una zona oscura, una zona basal clara y una zona apical clara. La zona oscura es el sitio de proliferación más intensa de las células B estrechamente empacadas, que se llaman centroblastos. Alberga también a las proyecciones de las células dendríticas foliculares presentadoras de antígenos. Las células de memoria y las células plasmáticas recién formadas emigran desde la zona oscura hacia la zona basal clara y hacia la zona apical clara, regiones que también albergan células dendríticas foliculares y células T cooperadoras ocasionales. Las células de las dos regiones más pálidas están empacadas de manera menos estrecha, pero las células B (centrocitos) siguen conservando cierta actividad mitótica. Ocurre también muerte celular en las regiones pálidas, a juzgar por las células B que experimentan apoptosis.

**PARACORTEZA:** La región del ganglio linfático entre la corteza y la médula es la paracorteza, que alberga principalmente células T, y es la zona dependiente del timo del ganglio linfático. Las células presentadoras de antígenos emigran hacia esta región del ganglio linfático para presentar su complejo de epítopo y MHC II a las células T cooperadoras." Si estas últimas se activan, proliferarán e incrementarán la anchura de la paracorteza en una

extensión que puede hacerla enclavarse en la profundidad de la médula. Las células T recién formadas emigran hacia los senos medulares, dejan el ganglio linfático y prosiguen hacia la zona de actividad antigénica.

Las vénulas endoteliales altas (VEA) están localizadas en la paracorteza. Los linfocitos dejan la sangre al emigrar entre las células cuboideas de este endotelio poco frecuente y entran en la sustancia del ganglio linfático. Las células B emigran hacia la corteza externa, en tanto que la mayor parte de las células T se conservarán en la paracorteza.

La membrana plasmática de los linfocitos expresa moléculas de superficie que se llaman selectinas, que ayudan a la célula a reconocer a las células endoteliales de las VEA y les permite enrollarse a lo largo de la superficie de estas células. Cuando el linfocito hace contacto con moléculas de señalamiento adicionales localizadas sobre el plasmalema de la célula endotelial, se activan las selectinas y se fijan firmemente la célula endotelial, con lo que detiene la acción de enrollamiento del linfocito. A continuación, por medio de diapédesis, el linfocito emigra entre las células endoteliales cuboideas para dejar la luz de la vénula capilar y entrar en el parénquima del ganglio linfático.

**MEDULA:** La médula está compuesta de grandes senos linfáticos tortuosos rodeados por células linfoides organizadas en acumulos, que se denominan cordones medulares. Las células de los cordones medulares (linfocitos, células plasmáticas y macrófagos) están sumergidas en una red de fibras reticulares y células reticulares. Los linfocitos se encuentran en el proceso de emigrar desde la corteza para entrar en los senos medulares.

**VASCULARIZACION DEL GANGLIO LINFATICO:** El riego arterial entra en la sustancia de los ganglios linfáticos a nivel del hilio. Los vasos corren a través de la médula entre las trabéculas y se vuelven cada vez más pequeños conforme se ramifican de manera repetitiva. Por último perderán su vaina de tejido conectivo, y viajarán dentro de la sustancia de los cordones medulares y contribuirán a la formación de los lechos capilares medulares.\* Las ramas

pequeñas de las arterias prosiguen en los cordones medulares hasta que llegan a la corteza. En este sitio forman un lecho capilar cortical, que se drena por vénulas poscapilares. La sangre proveniente de las vénulas poscapilares drena en venas de mayor tamaño, que dejan al ganglio linfático a nivel del hilio.

**HISTOFISIOLOGÍA DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS:** Al entrar la linfa en el ganglio linfático, la velocidad de flujo se reduce y ofrece más tiempo para fagocitar a las partículas de materia extraña a los macrófagos que residen en los senos (o cuyas proyecciones se introducen en ellos). De esta manera se remueven de la linfa 99% de las impurezas.

Los ganglios linfáticos funcionan también como sitios de reconocimiento de antígenos, porque las células presentadoras de éstos que hacen contacto con los antígenos emigran hacia el ganglio linfático más cercano y presentan su complejo de epítipo y MHC a los linfocitos. Por añadidura, los antígenos que pasan por el interior del ganglio linfático quedan atrapados en las células dendríticas foliculares, y los reconocen los linfocitos que se encuentran en el sitio o que emigran hacia éste.

Si se reconoce un antígeno y se activa una célula B, esa célula B emigrará hacia un nódulo linfóide primario y proliferará ahí, con lo que formará un nódulo linfóide secundario. Las células recién formadas se diferencian en células B de memoria y células plasmáticas, dejan la corteza y forman los cordones medulares. Cerca de 10% de las células plasmáticas recién formadas se quedan en la médula y descargan anticuerpos hacia los senos medulares. Las células plasmáticas restantes entran en los senos y se desplazan hacia la médula ósea, sitio en el que continuarán elaborando anticuerpos hasta morir. Algunas células B de memoria se quedan en los nódulos linfoides primarios de la corteza, pero en su mayor parte dejan el ganglio linfático para residir en otros órganos linfáticos secundarios del cuerpo. De esta manera, en caso de una segunda exposición al mismo antígeno el cuerpo dispondrá de gran número de células de memoria para

establecer una reacción secundaria inmediata y poderosa<sup>4</sup>.

### **4.2.3 BAZO**

El bazo, órgano linfoide de mayor tamaño del cuerpo, se encuentra localizado dentro del peritoneo, en el cuadrante superior izquierdo de la cavidad abdominal. Su cápsula de tejido conectivo fibroelástico denso de distribución irregular, que alberga a células musculares lisas ocasionales, se encuentra rodeada por el peritoneo visceral, cuyo epitelio escamoso simple le brinda una superficie lisa al órgano. El bazo funciona no sólo en la capacitación inmunológica y la formación de anticuerpos y la proliferación de las células T y B, sino también como filtro de la sangre para destruir a los eritrocitos viejos. Durante el desarrollo fetal, el bazo es un órgano hematopoyético; si es necesario puede readaptar esa función en el adulto.

El bazo posee una superficie convexa lo mismo que una superficie cóncava, que es el hilio. La cápsula del bazo está engrosada a nivel del hilio, sitio por el que entran las arterias y las fibras nerviosas acompañantes, en tanto que dejan el bazo por esta misma región las venas y los vasos linfáticos.

Las trabéculas, que se originan en la cápsula, llevan vasos sanguíneos hacia el interior y el exterior del parénquima esplénico. Los intersticios de la red tisular reticular están ocupados por senos venosos, trabéculas que brindan sostén a los vasos sanguíneos y al parénquima esplénico. La superficie de corte del bazo fresco pone de manifiesto zonas grises rodeadas por zonas rojas. Las primeras se llaman pulpa blanca, en tanto que las últimas se conocen como pulpa roja. Es de importancia básica conocer el riego sanguíneo de este órgano para percatarse de su organización y su función.<sup>3</sup>

**VASCULARIZACIÓN DEL BAZO:** La arteria esplénica se ramifica repetidamente conforme va perforando la cápsula de tejido conectivo a nivel del hilio del bazo. Las ramas de estos vasos, llamadas arterias trabéculares, se dirigen hacia la sustancia del bazo por trabéculas de tamaños decrecientes. Cuando el diámetro de las arterias trabéculares se ha reducido a cerca de 0.2 mm, dejan las trabéculas. La túnica adventicia de estos vasos

queda laxamente organizada, y quedan infiltrados por una vaina de linfocitos, que se llama vaina linfática periarterial (VLPA). Como el vaso ocupa el centro de la VLPA, se denomina arteria central.

A nivel de su terminación, la arteria central pierde su vaina linfática y se subdivide en varias ramas paralelas cortas, que se conocen como arterias penicilares, que entran en la pulpa roja. Las arterias penicilares tienen tres regiones, arteriola de la pulpa, arteriola con vaina (región engrosada del vaso rodeada por una vaina de macrófagos, que es la vaina de Schweigger-Seidel) y capilares arteriales terminales.

Aunque se sabe que los capilares arteriales terminales descargan su sangre en los senos esplénicos, no se ha podido aclarar aún el modo de descarga, lo que ha hecho que se formulen tres teorías de la circulación en el bazo: circulación cerrada, circulación abierta y combinación de ambas teorías.

Quienes proponen la teoría de la circulación cerrada creen que la túnica endotelial de los capilares arteriales terminales se continúa con el endotelio del seno. La teoría de la circulación abierta cree que los capilares arteriales terminales terminan antes de llegar a los sinusoides, y que la sangre proveniente de estos vasos pasa filtrándose a través de la pulpa roja hasta llegar a los senos. Otros científicos creen que algunos vasos se conectan con los sinusoides, en tanto que otros terminan como conductos abiertos en la pulpa roja, lo que sugiere que el bazo cuenta con un sistema de circulación tanto abierto como cerrado.

Los senos esplénicos drenan en venas de la pulpa pequeñas, que son tributarias de venas cada vez más grandes que se fusionan para formar la vena esplénica, tributaria de la vena porta.

**PULPA BLANCA Y ZONA MARGINAL:** La estructura de la pulpa blanca está estrechamente asociada a la arteriola central. La VLPA que rodea a la arteriola central está compuesta por linfocitos T. A menudo, encerrados dentro de las VLPA se encuentran nódulos linfoides compuestos por células B que desplazan a la arteriola central hasta una posición periférica. Los

nódulos linfoides pueden poner de manifiesto centros germinales, que indican carga antigénica. Las VLPA y los nódulos linfoides constituyen la pulpa blanca y, como sucede en el ganglio linfático, las células T y B están estacionadas en localizaciones específicas.

La pulpa blanca está rodeada por una zona marginal de 100  $\mu$ m de ancho que la separa de la pulpa roja. Esta zona está compuesta por células plasmáticas, linfocitos T y B, macrófagos y células dendríticas interdigitales (células presentadoras de antígeno). Por añadidura, en la zona marginal se encuentran numerosos conductos vasculares pequeños, llamados senos marginales, en especial alrededor de los nódulos linfoides. Pasan hacia la pulpa roja, retornan y descargan su sangre en los senos marginales, vasos sanguíneos muy delgados que salen a manera de rayos desde la arteriola central.

Como los espacios intracelulares entre las células endoteliales de estos senos pueden medir hasta 2 a 3  $\mu$ m, ~~esera~~ donde las células transportadas por la sangre, los antígenos y la materia en partículas tienen su primer acceso hacia el parénquima del bazo. Por tanto, sobrevienen los siguientes acontecimientos a nivel de la zona marginal:

- . Las células presentadoras de antígenos obtienen muestras del material que viaja por la sangre, en busca de ellos.
- . Los macrófagos atacan a los microorganismos que se encuentran en la sangre.
- . La reserva circulante de linfocitos T y B deja la sangre para entrar en sus localizaciones preferidas dentro de la pulpa blanca.
- . Los linfocitos entran en contacto con las células dendríticas interdigitales; en caso de que reconozcan a su complejo de epítope y MHC, los linfocitos inician una reacción inmunológica dentro de la pulpa blanca.

**PULPA ROJA:** La pulpa roja del bazo está compuesta por senos esplénicos y cordones esplénicos (de Billroth). La pulpa roja parece una esponja, porque los espacios dentro de un artículo de esta clase representan a los senos y el

material de la esponja entre los espacios establecidos por los cordones esplénicos.

La túnica endotelial de los senos esplénicos es extraordinaria puesto que sus células son fusiformes. Más aún, son frecuentes los espacios amplios de 2 a 3µm entre las células vecinas. Los senos están rodeados por fibras reticulares (continuos con los de los cordones esplénicos) que se envuelven alrededor de ellos a manera de tiras delgadas individuales de un filamento. Las fibras reticulares están distribuidas en sentido perpendicular sobre el eje longitudinal de los senos, y están cubiertas por lámina basal. Por tanto, los senos esplénicos tienen una lámina basal discontinua.

Los cordones esplénicos están compuestos por una red laxa de fibras reticulares cuyos intersticios se encuentran permeados por sangre extravasada. Las fibras reticulares están envueltas por células reticulares estrelladas, que aíslan a las fibras de colágena del tipo III de la sangre, e impiden la reacción plaquetaria con la colágena (coagulación). Los macrófagos son particularmente numerosos en la vecindad de los sinusoides.<sup>3,4</sup>

**HISTOFISIOLOGÍA DEL BAZO:** Las funciones del bazo, son filtración de la sangre, formación de células linfoides, eliminación o inactivación de los antígenos transportados por la sangre, destrucción de los eritrocitos y hematopoyesis.

Conforme la sangre entra en los senos marginales de la zona del mismo nombre, fluye por una zona rica en macrófagos. Estas células fagocitan antígenos, bacterias y otras partículas extrañas transportadas por la sangre. El material que no se elimina en la zona marginal se elimina en la pulpa roja a nivel de la periferia de los senos esplénicos.

Las células linfoides se forman en la pulpa blanca como reacción a una carga antigénica. Las células B de memoria y las células plasmáticas se forman en los nódulos linfáticos, en tanto que las células T de diversas subcategorías se forman en las vainas linfáticas periarteriales (VLPA). Las células B y T recién formadas entran en los senos marginales y emigran hacia el sitio de la

carga antigénica, o se vuelven parte de la reserva circulante de linfocitos. Algunas células plasmáticas pueden quedarse en la zona marginal, elaborar anticuerpos y descargar estas inmunoglobulinas en los senos marginales. Sin embargo, la mayor parte de las células plasmáticas emigran hacia la médula ósea para elaborar y descargar sus anticuerpos en los senos medulares.

Los antígenos solubles transportados por la sangre se inactivan por acción de los anticuerpos formados contra ellos, en tanto que las bacterias quedan opsonizadas y las eliminan los macrófagos o los neutrófilos. Los linfocitos T citotóxicos (CTL) formados en las vainas linfáticas periarteriales (VLPA) de la pulpa blanca matan a las células transformadas por virus.

Los macrófagos vigilan a los eritrocitos en su emigración desde los cordones esplénicos entre las células endoteliales hacia el interior de los senos. Como los eritrocitos viejos pierden su flexibilidad (como pasa con los eritrocitos infectados por los parásitos del paludismo), no pueden penetrar en los espacios entre las células endoteliales y los fagocitan los macrófagos. Los fagocitos también vigilan a las túnicas de superficie de los eritrocitos. Los eritrocitos viejos tienden a perder los residuos de ácido siálico de sus macromoléculas de superficie, lo que expone a las mitades de galactosa que inducen su fagocitosis. Los eritrocitos fagocitados se destruyen dentro de los fagosomas. La hemoglobina se cataboliza en sus porciones hem y globina. La mitad globina se desensambla en sus aminoácidos constitutivos, que se convierten en parte de la reserva de aminoácidos circulantes en la sangre. La transferrina transporta a las moléculas de hierro hacia la médula ósea, que los emplea para la formación de nuevos eritrocitos, en tanto que el hem se convierte en bilirrubina, a la que excreta el hígado en la bilis. Se ha observado que los macrófagos también fagocitan a las plaquetas y a los neutrófilos lesionados o muertos.

Durante el segundo trimestre de la gestación el bazo participa activamente en la hematopoyesis; sin embargo, después del nacimiento se forman células

sanguíneas sólo en la médula ósea. Si surge la necesidad el bazo puede readaptar su función hematopoyética.<sup>4</sup>

#### **4.2.4 TEJIDO LINFOIDE DIFUSO**

El tejido linfoide difuso está compuesto por infiltración localizada de linfocitos y nódulos linfoides en la mucosa de las vías gastrointestinales, respiratorias y urinarias. Estos tejidos linfoides no encapsulados se denominan, de manera colectiva, tejido linfoide asociado a la mucosa (TLAM). Las características de estas acumulaciones son las asociadas a la mucosa del intestino, que se denominan de manera global tejido linfoide asociado al intestino (TLAI) y tejido linfático asociado a los bronquios (TLAB).<sup>3</sup>

#### **4.2.5 AMÍGDALAS**

Las amígdalas (palatinas, faríngeas y linguales) son agregados encapsulados de manera incompleta de nódulos linfoides que protegen la entrada en la faringe oral. A causa de sus localizaciones, las amígdalas están interpuestas en el camino de los antígenos transportados por el aire e ingeridos. Reaccionan a estos antígenos formando linfocitos y estableciendo una reacción inmunológica.

**AMÍGDALAS PALATINAS:** Las amígdalas palatinas, que son bilaterales, están localizadas en los límites en la cavidad y la faringe oral, entre los pliegues palatoglosos y palatofaríngeos. La profundidad de cada una de las amígdalas palatinas se encuentra aislada del tejido conectivo circundante por una cápsula fibrosa densa. La porción superficial de las amígdalas está cubierta por epitelio escamoso estratificado no queratinizado que se sumerge en 10 a 12 criptas profundas que se invaginan en el parénquima amigdalino. Las criptas contienen a menudo células epiteliales descamadas, leucocitos muertos, bacterias y otras sustancias antigénicas, y residuos alimenticios.

El parénquima amigdalino está compuesto por numerosos nódulos linfoides, muchos de los cuales ponen de manifiesto centros germinales que indican formación de células B.

**AMÍGDALA FARÍNGEA:** La amígdala faríngea única está constituida por el

techo de la faringe nasal. Es semejante a las amígdalas palatinas, pero su cápsula incompleta es más delgada. En vez de criptas tiene pliegues. Los conductos de las glándulas seromucosas se abren en la base de estos pliegues. El parénquima de la amígdala faríngea está compuesto por nódulos linfoides, con centros germinales ocasionales. Cuando se inflama esta amígdala adopta un aspecto al que se ha denominado adenoides o vegetaciones adenoides.

**AMÍGDALAS LINGUALES:** Las amígdalas linguales están situadas sobre la superficie dorsal del tercio posterior de la lengua. Son varias, y su superficie se encuentra cubierta por epitelio escamoso estratificado no queratinizado. Las porciones profundas de las amígdalas linguales tienen cápsulas delicadas que las separan del tejido conectivo suprayacente. Cada amígdala tiene una sola cripta, cuya base recibe a los conductos de las glándulas salivales seromucosas menores.

El parénquima de las amígdalas linguales está compuesto por nódulos linfoides, que a menudo tienen centros germinales.<sup>3,4</sup>

## **4.3 CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO**

### **4.3.1 LINFOCITOS B**

Como ya se ha mencionado las células B son inmunocompetente y durante su proceso elaboran alrededor de 50,000 a 100,000 inmunoglobulinas del tipo M. y D, y las anexas su membrana plasmática teniendo el íntimo contacto con la región Fc del anticuerpo y las regiones Fab están dirigidas hacia el espacio extracelular. Cuando una inmunoglobulina de superficie reacciona con su epítipo, la región Fc transcribe la información al complejo proteínico intercelular con el que está en contacto, provocando la iniciación de una cadena de sucesos que resulta en la activación de las células B; provocando que éstas entren en estado de mitosis para formar células plasmáticas productoras de anticuerpos y células B de memoria, así se da origen a una reacción inmunitaria mediada de manera humoral."El anticuerpo formado durante la región primaria es la inmunoglobulina M. después de la

estimulación subsecuentes por el antígeno, las células plasmáticas descargan de manera preferencial anticuerpos IgG, IgA e IgE, proceso que se denomina **cambio de clase**. La IgG parece ser más eficaz que la IgM para combatir a los antígenos."<sup>4</sup>

### 4.3.2 LINFOCITOS T

Las características primordiales para diferenciar entre las células B y las células T son:

- Las células T poseen receptores de células T, en vez de anticuerpos, sobre su superficie celular.
- Las células T reconocen sólo epítopes presentados a ellas por otra células.
- Las células T efectúan sus funciones a distancias solamente cortas.
- Las células T expresan en su plasmalema acumulos de proteínas de diferenciación (**CD**); que se fijan a ligandos específicos sobre las células blanco.

Los receptores de la célula T (TCR) funcionan como receptores de antígenos y se encuentran ubicados sobre el plasmalema del linfocito T. " Las regiones constantes de las TCR están fijos a la membrana, en tanto que las regiones aminoterminal variables que contienen los sitios de fijación del antígeno se extienden desde la superficie celular. La porción de los TCR fija a la membrana, se relaciona con otra proteína membranal, CD3, con lo que se forma el **complejo TCR-CD3** ".<sup>4</sup>

" Los TCR pueden reconocer epítopes sólo si estos se encuentran fijos en moléculas del complejo de Histocompatibilidad mayor (MCH) que se encuentran en el plasmalema de otra células. Existen dos clases de estas glucoproteínas: las moléculas MHC de la clase I y las de la clase II. La mayor parte de las células nucleadas expresan moléculas MCH-I sobre su superficie, en tanto que las células que presentan antígenos pueden expresar ambas. Las moléculas del MHC son únicas para cada individuo (salvo los gemelos idénticos), y las células T debe reconocer no sólo el

epitope extraño sino también a la molécula MHC como propia para poderse activar. Si una célula T reconocer una epitope pero no a la molécula MHC, no se estimulará; de aquí que la capacidad de la célula T para actuar contra un epitope se encuentre **restringida por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)**".<sup>4</sup>

Existen diferentes tipos de células T: como las cooperadoras Th1 y Th2 (la h proviene del término inglés "helper"), las células T citotóxicas, células T supresoras y células T de memoria.

- Células T cooperadoras: secretan citocinas, que regulan la actividad de otras células linfoides.
- Las células Th1: regulan la reacción inmunológica celular.
- Las células Th2: regulan la reacción inmunológica humoral.
- Los linfocitos T citotóxicos (CTL): eliminan a las células extrañas.
- Las células T supresoras: inhiben la reacción inmunológica suprimiendo la capacidad de otras células T y B.

Las células T de memoria: forman parte de las clonas con memoria inmunológica para un epitope particular.

#### **4.4 CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTIGENOS**

Este tipo de células fagocitan, catabolizan y procesan los antígenos, se unen a las epítopes de los antígenos, a las moléculas del MHCII y se presenta con la célula T. En su mayoría provienen de células mononucleares (monocitos); y consisten en: macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans de la epidermis y de la mucosa bucal, y 2 tipos que no provienen de los monocitos que son las células reticulares epiteliales del timo y células B.

Su función radica en liberar citocinas, que activan a las células blanco para la reacción inmunológica y en otros procesos.<sup>3</sup>

##### **4.4.1 EOSINÓFILOS**

Entre los leucocitos, los eosinófilos conforman menos del 4%, son células pleomórficas de 10 micras de diámetro y poseen un núcleo bilobulado, en un

frotis al medir su diámetro es de 10 a 14  $\mu\text{m}$ , la micrografía electrónica demuestra que posee un aparato de Golgi pequeño y de localización céntrica, una cantidad limitada de retículo endoplásmico rugoso (RER) y sólo unas cuantas mitocondrias, por lo general en la vecindad de los centriolos cerca del citocentro.

Los eosinófilos poseen gránulos específicos y gránulos azurofilicos. Las micrografías electrónicas ponen de manifiesto que los gránulos específicos tienen un centro electrón denso de tipo cristalino. Llamado *internum*, rodeado por un *externum* menos electrón denso. El *internum* contiene proteína mayor, proteína catiónica eosinofílica y neurotoxina derivada de los eosinófilos, las dos primeras de las cuales son agentes muy eficaces para combatir a los parásitos.

Los gránulos azurofilicos inespecíficos son lisosomas y contienen enzimas hidrolíticas similares a las que se encuentran en los neutrófilos. Estas funcionan tanto en la destrucción de los gusanos parásitos como en la hidrólisis de los complejos de antígeno-anticuerpo internalizados por los eosinófilos.

Entre sus funciones se encuentra la fijación de histamina, leucotrienos y factores quimiotácticos de los eosinófilos, que sirven para que estas células migren al sitio de reacción alérgica.

Actúan contra gusanos parásitos, perforando con sus proteínas (básica principal o catiónica eosinofílica) la película de revestimiento, y por tanto facilita la entrada de agentes como superóxidos y peróxidos de hidrógeno hacia el parásito; en otros casos liberan sustancias que inactivan a los iniciadores de la reacción inflamatoria (histamina y leucotrieno C).

Y también los complejos de antígeno-anticuerpo internalizados pasan hacia el compartimiento endosómico para la degradación eventual.<sup>3,4</sup>

#### **4.4.2 BASÓFILOS**

Son menos del 1% de leucocitos, poseen un núcleo en forma de S, miden de 8 a 10 micras de diámetro. En la micrografía electrónica se observan el

aparato de Golgi pequeño, unas cuantas mitocondrias, RER extenso y depósitos ocasionales de glucógeno. Los basófilos poseen diversos receptores de superficie sobre su plasmalema, entre ellos receptores para la inmunoglobulina E.

Los gránulos específicos de los basófilos. Miden aprox.  $0.5\mu\text{m}$  de diámetro, y a menudo hacen presión sobre la periferia de la célula, con lo que crean el "perímetro rugoso" característico de estas células. Los gránulos contienen heparina, histamina, factor quimiotáctico de los eosinófilos, factor quimiotáctico de los neutrófilos y peroxidasa. Los gránulos azurofilicos son lisosomas, que contiene enzimas semejantes a las de los neutrófilos.

La interacción de estas células en la respuesta inmune es:

Primero el antígeno se fija a la molécula de IgE que esta en la superficie del basófilo que descargará sus gránulos específicos (contienen heparina, e histamina factor quimiotáctico de los eosinófilos, factor quimiotáctico de los neutrófilos y peroxidasa) al espacio extracelular.

Las fosfolipasas actúan sobre ciertos fosfolípidos del plasmalema del basófilo y forma ácidos araquidónicos; estos al metabolizarse producen leucotrienos C4, D4 y E4 (sustancias de la reacción lenta de anafilaxia, o **SRS-A**).

La descarga de histamina genera una vasoconstricción y permeabilidad de los vasos sanguíneos.

Los leucotrienos tienen una acción mas lenta pero de mayor duración que la histamina. Los leucotrienos activan a los leucocitos y los envían hacia el sitio de la carga antigénica.<sup>3,4</sup>

#### **4.4.3 MONOCITOS**

Son las células sanguíneas circulantes más grandes, miden de 12 a 15micras de diámetro y son de 3 a 8% de la población de leucocitos, poseen un núcleo acéntrico y en forma de riñón. La red de cromatina es áspera pero no demasiado densa, y de manera característica contiene dos nucléolos. El citoplasma es de color gris azulado y tiene numerosos gránulos azurofilicos (lisosomas) y espacios vacuoliformes ocasionales.

El citoplasma contiene depósitos de gránulos de glucógeno, pocos perfiles de RER, algunas mitocondrias, ribosomas libres y numerosos lisosomas. La periferia de la célula pone de manifiesto microtúbulos, microfilamentos, vesículas pinocíticas y filópodos.

Los monocitos se quedan en la circulación sólo unos cuantos días; emigran a continuación por el endotelio de las vénulas y los capilares hacia el tejido conectivo, en el que se diferencian en macrófagos. Es necesario aclarar que son macrófagos y pertenecen al sistema de fagocitosis mononucleares y que les dan el nombre según su localización; así tenemos a las células de Kupffer en el hígado, células polvosas del pulmón, células de Langerhans de la piel, macrófagos de tejido conectivo y los monocitos sanguíneos.

La función de los macrófagos es de eliminación de células muertas y moribundas y presentación de antígenos exponiendo a los epítopes de estos junto con el complejo mayor de histocompatibilidad o antígeno leucocitario humano de la clase II.

Producen citocinas que activan la reacción inflamatoria, lo mismo que la proliferación y la maduración de otras células.

Algunos macrófagos, que se conocen como células presentadoras de antígenos, fagocitan antígenos y presentan sus porciones más antigénicas, llamadas epítopes, en conjunto con las proteínas integrales, antígeno leucocitario humano de la clase II a las células inmunosuficientes.

**CELULAS DE KUPFFER.-** son macrófagos residentes en el hígado, se relaciona con las células de revestimiento sinusoidal en los sinusoides. A menudo los fagosomas de las células de Kupffer contienen partículas y desechos celulares endocitados, en especial eritrocitos muertos a los que están destruyendo estas células. Como no establecen uniones intercelulares con las células vecinas, se ha sugerido que pueden ser depredadores migratorios. Cuentan con receptores Fc lo mismo que con receptores para el complemento, y por tanto pueden fagocitar a las partículas de material extraño. Es apreciable la importancia de estas células, porque la sangre de la

vena porta contiene un número considerable de microorganismos que entran en la sangre desde la luz del tubo digestivo. Estas bacterias se someten a opsonización en la luz o en la mucosa del intestino, o en la propia sangre. Las células de Kupffe reconocen y someten a endocitosis a por lo menos 99% de estos microorganismos. Las células de Kupffer retiran también los desechos celulares y los eritrocitos muertos de la sangre.

CELULAS POLVOSAS.- Los monocitos llegan al pulmón a través del intersticio pulmonar y se transforma en macrófagos alveolares; emigran entre los neumocitos del tipo I y entran a la luz alveolar.

Estas células fagocitan partículas de material como polvos y bacterias, y conservan de esta manera un ambiente estéril dentro de los pulmones. Estas células ayudan al neumocito del tipo II en la fagocitosis del agente tensoactivo pulmonar. Emigran aproximadamente hacia los bronquios un promedio de 100 millones diarios de macrófagos, y los transporta desde ese sitio a la acción de los cilios hacia la faringe para que se eliminen mediante deglución o expectoración, aunque algunos macrófagos entran nuevamente al intersticio pulmonar y emigran hacia los linfáticos para salir por ellos del pulmón.

CELULAS DE LANGERHANS.- Diseminadas por toda la epidermis, pero localizadas primordialmente en el estrato espinoso. Estas células se pueden encontrar también la dermis lo mismo que en los epitelios escamosos estratificados de la cavidad oral, el esófago y la vagina. Sin embargo, abundan en la epidermis, llegando a estar 800 por mm<sup>2</sup>.

El aspecto único más característico de la célula de Langerhans es el constituido por los gránulos de Birbeck limitados por membrana y prolongaciones delgadas y largas que salen desde el cuerpo celular hacia los espacios intercelulares entre los queratinocitos.

Hoy en día se sabe que provienen de la médula ósea. Aunque son capaces de entrar en mitosis, esta restringida en ellas esta actividad; por tanto, la

restituyen continuamente células precursoras que dejan la sangre para emigrar hacia la epidermis y diferenciarse en células de Langerhans.

Tienen receptores de superficie celular para Fc y C3, y fagocitan y desintegran a los antígenos extraños.

Estas células emigran hacia los ganglios linfáticos de la vecindad, en los cuales presentan epítopes de los antígenos extraños sometidos a procesamiento a los linfocitos T; por tanto, son células presentadores de antígenos.<sup>3,4</sup>

#### **4.4.4 MASTOCITOS**

Son células fijas del tejido conectivo, con un diámetro de 20 a 30 micras, son ovoides con un núcleo esférico céntrico. Generan gránulos que poseen heparina, histamina, proteasas neutras, arilsulfatasa, factor quimiotáctico de los eosinófilos (ECF) y de los neutrófilos (NCF) y leucotrienos.

Se localizan en todo el tejido conectivo del cuerpo; en el tejido conectivo digestivo poseen condroitinsulfato en vez de heparina y se denominan **mastocitos mucosos**.

Inician la reacción inflamatoria conocida como reacción de hipersensibilidad inmediata (reacción anafiláctica) del sistema inmunológico, propiciada por antígenos como el veneno de abeja, polen y **fármacos**.

1. Cuando un antígeno se presenta en el cuerpo por primera vez, este desencadena la formación de anticuerpos IgE, que se fijan a los receptores Fc del plasmalema de los mastocitos, que quedan sensibilizados.
2. En una segunda exposición del antígeno, los receptores en la IgE del mastocito lo fijan y crea un enlace cruzado de los anticuerpos IgE y agregación de los receptores fijos a la membrana, que promueven la descarga de mediadores primarios por la activación de la adenilatociclasa (enzima que convierte al ATP en AMP) y secundarios.
3. Los mediadores primarios producen el aumento del AMP que activa la descarga de Ca<sup>++</sup> que induce al mastocito para liberar sus gránulos que contienen sustancias ya mencionadas.

4. Por otro lado los enlaces cruzados de la IgE activa a la fosfolipasa A2, que interactúa con los lípidos de la membrana para formar ácido araquidónico.

5. el ácido araquidónico se convierte en leucotrienos C4 y D4 y prostaglandina D2

Estos dos mediadores inician la reacción inflamatoria, activan al sistema de defensa del organismo al atraer a los leucocitos hacia el sitio de inflamación, y modula la respuesta.

En la respuesta inflamatoria la histamina produce vasodilatación y aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos, broncoespasmo e incrementa la producción de moco en las vías aéreas.

Se fugan componentes del complemento desde los vasos sanguíneos, y los segmentan proteasas neutras para la formación de agentes adicionales de la inflamación.

El ECF atrae a los eosinófilos al sitio inflamado; lo que hace que estos fagociten al complejo Ag-Ab, destruyan a los parásitos y limiten la reacción inflamatoria.

El NCF atrae a los neutrófilos al sitio inflamado; estas células fagocitas y matan a los microorganismos si los encuentran.

Los leucotrienos C4 y D4 como ya se mencionó actúan de forma similar que la histamina, pero estos son mucho más potentes en sus efectos vasoactivos.

La prostaglandina D2 produce broncoespasmo y aumenta la secreción de moco por la mucosa bronquial.

La reacción inflamatoria típica es leve y específica en el sitio. Sin embargo, las personas hiperreactivas pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad inmediata generales y graves.<sup>3,4</sup>

#### **4.5 INMUNÓGENOS Y ANTÍGENOS**

Un inmunógeno es una estructura extraña que puede desencadenar una reacción inmunológica en un huésped; mientras que el antígeno es la

molécula que puede reaccionar con un anticuerpo, independientemente de su capacidad para desencadenar una reacción inmunológica.

La región del antígeno que reacciona con el anticuerpo se denomina **epítotope**, o determinante antigénico. Cada epítotope es una porción pequeña de la molécula del antígeno que consiste en residuos no ácidos o azúcares hidrofílicos. Antígenos grandes como las bacterias, cuentan con varios epítotoses, cada uno capaz de fijarse en anticuerpos diferentes.<sup>9</sup>

#### **4.6 SISTEMA DE COMPLEMENTO**

El complemento es un mecanismo defensivo innato. Es un sistema de proteínas conectadas a nivel funcional que interactúan entre sí de forma muy controlada para proporcionar muchas de las funciones efectoras de la inmunidad humoral y de la inflamación. Puede activarse de tres maneras : 1) por la presencia de complejos Ag-Ac (vía clásica). 2) por la presencia de superficies activadoras (microorganismos) y otras sustancias (vía alternativa).

La primera comprende la unión de la C1 al complejo Ag-Ac. La C1 posee tres subunidades (q, r y s) la C1q contiene el sitio de unión para la molécula de Ab que provoca el desprendimiento de "r" y "s" causando su activación; la C1 activa (C1-esterasa) actúa sobre la C4 y provoca su división en dos fragmentos .

La C2 se une a C4b y se combinan con C1 lo que provoca la aparición de dos fragmentos de C2 (a y b). La fracción C2a forma un complejo con C4b (C3-convertasa) y la dividen en dos (a y b). El fragmento C3b se combina con C4b2a y se transforman en una enzima denominada convertasa de C5; esta molécula trimolecular rompe C5 y forman C5a que se libera a la fase líquida y C5b que se fija a la membrana para crear un punto de unión para los componentes terminales del sistema (C6, C7, C8 y C9). Esto conduce a la formación de una estructura de poros liposoluble llamada Complejo de Ataque a la Membrana (CAM) que produce la lisis osmótica de la célula.

La vía alterna inicia desde C3, utilizando dos proteínas que no participan en la vía clásica que son el factor B de properdina (proactivador de C3), y el factor D de properdina (convertasa de proactivador de C3). Este complejo rompe C3; la fracción C3b se une al factor B y D se adhieren a una superficie activadora y crean una enzima (convertasa de C5 de la vía alternativa) capaz de dividir a C5, los demás componentes se activan de la misma forma antes mencionada en la vía clásica.

Los productos más importantes que resultan de la activación del complemento son: 1) Opsoninas : C3b y C4b (opsonizan los antígenos y solubilizan los complejos inmunes). 2) Anafilotoxinas : C3a y C5a (tienen funciones quimiotácticas, activan a los fagocitos, inducen la degranulación de basófilos y células cebadas y producen contracción del músculo liso).3)Quimiotaxis: C5a,C5,C6,C7. 4)Citolisis de C5 a C9. 5)Actividad semejante a cininas por el fragmento C2. 5)Neutralización de virus por las proteínas C1 y C4.<sup>4,5</sup>

## **5. CAPÍTULO II**

### **ALERGIA Y REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS**

La alergia es lo contrario a la inmunidad. Esta evoluciona en los animales como protección contra múltiples toxinas e infecciones por parásitos virales, bacterianos, micóticos, protozoarios y metozoarios. Estos mecanismos que disponen tan eficazmente de invasores extraños lo hacen al costo de causar inflamación que a veces lesiona los tejidos circundantes del huésped. En ocasiones, antígenos inocuos despiertan estas mismas defensas inmunitarias; el resultado es sólo una lesión tisular. El antígeno es inocuo por sí mismo. Este proceso inflamatorio se llama alergia. Así, se produce alergia cuando se generan lesiones como resultado del inicio de reacciones celulares y humorales de inmunidad por un antígeno. En muchos casos individuales de enfermedades alérgicas no puede identificarse antígeno alguno; a pesar de investigaciones diligentes. En estos casos, es probable que la cadena de reacciones bioquímicas que participan en la inmunidad es activada a una etapa lejana de reacciones antígeno-anticuerpo. La complejidad de la inmunidad con innumerables interacciones celulares y humorales que incluyen amplificación por retroalimentación múltiple y asas de inhibición proporciona una vasta oportunidad para la iniciación bioquímica de inflamación alérgica sin la necesidad de un antígeno. Aunque, varios fármacos causan reacciones alérgicas por sus efectos farmacológicos más que actuando como haptenos que fijan anticuerpos. Los ataques de asma provocados por la ingesta de aspirina y la anafilaxia posterior a las inyecciones de medios de contraste radiográficos son ejemplos de esto.

La Toxicología, anteriormente conocida de una manera simplista como "la ciencia de los venenos", hoy en día se define a la Toxicología como la rama de la farmacología que se ocupa de los efectos producidos por los agentes químicos y físicos en todos los sistemas vivos. Desde el punto de vista del

área biomédica, la Toxicología se encarga principalmente del estudio de los efectos adversos que ocurren en humanos como resultado de la exposición a fármacos y otros químicos. Estos efectos adversos pueden ocurrir de muchas maneras diferentes, con un rango que se extiende desde la muerte inmediata hasta cambios sutiles que incluso pueden pasar desapercibidos.

La frecuencia de tales efectos es hoy mayor que nunca. Desde mediados de los años cuarenta la práctica médica cambió radicalmente, con la introducción del uso de tal número de fármacos donde reportes conservadores sugieren la existencia de más de 10.000 entidades químico-farmacéuticas con fines terapéuticos. Esta tendencia, producida después de la II Guerra Mundial, se conoce como la *Explosión Farmacológica*, y, a pesar de haber permitido grandes avances en el tratamiento de enfermedades antes mortales o incapacitantes, también se ha acompañado de incidentes graves.

Desde entonces, la preocupación por la seguridad de los medicamentos ha contribuido al desarrollo de métodos adecuados para determinar sus beneficios y riesgos potenciales, con evaluación de la llamada relación riesgo-beneficio.<sup>3,4,5</sup>

## **5.1 REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS**

La definición de Reacción Adversa Medicamentosa (RAM) según la Organización Mundial de la Salud es “cualquier efecto nocivo, no deseado, no intencional de un medicamento, que se presenta cuando la misma se utiliza a dosis empleadas en humanos con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos”.

Esta definición excluye los fallos terapéuticos, la intoxicación intencional o accidental y el abuso de fármacos; además, esta definición tampoco incluye aquellos efectos nocivos derivados de errores en la administración de medicamentos o del no-cumplimiento de la terapia farmacológica.

Recientemente, se ha acuñado el término de Evento Adverso Medicamentoso (EAM), que sería “cualquier daño resultante de la administración de un fármaco”; la definición de este concepto, a diferencia de la mostrada para RAM, sí incluiría aquellos efectos adversos derivados de los errores de administración.<sup>6</sup>

## 5.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RAM

Se acepta que muchas Reacciones Adversas Medicamentosas pueden no ser nunca diagnosticadas como tales; adicionalmente, una gran parte de ellas, especialmente, las de menor gravedad, tienden a no ser reportadas. Por estas razones, el verdadero impacto que tienen las RAM está subestimado.

Dependiendo del tipo de estudio y de la población que se investiga, la incidencia de las RAM oscila entre 1 y 30 %. Se estima que pueden ser responsables de 2 - 3 % de las consultas generales, 3 - 7% de las hospitalizaciones y 0,3% de las muertes hospitalarias.

Como causa de muerte general, las RAM podrían ocupar incluso el sexto lugar, sólo superadas por las cardiopatías, las neoplasias, los accidentes cerebrovasculares, las enfermedades respiratorias y los accidentes de tránsito.

Tomando en consideración que alrededor de 10 - 20% de los pacientes hospitalizados puede presentar al menos una RAM, se puede deducir que la letalidad general de las RAM en esta población es de 1,5-3 %.

## 5.3 CLASIFICACIÓN DE LAS RAM

Aunque hay una fuerte tendencia en la actualidad para reevaluarla, la clasificación más utilizada aún es la que fuera propuesta por Rawlins y Thompson en 1991.

Se basaron fundamentalmente en dos aspectos: las posibilidad de predicción de las RAM y su relación con la dosis administrada. Así, encontraron que las

RAM podían ser agrupadas en dos tipos, que se denominaron A y B. Es de destacar que esta clasificación discrepa algo de la definición de la OMS, incluyendo ciertos efectos adversos, como la sobredosis, que no se catalogarían como RAM, sino como EAM.

A continuación, se detallan las características de cada uno de los tipos:

**Tipo A (Augmented):** Efectos “aumentados” o exagerados de un fármaco. Son reacciones relacionadas con la acción farmacológica de la droga y por lo tanto tienen una relativamente alta incidencia (comprenden alrededor de un 80% de todas las RAM). El hecho de que se relacionen con la farmacología “habitual” hace que tengan implicaciones de manera directa con la dosis empleada; además, por la misma razón, son bastante predecibles y por tanto asociadas generalmente a baja mortalidad.

Entre las reacciones de este Tipo se encuentran:

1. Sobredosis o “Toxicidad”: la RAM se relaciona con la acción terapéutica primaria en el blanco primario de su acción: por ejemplo, la hemorragia que puede ocurrir en pacientes que usan anticoagulantes o bradicardia por beta-bloqueantes.
2. Efecto colateral: la RAM se relaciona con la acción terapéutica primaria en un sitio diferente del blanco primario de acción: por ejemplo, la hemorragia digestiva que puede producirse con el uso de aspirina.
3. Efecto secundario: la RAM se relaciona con una acción farmacológica diferente de la acción terapéutica primaria del fármaco: por ejemplo, la sequedad de mucosas que pueden producir los antidepresivos tricíclicos.
4. Interacción por medicamentos: Se denomina interacción farmacológica a la modificación del efecto de un fármaco por otro fármaco administrado antes, durante o después del primero. Las razones para que se modifique el efecto de un medicamento por la presencia de otro pueden ser de tipo farmacocinética o farmacodinámico; si los medicamentos “interaccionan” al estar presentes ambas en un mismo preparado, se tendrá

una interacción farmacéutica. Aparte de interacciones fármaco-fármaco, también puede haber interacciones fármaco-enfermedad o fármaco-alimentos. Un ejemplo puede ser el de la inducción enzimática producida por fármacos como el fenobarbital: todo medicamento metabolizado hepáticamente que se administre de manera concomitante tendrá una menor vida media y, por ende, menor efecto. No todas las interacciones son indeseables, pudiendo muchas de ellas ser incluso útiles.

Reacciones de Tipo B (Bizarres): Son reacciones no relacionadas con la acción farmacológica del medicamento, que aparecen solamente en ciertos individuos susceptibles. Toda vez que las razones de tal susceptibilidad son múltiples, las mismas generalmente son muy difíciles de predecir, con excepción de algunos casos de agregación familiar. Son comparativamente raras, por no guardar relación con la acción farmacológica de los medicamentos, generalmente tienen una limitada dependencia respecto a la dosis. Dada su poca frecuencia, estas reacciones pueden no llegar a ser descubiertas en los estudios iniciales relacionados con un fármaco (por llevarse a cabo en un número limitado de individuos), siendo comunes que se descubran sólo después de que el fármaco ya se ha comercializado.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

1. Intolerancia: se refiere a la presencia de un umbral particularmente bajo de reacción ante un fármaco determinado, que puede tener una base genética o representar simplemente el extremo de la distribución poblacional de efectos en una curva dosis-respuesta (curva cuantil). Un ejemplo de este tipo de RAM es la aparición de tinnitus con el uso de aspirina.
2. Reacción Idiosincrática: reacciones no características que no pueden ser explicada en términos de la farmacología conocida del medicamento: El efecto farmacológico es *cualitativamente* diferente. Se excluyen los casos mediados inmunológicamente. Estos fenómenos tienen generalmente una base genética, como ocurre en el déficit genético de la enzima glucosa-6-

fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos, lo que conlleva a que el uso de antioxidantes pueda ocasionar anemia en estos pacientes (el metabolismo alterado de la glucosa modifica los niveles de glutatión reducido en los eritrocitos).

3. **Hipersensibilidad o Alergia:** reacciones de origen inmunológico (“inmunoalérgicas”), como por ejemplo, la anafilaxia que puede ocurrir con el uso de penicilina. Aunque en cierto grado, se puede presentar con otras RAM de tipo B, la hipersensibilidad se asocia particularmente al fenómeno de “sensibilidad cruzada”, en otras palabras, esta RAM podría presentarse no solo ante el fármaco original sino ante otras relacionadas químicamente. Abarcan cuatro mecanismos fundamentales:

Tipo I: Reacciones alérgicas inmediatas o de Hipersensibilidad, mediadas por IgE.

Los síntomas pueden aparecer inmediatamente después de la administración parenteral del fármaco o seis horas más tarde de su administración oral. El tratamiento con penicilina es la causa más frecuente de anafilaxia inducida por fármacos; pero también se incluyen la mayoría de los antibióticos; productos biológicos, como sueros de origen animal, sueros antilinfocíticos, hormonas, vacunas entre otros.

Tipo II: Reacciones alérgicas dependientes de complemento y células efectoras (citotóxicas).

Son el resultado de la unión de un fármaco a una superficie celular, seguida de una reacción citotóxica mediada por un anticuerpo específico dirigido contra el fármaco antígeno o el componente de la membrana celular alterado por el fármaco. Los complejos inmunes también pueden ser absorbidos a la superficie celular, lo que origina una respuesta similar citotóxica mediada por complemento. En un mismo episodio, suelen afectarse únicamente uno o dos constituyentes sanguíneos. Ejemplo: la anemia hemolítica inmune puede ser

resultado de un tratamiento con penicilina, quinidina, quinina, dipirona, ácido aminosalicílico, cefalosporinas y fenacetina.

Tipo III: Reacciones por Inmunocomplejos Antígeno-Anticuerpo/Complemento.

Los inmunocomplejos solubles son los principales responsables de la enfermedad del suero. Estos complejos se componen de un fármaco antígeno y su anticuerpo específico en proporción variable, junto con componentes del complemento. Clínicamente, la reacción se caracteriza por fiebre y erupción cutánea que puede ser púrpura palpable y/o urticaria. Dos o tres semanas después de iniciado el tratamiento con el fármaco agresor, puede aparecer linfadenopatía y artralgia. El síndrome empieza a ceder cuando el fármaco patogénico o su metabolito se elimina completamente del organismo. En realidad la "Enfermedad del Suero" es una forma de vasculitis en la cual los inmunocomplejos circulantes se depositan en las paredes de los vasos sanguíneos y activan el sistema del complemento. La liberación de histamina mediada por IgE es, la responsable de la urticaria. La liberación de mediadores inducidos por IgE también puede facilitar el depósito de complejos solubles en las superficies de las membranas endoteliales o basales.

Tipo IV: Alergia mediada por células (retardada). estas reacciones se manifiestan principalmente como dermatitis de contacto durante la administración de fármacos como la Neomicina (conservador usado en los medicamentos tópicos). Ciertas reacciones mixtas que afecta al pulmón, como los síndromes asociados con la administración de nitrofurantoína, penicilina e hidantoínas pueden pertenecer, al menos parcialmente, a esta categoría.

4. **Pseudoalergia (no inmunológica):** Las reacciones pseudoalérgicas a fármacos son aquellas RAM que simulan una reacción alérgica pero que no se producen por un mecanismo inmunitario. Por ejemplo, ciertos relajantes

musculares usados en la anestesia general pueden inducir la liberación no-inmunológica de histamina desde los basófilos y mastocitos, por lo que se pueden producir manifestaciones clínicas que son poco distinguibles de aquellas realmente alérgicas. Muchas veces el diagnóstico final depende de la determinación de los niveles de Inmunoglobulina E, que obviamente están aumentados sólo en las reacciones de tipo verdaderamente anafiláctico.

La clasificación original de Rawlins y Thompson no toma en cuenta a algunos efectos adversos claramente relacionados con el uso de fármacos; por esa razón, se ha propuesto la adición de tres grupos adicionales:

Reacciones de Tipo C (Continuous): o continuas; relacionadas con el uso prolongado de un fármaco. Entre estas, se pueden clasificar la dependencia a ansiolíticos o la nefropatía por analgésicos. Estas reacciones son generalmente bastante predecibles.

Reacciones de Tipo D (Delayed): o retardadas; se refiere a efectos nocivos que, aunque pueden comenzar a desarrollarse desde el inicio de la terapia, sólo se ponen de manifiesto a muy largo plazo. Entre estas reacciones se incluyen la teratogénesis y la carcinogénesis. Estas reacciones son mucho más raras en la actualidad que hace unas pocas décadas, toda vez que los ensayos clínicos de los nuevos fármacos incluyen estudios muy completos de mutagénesis y carcinogénesis; no obstante, toda vez que estos estudios no se realizan sino en animales de experimentación, estos efectos no pueden ser descartados por completo en los seres humanos y por esa razón generalmente se prefiere limitar al máximo el uso de fármacos en el embarazo.

Reacciones de Tipo E (End of use): o relacionadas al cese de uso; generalmente se manifiestan como “rebote” o reaparición, usualmente magnificada, de una manifestación clínica que había sido atenuada o abolida por el tratamiento farmacológico; estas reacciones se relacionan comúnmente con el ajuste “fisiológico” del organismo a la administración del

fármaco; un ejemplo de este tipo de reacciones puede verse en el tratamiento de la insuficiencia adrenal con esteroides: esta administración puede causar (por retroalimentación negativa) mayor supresión adrenal, por lo que el cese brusco de la terapia se asocia frecuentemente a un cuadro clínico más grave que el original. También se incluye en este tipo de reacciones algunos casos de aparición de síntomas que no existían antes del inicio de la terapia; como por ejemplo la presentación de convulsiones “de rebote” al cesar bruscamente el tratamiento de pacientes no-epilépticos con carbamazepina; en este caso, el tratamiento con este anticonvulsivante hace disminuir “de manera refleja” el umbral convulsivo normal del paciente.<sup>7</sup>

#### **5.4 MANEJO GENERAL DE LAS RAM**

La clave para reconocer una RAM es el continuo reconocimiento de su posibilidad de presentación. Prácticamente cualquier manifestación de enfermedad debe incluir entre sus diagnósticos diferenciales el de RAM. Así pues, el enfoque diagnóstico de las RAM está dado fundamentalmente por el sentido común, al igual que el enfoque terapéutico. Aparte del tratamiento específico de las manifestaciones que se presenten, el manejo de las RAM generalmente depende del tipo:

Tipo A: con frecuencia el ajuste de dosis puede eliminar o atenuar la RAM (de hecho, este alivio al cambiar la dosis puede confirmar el diagnóstico), aunque en algunos casos puede requerirse el retiro del fármaco.

Tipo B: por su poca dependencia con la dosis, en la mayor parte de los casos de RAM de este tipo se debe retirar por completo el fármaco causante.

De una manera general, el buen uso del arsenal farmacológico disponible implica que la indicación de cualquier fármaco debe hacerse sólo cuando sea absolutamente necesaria. Cada medicamento tiene un perfil de efectos adversos y aunque algunos de ellos pueden incluso amenazar la vida, no siempre pueden ser evitados; a pesar de eso, la morbilidad y la mortalidad

asociada con las RAM pueden limitarse, siempre que los clínicos mantengan un hábito de educación continua acerca de los fármacos.<sup>8</sup>

Una vez ya clasificadas las reacciones adversas a fármacos y localizado las alergias y explicado términos relacionados con el tema de este segundo capítulo, me enfocaré en explicar más detalladamente las alergias por fármacos y la anafilaxia.

## **5.5 BASES INMUNOQUÍMICAS DE LA ALERGIA A FÁRMACOS**

La mayoría de los fármacos son moléculas orgánicas pequeñas con peso molecular inferior a 1000 daltons conociéndolos como Haptenos (Un *hapteno* es un compuesto orgánico de bajo peso molecular, cuya unión con una proteína forma un complejo antigénico que estimula respuesta del sistema inmunitario). Suele ser necesario que el medicamento o, más comúnmente, el metabolito reactivo, se combine con proteínas plasmáticas o tisulares para formar un complejo fármaco-proteína o metabolito-proteína convirtiéndose en un antígeno (Los antígenos que originan preferentemente la producción de IgE se denominan *alergenos* y casi siempre son proteínas. ) completo responsable de la estimulación de la respuesta inmune. La capacidad de sensibilización de un fármaco depende de su facilidad para combinarse o reaccionar irreversiblemente con las proteínas tisulares. El complejo fármaco-proteína o metabolito-proteína debe tener múltiples lugares de combinación antigénica para estimular una respuesta inmune específica y para suscitar una reacción alérgica.<sup>4</sup>

La interacción de un fármaco con una proteína tisular puede originar anticuerpos o células T dirigidas contra diversos determinantes que se encuentran en cuatro tipos diferentes de conjugación del fármaco y la proteína plasmática. 1) Los anticuerpos específicos se dirigen contra la molécula nativa es decir el fármaco sin biotransformación unido a la proteína plasmática. 2) Los anticuerpos se dirigen contra el producto de hidrólisis o

biotransformación del fármaco unido a la proteína. 3) Los anticuerpos se dirigen contra el nuevo determinante, formado por la activación del fármaco o su metabolito y la proteína. 4) La conjugación del fármaco o sus metabolitos, ocasionan un cambio de conformación en la proteína tisular, que entonces se reconoce como ajena por el sistema inmunitario.

La exposición primaria produce que los individuos potencialmente alérgicos presentan un período de latencia antes de desarrollar la reacción de hipersensibilidad. Durante este período, que comprende de 10 a 20 días. Después de la reexposición al fármaco, el período de latencia antes de que tenga lugar la reacción puede ser corto.

Las reacciones por hipersensibilidad a fármacos pueden iniciarse en los líquidos corporales o en las superficies celulares por varios mecanismos. Los complejos polivalentes fármaco-proteína o metabolito-proteína pueden enlazar dos moléculas de IgE contiguas en la superficie del mastocito y activar la liberación de mediadores. Los complejos inmunes ligados a la membrana pueden iniciar la lisis celular con la ayuda del complemento. Ciertos antígenos fármaco-proteína ligan IgG o IgM en los líquidos corporales y activan el sistema del complemento. Otros conjugados fármaco-proteína reaccionan directamente con los receptores de superficie de las células inmunes y estimulan reacciones de hipersensibilidad celular. Dado que ciertos fármacos causan tipos característicos de reacciones de hipersensibilidad, la naturaleza de la respuesta adversa y la afección orgánica producida son, con frecuencia, claves para deducir la identidad del fármaco agresor.<sup>3,4,8</sup>

## **5.6 OTROS FACTORES EN LA ALERGENICIDAD A FÁRMACOS**

Algunos fármacos generan una respuesta inmunitaria humoral, mientras que otros inducen una respuesta inmunitaria mediada por células T. Los factores que dirigen el tipo de respuesta inmunitaria generada por un fármaco dado son desconocidos, pero probablemente incluyen: 1) naturaleza química de

éste, es de considerar que los anestésicos locales del tipo éster conllevan a mayor cantidad de reacciones adversas que los del tipo amina. 2) vía de presentación (ingestión, inyección o aplicación en la piel). El sitio de presentación del fármaco influye de manera notable en la propiedad de éste para inducir una reacción inmunitaria adversa, así como en el tipo de reacción. En general, los fármacos tienen mayor posibilidad de inducir reacción inmunitaria cuando se aplican por vía parenteral (subcutánea, muscular o intravenosa), que cuando se administran por vía oral, como en el caso de la penicilina que por vía parenteral estimula la producción de IgE o IgG contra la penicilina o sus derivados, pero la vía tópica se asocia con una alta incidencia de sensibilidad y 3) conformación genética del individuo como podría haber el caso en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida donde las reacciones alérgicas a fármacos son mucho mayores que en la población en general.<sup>6,7,8</sup>

## **5.7 GRADO DE EXPOSICIÓN AL FÁRMACO**

Es más probable que aparezca sensibilización cuanto mayor sea la dosis y más prolongada sea su administración.

Existen cuatro factores que intensifican el efecto farmacológico deseado que van desde: 1) La concentración anormalmente elevada del fármaco en el sitio receptor (una reducción en el volumen de distribución, en la velocidad del metabolismo o de excreción del fármaco, puede producir concentraciones más altas de lo esperado en el sitio receptor, que provoca el aumento del efecto farmacológico). 2) alteraciones en la curva dosis-respuesta por incremento en la sensibilidad del receptor, que puede producir mayores efectos del medicamento a las mismas concentraciones. 3) la forma de la curva dosis-respuesta también determina la aparición de reacciones adversas a los fármacos. Los medicamentos que tienen una curva dosis-respuesta muy "inclinada" tienen mayores posibilidades de producir toxicidad relacionada con la dosis, debido a que un pequeño incremento en la dosis necesaria produce un cambio importante en el efecto farmacológico. El

incremento en la dosis de medicamentos cuya cinética no es lineal, como la fenitoína, puede producir un incremento proporcional mayor en sangre y ocasionar toxicidad. 4) La administración simultánea de fármacos puede afectar la farmacocinética o farmacodinámica de los medicamentos. La farmacocinética puede afectarse por alteraciones de la biodisponibilidad, fijación a proteínas, o velocidad de metabolismo o excreción. La farmacodinamia puede modificarse por competencia por los sitios receptores, que obstaculiza la llegada del medicamento a su sitios de acción, o por antagonismo o adición de los efectos farmacológicos.

La toxicidad no relacionada con la principal actividad farmacológica del medicamento, que es debida ha la unión covalente del fármaco o su(s) metabolito(s), a macromoléculas tisulares. Es más frecuente que la unión covalente se lleve a cabo después de la activación metabólica que los convierte en metabolitos químicamente reactivos. Esta activación metabólica por lo general se lleva a cabo en el sistema de la oxidasa microsómica con funciones mixtas, sistema enzimático del hígado, que se encarga del metabolismo de diversos fármacos. Durante el metabolismo del fármaco por estas vías, pueden producirse algunos metabolitos reactivos que se fijan en forma covalente a las proteínas tisulares y producen daño local. Debido a la naturaleza altamente reactiva de estos metabolitos, la fijación covalente por lo general se lleva a cabo cerca del sitio de producción, como en el hígado. Ejemplo de esto es la necrosis hepática producida por sobredosis de acetaminofén que es resultado de la fijación covalente de los metabolitos electrofilicos reactivos a macromoléculas hepáticas. Normalmente estos metabolitos reactivos se detoxifican por combinación con el glutatión hepático, y cuando éste se agota, el metabolito se fija a las macromoléculas hepáticas y produce lesiones. Esta necrosis hepática puede evitarse al administrar N-acetilcisteína, que reduce la unión de los metabolitos electrofilicos con las proteínas hepáticas.<sup>6,7,8</sup>

## 5.8 MANIFESTACIONES CLINICAS DE REACCIONES MEDICAMENTOSAS

**ERUPCIONES CUTÁNEAS:** son las de mayor frecuencia en la clínica. Las manifestaciones cutáneas pueden incluir prurito, urticaria y angioedema; erupciones maculopapulares, morbiliformes o eritematosas; eritema multiforme; eccesa; eritema nudoso; reacciones de fotosensibilidad; eritema fijo pigmentario, erupciones vesiculoampollosas y dermatitis exfoliativa.

**SÍNDROMES FEBRILES MUCOCUTÁNEOS:** Comprenden el síndrome de Stevens-Johnson (erupción, usualmente eritema multiforme [aunque a veces otros tipos de erupciones], que afecta además a una o más membranas mucosas) y el síndrome de Lyell o necrosis epidérmica tóxica (ampollas y descamación epiteliales). Los pródromos de los síndromes febriles mucocutáneos son similares a los de una enfermedad infecciosa y su aparición suele ser impredecible. Los fármacos que se asocian con frecuencia a síndromes febriles mucocutáneos son penicilina, fenitoína, fenobarbital y sulfonamida. El mecanismo de producción de estas reacciones no está claro ni el mecanismo inmunitario. Se ha demostrado que la reexposición accidental al medicamento que se relaciona con la aparición del síndrome febril mucocutáneo provocará la misma respuesta. No es aconsejable la desensibilización de los pacientes que presentan estas reacciones.

**FIEBRES MEDICAMENTOSAS:** La fiebre puede presentarse como una manifestación aislada de una reacción adversa o asociada con dermatitis, reacciones por inmunocomplejos, vasculítis o áreas focales de necrosis en órganos internos. Se cree que la fiebre también se produce por reacciones que movilizan pirógenos endógenos de los leucocitos neutrófilos. La fiebre suele iniciarse entre el séptimo y el décimo día de tratamiento medicamentoso; la suspensión del fármaco consigue la remisión. Los medicamentos que por lo general causan fiebre medicamentosa son todos

los antibióticos, ácido para aminosalicílico, quinidina, barbitúricos, fenitoína, atropina y transfusiones de hemoderivados.

**REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD HEPÁTICA:** Existen algunos fármacos que producen cambios colestáticos o hepatocelulares. Se cree que aparece una sensibilización de alguno de los componentes del tejido hepático durante el tratamiento de ácido para aminosalicílico, sulfonamidas y fenotiacida. La hepatitis por aspirina que aparece en los enfermos con artritis reumatoide juvenil probablemente se deba a una reacción tóxica al medicamento. Incluso en dosis terapéuticas el salicilato en la sangre puede presentar alteraciones de las enzimas hepáticas.

**REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD RENAL:** La penicilina G o la meticilina a grandes dosis pueden inducir nefritis intersticial, fiebre, erupción, eosinofilia y elevación de los niveles de anticuerpos IgE.

**LINFADENOPATIAS:** La linfadenopatía generalizada se ha descrito en pacientes sometidos a tratamientos a largo plazo con fenitoína, sulfonamida y penicilina. Esta reacción puede confundirse con un linfoma maligno o con el SIDA.

**RINITIS ALÉRGICA:** Inflamación de la mucosa nasal que padece más de la cuarta parte de la población y produce estornudos, picor, obstrucción, secreción nasal acuosa y más espesa y en ocasiones falta de olfato (anosmia). Puede ser persistente con síntomas diarios (perenne) o estacional. Es la enfermedad alérgica más frecuente del mundo. A pesar de no ser una enfermedad grave, puede alterar la calidad de vida y contribuir a elevar los costos de la asistencia sanitaria, siendo el impacto económico muy importante. Causa: alergenos respiratorios, medicamentos (AINE o analgésicos). La rinitis alérgica puede ser:

- perenne: causada por ácaros, hongos, epitelios de animales.
- estacional: causada por pólenes.
- aperiódica: causada por hongos, epitelios de animales, profesional.

**Complicaciones:** sinusitis, pólipos, obstrucción trompa de Eustaquio, otitis, asma (el 20-40% de los pacientes con rinitis sufren de asma).

**SINUSITIS:** Inflamación de la mucosa de los senos paranasales de la cara (maxilares, frontales, esfenoidales, y etmoidales). Suele ser una complicación frecuente de las rinitis, tanto alérgica como no alérgica. La inflamación y la mucosidad pueden llegar a ocupar los senos y pueden llegar a producir supuración por sobreinfección bacteriana o viral. Complicaciones y causa: las mismas que la rinitis (ácaros, pólenes, hongos, epitelios de animales).

**CONJUNTIVITIS ALÉRGICA:** Inflamación de la conjuntiva, generalmente bilateral, que cursa con picor, lagrimeo, rojez, fotofobia. Causas de la conjuntivitis alérgica: alergenos respiratorios. Se acompaña frecuentemente de rinitis.

**POLINOSIS:** Destaca por la reacción alérgica del árbol respiratorio (conjuntivas, nariz y bronquios) frente a los pólenes de plantas, en nuestro medio principalmente gramíneas (opáceas o hierba común), parietaria (urticáceas) y olivo (oleáceas), entre otros, sobre todo en primavera y verano. Los síntomas pueden ser:

Conjuntivitis

Rinitis (estornudos en salvas, picor, etc.), sinusitis.

Asma:

Otros: urticaria, etc. <sup>6,7,8</sup>

**DERMATITIS ATÓPICA:** Se conoce también como neurodermitis atópica o eczema constitucional. Es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel de causa poco conocida y que se acompaña frecuentemente de manifestaciones respiratorias (**triada:** dermatitis atópica - rinitis - asma). Tiene una carga hereditaria familiar importante (80%) y afecta al por lo menos 10% de la población infantil, siendo la curación espontánea del 50% en la pubertad.

**Causas:** trofoalergenos (alimentos), neuromoalergenos (ácaros, etc), contactantes, alteraciones inmunológicas, etc.

Síntomas: prurito (picor), rash, pápulas, liquenificación (sequedad, escamas), de localización característica (flexuras).<sup>9</sup>

**TRIADA ALÉRGICA:** Conjunto de 3 enfermedades atópicas (alérgicas):

**dermatitis atópica - rinitis** (a veces con sinusitis) - **asma**, que suele iniciar habitualmente durante la infancia, guardando los tres una muy estrecha relación en su sintomatología, por sus exacerbaciones simultáneas o contrarias.<sup>6,7,8</sup>

**DERMATITIS DE CONTACTO:** se llama en su forma aguda, mientras que en su forma crónica se denomina eczema de contacto. Puede cursar además en forma clínica de dishidrosis. Es la enfermedad dermatológica más frecuente, ya que lo padece hasta un 10% de la población. Es la inflamación de la piel producida por el contacto con sustancias alergizantes o irritativas, a veces con ayuda de la luz, generalmente solar, pudiendo producir reacciones fototóxicas o fotoalérgicas. Es una reacción tardía (celular o tipo IV). Predomina entre las mujeres (níquel sobre todo), mientras que en los hombres es más frecuente el cromo o perfumes. Causa: contactantes: níquel, cromo, perfume, cobalto, cemento, productos de peluquería, cosméticos, gomas, grupo para, resinas, bálsamo del Perú, medicamentos, plantas, maderas y un largo etc. La alergia al caucho se debe a los ingredientes y es diferente a la alergia al látex (tipo I o inmediato).

El diagnóstico es realizado por el médico alergólogo, después de una historia clínica exhaustiva y con diferentes pruebas alergológicas, entre las que destacan las epicutáneas (parches). A parte de un tratamiento dermatológico que suele ser generalmente sintomático, el único tratamiento causal suele ser la evitación total de contacto con la sustancia responsable.

**URTICARIA:** Se define por la aparición de habones de cualquier tamaño y configuración en cualquier lugar de la piel que consisten en inflamaciones edematosas de las capas superficiales de la piel, discretamente sobreelevadas y que se acompañan de picor. Suele ser de resolución rápida en la urticaria aguda, mientras que en la forma crónica puede perdurar unas

6 semanas o más (meses y hasta años). Se debe a la liberación de mediadores químicos del organismo, entre los que destaca la histamina.

**Tipos de urticaria:**

Urticaria aguda (intermitente)

Urticaria crónica idiopática (intermitente)

Urticarias alérgicas: por alimentos, medicamentos

Urticaria inducida por fármacos: AINE, fármacos liberadores de histamina

Urticarias físicas: rascado (dermografismo), presión, frío, calor, agua, sol, ejercicio, vibraciones, etc.

Urticaria de contacto

**Causas:** Las causas y desencadenantes pueden ser numerosas y múltiples y siempre es el Médico Alergólogo quien es el más indicado para realizar el diagnóstico, resolver las dudas y sobre todo indicar el tratamiento oportuno.<sup>9</sup>

**ANGIOEDEMA:** Consiste en una inflamación edematosa similar a la urticaria, pero de las capas profundas de la piel. El picor es menos frecuente, aunque puede cursar con urticaria. Afecta a cualquier parte del cuerpo, siendo más frecuente en: párpados, labios y lengua (edema de Quincke). Es importante un tratamiento de urgencia y después de mantenimiento, previo diagnóstico realizado por un Médico Alergólogo. Causas: las mismas de la urticaria.

El **angioedema heredofamiliar** se debe a un déficit del sistema de complemento (inhibidor C1). Representa solamente el 1% de todos los angioedemas, pero su diagnóstico es de suma importancia, ya que el edema laríngeo puede ser de desenlace fatal y la afectación intestinal desencadena cuadros importantes de dolores intestinales.<sup>6,8</sup>

**ASMA:** Es una enfermedad caracterizada por un aumento en la reacción de la tráquea y bronquios a diversos estímulos, manifestada por el estrechamiento generalizado de las vías respiratorias que cambia en intensidad ya sea espontáneamente o como resultado del tratamiento, el diagnóstico fisiológico de asma se requieren dos mediciones de la

obstrucción de las vías respiratorias, una antes y otra después del tratamiento con un broncodilatador o glucocorticoides.

Desde el punto de vista inmunológico, el asma es un ejemplo de reacción alérgica anafiláctica mediada por inmunoglobulina E a antígenos del aire, aunque en muchos pacientes no pueden identificarse alérgenos, y los sujetos cuyos ataques frecuentemente son provocados por un antígeno también tienen ataques como respuesta a la provocación de estímulos no alérgicos.

La causa del asma es desconocida. Ni siquiera es claro si es una enfermedad con una causa o un síntoma complejo con muchas causas separadas. Existe un riesgo familiar que condiciona al asma. El síntoma complejo de la rinitis alérgica, asma alérgica y dermatitis eccematosa se ha denominado "Atopia". El control genético sobre varios procesos probablemente es responsable del agrupamiento familiar. Estos procesos incluyen el nivel de IgE en el suero, los genes de la respuesta inmunitaria y la variabilidad de la irritabilidad de las vías respiratorias.

En la actualidad, es mejor considerar al asma como una enfermedad con tres componentes: 1) estímulos que provocan episodios; 2) la reacción de las vías respiratorias a estos estímulos, y 3) vías que unen al estímulo con la reacción.<sup>10</sup>

**ANAFILAXIA:** Es en 1902 cuando Portier y Richet describen por primera vez en el terreno experimental el cuadro clínico del perro Neptuno el cual muere tras la administración de veneno de medusa mediterránea, describiendo el fenómeno que nombran anafilaxia, que significa sin protección.

La anafilaxia es un síndrome clínico caracterizado por una respuesta local o sistémica inmediata a varios estímulos. Después de la exposición a estos factores desencadenantes, la respuesta puede ocurrir en minutos u horas manifestándose en un amplio espectro de signos y síntomas que van desde una respuesta leve en piel, hasta una grave afección cardiorrespiratoria la cual puede producir la muerte.

La incidencia y prevalencia de las reacciones anafilácticas es desconocida; se estima en 0.4 por millón al año en Estados Unidos de Norteamérica (EUA), siendo los medicamentos la causa más frecuentemente reportada, siguiendo la picadura de himenópteros y los alimentos. Así mismo los betalactámicos, en especial la penicilina, ocasionan una respuesta anafiláctica en 10 a 50 por 100,000 inyecciones aplicadas, es decir 0.01% de los individuos tratados con penicilina reaccionan de manera adversa.

Los factores predisponentes permanecen sin aclararse, no existiendo asociación con la edad, sexo, raza o localización geográfica. No obstante, es más frecuente en aquellos individuos con una reacción previa a algún antimicrobiano y en ocasiones, las respuestas alérgicas a algunos fármacos o productos biológicos, ocurren más a menudo en pacientes con inmunodeficiencias; tal es el caso de la deficiencia de IgA, cuando se administran elementos que la con tengan presentando una respuesta contra ella. Es importante hacer mención que los sujetos alérgicos no tienen mayor riesgo de presentarla; sin embargo, la respuesta es más exagerada.

Fisiopatología: Pertenece al tipo I o anafiláctica de Gell y Coombs (mediada por IgE), iniciando segundos o minutos después de la exposición a un antígeno, aunque también hay respuestas tardías bifásicas y prolongadas.

La forma clásica es cuando un individuo es sensibilizado previamente y de nuevo tiene contacto con el mismo antígeno que interactúa con la IgE, que se encuentra en la superficie de las células cebadas y basófilos, con lo cual desencadena la activación celular (activación de serinoproteasa, aumento de las concentraciones de monofosfato de adenosina y calcio), y liberación de mediadores preformados como histamina, serotonina, triptasa, heparina, factores proinflamatorios (quimiotácticos) y neoformados como factor activador de plaquetas (PAF), neuro-péptidos, leucotrienos C, D y E, responsables de los fenómenos vasculares inmediatos e inflamatorios subsecuentes.

Los mediadores que causan daño tisular no sólo son liberados por el mastocito y basófilo, también existen otros factores liberadores de histamina producidos por diferentes células inflamatorias como neutrófilos, monocitos y macrófagos, lo cual da como consecuencia una amplificación de la respuesta sistémica.

Los mediadores químicos producen vasodilatación, broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular y secreciones, acumulación de células inflamatorias y daño epitelial en el órgano blanco (piel, aparato gastrointestinal, respiratorio, etc.) manifestando diversos cuadros clínicos.

La mayoría de las sustancias antigénicas que producen anafilaxia son proteínas, aunque también los polisacáridos pueden estar involucrados. Generalmente, los requisitos para que un antígeno sea capaz de desencadenar una respuesta inmunitaria por sí solo, es que sea completo o bien, como los haptenos, que están unidos a proteínas. Los medicamentos generalmente funcionan como haptenos, ya que una vez unidos a una proteína interactúan con IgE específica, que está sobre las células sensibilizadas (mastocitos, basófilos, etc.), provocando así el fenómeno anafiláctico; como ya se había explicado.

La penicilina es la causa más frecuente de anafilaxia. Aunque las reacciones alérgicas pueden ocurrir después de utilizar cualquier vía de administración, la parenteral es la que más induce situaciones graves.

Se ha determinado que aquellos pacientes que tuvieron anteriormente una reacción a la penicilina tendrán un riesgo seis veces mayor de presentar otra reacción alérgica en una subsecuente utilización, comparada con aquellos que no tienen historia de eventos adversos con este fármaco.

En aquellos pacientes que sea indispensable su administración sin alternativas de otro manejo y tengan historia de alergia a la penicilina, se recomienda realizar antes pruebas de hipersensibilidad inmediata específicas (pruebas cutáneas), por el método de escarificación para determinar indirectamente la presencia de anticuerpos IgE específicos antes de asumir

que el paciente no podrá tolerarla. Sin embargo, éstas identifican sólo reacciones por IgE específica y no pueden predecir respuesta por otros mecanismos, pues cerca de 80% de los pacientes con historia de alergia a la penicilina no tienen IgE específica detectable por pruebas cutáneas, con lo cual se hace necesario conocer detalladamente las manifestaciones clínicas precisas del evento adverso, para valorar riesgo-beneficio, si no es posible realizar las pruebas cutáneas o hay historia de reacciones graves, se puede detectar IgE específica libre en sangre por radioinmunoensayo (RAST) o por la técnica inmunoenzimática (ELISA); sin embargo, se tiene la desventaja de que es poco sensible, además de que no existen sustratos químicos estandarizados de todos los determinantes antigénicos.

Las pruebas cutáneas deben por lo menos tener un intervalo entre el evento adverso y su ejecución de más de dos semanas. No es recomendable hacerlas en aquellos pacientes que tuvieron una reacción anafiláctica grave, o cuando las manifestaciones fueron en piel con: dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica.

En el metabolismo de la penicilina, el determinante mayor está representado por el grupo peniciloico que equivale a 95% de la penicilina base y la bencilpenicilina que es degradada metabólicamente para formar otros determinantes antigénicos (menores) como el bencilpeniciloato y bencilpeniloato, responsables de la mayoría de las reacciones anafilácticas. De acuerdo a la estandarización de los reactivos (determinante mayor y menor), se ha estimado incluso que de ser negativa la prueba cutánea 90 a 97% predecirá que el paciente tolera la penicilina. Este método no es inocuo y puede desencadenar reacciones graves, por lo cual debe ser ejecutado por un especialista en una sala de urgencias con equipo de resucitación.

Las reacciones cruzadas de penicilina con otros betalactámicos deben ser consideradas sobre todo para los grupos como: cefalosporinas, carbapen (imipenem), astreonam, etc.

Las cefalosporinas y las penicilinas tienen en común un anillo betalactámico en su estructura química, por lo que es posible la reactividad cruzada. Sin embargo, el riesgo de reacciones a cefalosporinas en alérgicos a penicilina parece ser menor. Describiendo que ocurren más con las de primera generación que con las de segunda y tercera.

Cuando un paciente con historia de alergia a la penicilina necesita indispensablemente una cefalosporina, la prueba cutánea específica para penicilina puede ser segura para determinar ausencia de IgE específica. Sin embargo, si fueran negativas estas pruebas, el paciente tendrá el mismo riesgo que la población normal a una reacción anafiláctica a cefalosporinas.

En conclusión cuando se tenga por historia clínica un evento de anafilaxia por penicilina, cefalosporina o cualquier otro fármaco, es preferible una terapia alternativa y sólo en aquellos casos donde no es posible esto, se hará desensibilización específica, que también implica riesgos potenciales (historia y prueba cutánea positivas, tienen más del 50% de riesgo), además de que se tiene que repetir el procedimiento de desensibilización cada vez que se aplique el tratamiento.

Otras causas de anafilaxia han sido reportadas por el uso de inmunoterapia como tratamiento de las enfermedades alérgicas. Afortunadamente el riesgo de reacciones sistémicas graves después de su administración es muy bajo, al igual que por la realización de pruebas cutáneas. Aunque existen factores de riesgo para estos procedimientos diagnósticos y terapéuticos como son : a) asma inestable esteroide-dependiente, b) alto nivel de reactividad inmediata en piel, c) historia previa de reacciones sistémicas a inmunoterapia con alérgenos, d) inicio de una nueva concentración de inmunoterapia, e) síntomas de asma antes de aplicar la inmunoterapia, f) tratamiento concomitante con betabloqueadores o inhibidores de la renina angiotensina (antihipertensivos).

Manifestaciones clínicas: La gravedad y el tiempo de presentación son variables, siendo las reacciones cutáneas como urticaria y prurito (79%) las

más frecuentes y menos intensas, mientras que el paro cardiorrespiratorio es el más grave. La mayoría de las reacciones ocurren dentro de los 30 a 60 minutos de la exposición al alérgico y en un pequeño porcentaje se presenta tardíamente luego de una hora o más. Así, se describen tres patrones distintos de presentación, unifásico, bifásico y persistente. En 52% de los casos es unifásica, de inicio rápido e intenso, desapareciendo en corto tiempo; la bifásica se presenta en 20% donde hay un intervalo asintomático de una a nueve horas posteriores a un inicio súbito, por último el persistente corresponde a 28% en los cuales hay continuidad de los síntomas más allá de 24 horas. La gravedad es proporcional al tiempo de la presentación (más grave en menor tiempo) dependiendo de la sensibilidad del sujeto, vía de administración, cantidad y del tipo de antígeno.

Las reacciones sistémicas incluyen afección cutánea como prurito, enrojecimiento, eritema, urticaria y en casos graves angioedema de las membranas mucosas de los ojos, nariz y boca; el edema de labios o de otras estructuras de las vías respiratorias que pueden producir trastornos de la deglución y respiración como el edema laríngeo o de epiglotis. En las vías respiratorias inferiores se puede alterar aún más la respiración debido a la presencia de broncoespasmo, manifestado por opresión torácica, respiración superficial y sibilancias. Además de dichas manifestaciones, el colapso cardiovascular constituye el aspecto más grave de la anafilaxia. El mareo, síncope, crisis convulsivas, confusión y pérdida de la conciencia pueden ocurrir por la disminución del flujo sanguíneo cerebral; a nivel gastrointestinal hay náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal. El choque anafiláctico es la entidad clínica que pone en peligro la vida, la cual ha de reconocerse de inmediato por la premura que requiere su manejo; básicamente se manifiesta por aparición súbita de rubicundez, diaforesis, taquicardia, hipotensión, alteraciones de la conciencia e insuficiencia respiratoria.

Diagnóstico El diagnóstico de anafilaxia es sencillo cuando las manifestaciones clínicas se presentan inmediatamente después de la

exposición del individuo al alérgeno, no requiriendo apoyo de laboratorio o gabinete para sustentarlo; sin embargo, cuando el paciente no ha desarrollado los síntomas característicos y hay duda, se deben considerar otros trastornos para hacer el diagnóstico diferencial, como todas las causas de dificultad respiratoria, colapso cardiovascular y pérdida de la conciencia.

Quizás el síndrome similar más común es la reacción vasovagal. Esta se presenta cuando el sujeto es sometido a una inyección intramuscular o a otro procedimiento doloroso. El paciente se encuentra pálido y refiere náuseas antes del síncope, acompañado de diaforesis profusa, pulso lento, pero la presión arterial es normal. Los síntomas disminuyen casi de inmediato al colocar al sujeto en decúbito dorsal y elevar sus piernas; la ausencia de ruborización, urticaria, prurito, angioedema, broncoespasmo, anomalías respiratorias y taquicardia deben sugerir este diagnóstico. La hiperventilación por sí sola también puede producir la falta de respiración y el colapso sin evidencia de signos y síntomas, excepto sensación de prurito peribucal o periférico; la presión arterial y pulso son normales. Así mismo se debe pensar en otras entidades como: embolia pulmonar, arritmias, infarto al miocardio, crisis convulsivas, aspiración de cuerpo extraño, hemorragia oculta, etc.

Tratamiento La reacción anafiláctica constituye una urgencia médica y requiere de atención rápida y adecuada.

La epinefrina es el medicamento de elección en todos los casos, en dosis adecuada es rápidamente eficaz para prevenir o eliminar las complicaciones cardiopulmonares, este medicamento relaja el músculo liso bronquial y mantiene la presión arterial gracias a su actividad alfa-1, beta-1 y beta-2. La alfa aumenta la presión arterial y revierte la vasodilatación periférica y la hipotensión, la consiguiente vasoconstricción disminuye el edema; el efecto beta produce broncodilatación y aumento del cronotropismo e inotropismo. Usualmente se aplica una dosis de 0.3 a 0.4 mL de epinefrina acuosa (1:1000) por vía subcutánea en el adulto y en el niño 0.01 mL por kg a un

máximo de 0.3 mL en tres ocasiones con intervalo de 20 minutos de ser necesario.

En el caso de que exista hipotensión o hipovolemia por extravasación de líquidos se proporcionan expansores del plasma (albúmina, solución salina); si la hipotensión es refractaria al tratamiento de restitución del volumen se indicarán aminas vasopresoras, como: dopamina (de 2 a 25 m/kg/min) para mantener la presión sistólica adecuada.

Aunado a esto se incluye la utilización de antihistamínicos, de preferencia los de primera generación como: difenhidramina, clorfeniramina, hidroxicina, etc.

Los corticoides pueden ser útiles para el tratamiento de las manifestaciones tardías, pero no ayudan en los primeros estadios; se recomiendan de 1 a 2 mg/kg cada seis horas de metilprednisolona hasta que el sujeto se encuentre estable. Si hay broncoespasmo se emplea un agonista beta-2 nebulizado como el salbutamol a 150 mg/kg/dosis repitiéndose en caso necesario cada 15 minutos hasta por tres ocasiones, puede acompañarse de aminofilina a 5 mg/kg/dosis cada seis horas en solución glucosada al 5%, en un tiempo de 30 minutos o bien con bomba de infusión a 1 mg/kg/hora.

La epinefrina racémica nebulizada (0.5 mL en 2.5 mL de solución isotónica), es útil en los casos de edema laríngeo, si es necesario se procederá a la intubación.

Para la prevención se recomienda historia clínica completa y detallada, reconocimiento del agente desencadenante, educación del paciente, administración de medicamentos por vía oral si esto es posible, desensibilizar cuando sea imprescindible y se justifique su uso.<sup>11</sup>

## **6. CAPÍTULO III**

### **PACIENTES QUE PRESENTARON UNA REACCIÓN ADVERSA MEDICAMENTOSA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI**

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN:** El constante incremento de la farmacopea y la falta de un control en el uso de medicamentos por parte de las personas y aun teniéndolos, ha favorecido la producción de episodios cada vez más comunes de Reacciones Adversas Medicamentosas. Siendo en la actualidad un punto de interés en el ámbito científico por esclarecer, para controlarlo.

#### **OBJETIVOS:**

- **OBJETIVO GENERAL:** Obtener un panorama de los tipos mas comunes de Reacciones Adversas Medicamentosas en un población como la del área de alergia e inmunología en el Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda" del Centro Medico Nacional Siglo XXI en un periodo comprendido de Enero 2000 a Enero de 2005.
- **OBJETIVO ESPECIFICO:** Identificar el porcentaje de casos y causas con Reacciones Anafilactoides por Medicamentos en el Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda" del Centro Medico Nacional Siglo XXI en un periodo comprendido de Enero 2000 a Enero de 2005.

**MÉTODO:** Este es un estudio restrospectivo, donde se analizaron las Reacciones Adversas Mediamentosas en 526 pacientes que se presentaron en área de Alergia e Inmunidad del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI, tomando mayor énfasis en conocer el porcentaje de casos de Reacciones Anafilactoides en un periodo de Enero de 2000 a Enero de 2005 ; siendo clasificados como T384 en las hojas de control en el

servicio de Archivo de este hospital. Se tomaron en cuenta todos los expedientes que fueron clasificados como T384, sin discriminar edad, sexo, estado socioeconómico y estado sistémico; se excluyeron del estudio aquellos expedientes que no fueron clasificados como T384. Se procede a clasificar las reacciones por tipo, signos o síntomas y el medicamento que lo provocó.

## 6.1 REACCIONES ANAFILACTOIDES

Las reacciones anafilactoides son reacciones sistémicas inmediatas que se parecen a la anafilaxia pero no están mediadas por IgE. Desde el punto de vista clínico son similares a la anafilaxia, pero no están mediadas por interacciones entre antígenos y anticuerpos. Pueden presentarse reacciones adversas en la primera exposición a una sustancia. No se necesita que haya sensibilización. Generalmente las reacciones dependen de una exposición sistémica, con frecuencia en cantidades mayores a las que se necesitan para producir anafilaxia. Las pruebas cutáneas que se usan para detectar reacciones alérgicas mediadas por IgE no sirven para predecir las reacciones anafilactoides.<sup>12</sup> A continuación se presenta en la tabla 1 comparativa entre reacción anafiláctica y anafilactoide.

	<b>Reacciones anafilácticas</b>	<b>Reacciones anafilactoides</b>
¿Se requiere que haya sensibilización?	Sí	No
¿Puede ocurrir una reacción en la primera exposición?	No	Sí
¿Qué tanta exposición se necesita para causar una reacción?	Muy poca	Generalmente más que para la anafilaxia
¿Se puede predecir la reacción con pruebas cutáneas para alergias?	Sí	No

## 6.2 POSIBLES CAUSAS DE LAS REACCIONES ANAFILACTOIDES

Medicamentos (por ejemplo, inhibidores de la ECA (IECA), narcóticos, anestésicos, antiinflamatorios no esteroideos). Componentes sanguíneos o líquidos biológicos (por ejemplo, gammaglobulina). Material para pruebas diagnósticas (por ejemplo, medios de contraste radiológico). Picaduras de insectos. Ejercicio. Las reacciones anafilactoides también pueden presentarse sin que haya causas definidas (por ejemplo, pueden ser idiopáticas).

El evento anafilactoide es el resultado de la activación de varias vías de inflamación no inmunológicas.

Uno de los más comunes mecanismos de producción de reacciones anafilactoides involucran la descarga directa de mediadores de mastocitos y basófilos. Esto ocurre en reacciones anafilactoides por medicamentos y agentes biológicos.

La Aspirina y los AINES probablemente producen alguna reacción anafilactoide por una vía aberrante del metabolismo del ácido araquidónico. Sin embargo, algunas reacciones para estos agentes pueden favorecer la desgranulación de mastocitos por acción cruzada de estos medicamentos como ocurre con el Diclofenaco que es derivado del ácido fenilacético que interacciona sobre todo con los derivados del ácido propiónico y los salicilatos, esto es debido a la participación de los derivados acético. Todos los AINES inhiben la síntesis de prostaglandinas en, al menos, un punto de la síntesis de endoperóxidos, la enzima prostaglandin-sintetasa (PGS). Existen dos isoformas de la enzima PGS: la forma constitutiva o PGS-1 y la PGS-2 o forma inducida. Los AINES inhiben la producción de la PGE2 que provoca que no se puede controlar a la enzima 5-lipoxigenasa (5-LO, síntesis de leucotrienos partir del ácido araquidónico) y la descarga de histamina por los mastocitos y basófilos Sin embargo, diversas evidencias sugieren que la sobreproducción de leucotrienos sulfidopeptídicos (Cys-LT) es esencial en

todo este proceso y posiblemente está causada por la inhibición de la actividad de las diferentes isoformas de la PGS. En esta hipótesis, el balance entre la broncoconstricción y la broncodilatación por los metabolitos del ácido araquidónico es muy distorsionada por la inhibición de la COX-1 inducida por los AINES.<sup>1314</sup>

Otra causa es cuando el complemento es activado por complejos Ag-Ab o agregados moleculares. Este tipo de reacciones anafilactoides han sido reportadas después de la administración de Protamina, Dextran, Albumina, y debido a transfusiones o gammaglobulina aplicadas a pacientes con deficiencia de IgA.

En reacciones anafilactoides citotóxicas los antígenos son fijados a la célula, así las reacciones ocurren durante transfusiones incompatibles, cuando hay Ab fijados al complemento para formar elementos sanguíneos, así como glóbulos rojos, blancos y plaquetas.

La activación del complemento es considerado como el principal aspecto en la producción de estos eventos. Finalmente, muchos agentes, así como medios de contraste y anestésicos producen reacciones anafilactoides por activación de múltiples vías inflamatorias entre las más estudiadas está la de activación directa del complemento y del sistema de calicreína-quinina.

El complemento se puede activar directamente por la deficiencia del Factor I del complemento que es el inhibidor de la vía alterna por impedir la fragmentación o activación de C3, y ocasiona que los pacientes con esta deficiencia padezcan de activación espontánea y continua del complemento favoreciendo una reacción anafilactoide:

La vía calicreína-quinina está mediada por la secreción de quininogenasa por los mastocitos y de calicreína de los basófilos por medio de la triptasa (además tiene agentes quimiotácticos que atraen a los eosinófilos y otras células que tienen la capacidad de prolongar e intensificar la reacción inflamatoria) que activan el sistema de complemento.<sup>12</sup>

Otro aporte en el estudio de las reacciones anafilactoides es el descubrimiento de que el CMH II o HLAII posee un alelo conocido como HLA-DR 11 encontrado en el cromosoma 6p, este alelo tiene la capacidad de inducir una respuesta específica por IgE, pero se cree que en las reacciones anafilactoides también participa; dado que en más del 60% de los pacientes que padecieron un evento anafilactoide estuvo presente.<sup>15</sup>

### **6.3 DIAGNÓSTICO DE LAS REACCIONES ANAFILACTOIDES**

Historia clínica: Los antecedentes de una exposición reciente a un antígeno o a una sustancia en particular son importantes recursos para el diagnóstico. Es necesario concentrarse en los posibles agentes causales con los que el paciente haya tenido contacto inmediatamente antes del episodio clínico. Obtener información de las personas presentes en el momento de aparición de la reacción (por ejemplo, familiares, personal médico). Tener en cuenta los antecedentes de: Asma, Cardiopatía, Uso de broncodilatadores - adrenérgicos.<sup>12</sup>

### **6.4 SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LAS REACCIONES ANAFILÁCTICAS O ANAFILACTOIDES.**

Sensación de que algo malo va a suceder. Calor o rubefacción generalizados. Hormigueo o prurito en: Palmas de manos o plantas de pies, labios y genitales; axilas, cuero cabelludo. El paciente se queja de: Síntomas cardiovasculares: Mareo, debilidad, síncope, palpitaciones, arritmias. Síntomas de las vías respiratorias altas: Congestión nasal, rinorrea. Estornudos, estridor, disfonía, dificultad para deglutir, sentir un nudo en la garganta, sibilancias o disnea. Obstrucción de las vías respiratorias bajas: Tos, sibilancias. Síntomas gastrointestinales: Meteorismo, náuseas, vómito, cólicos. Síntomas cutáneos: Urticaria, angioedema, rubefacción.

El comienzo y la evolución de la reacción son variables.

Los signos y síntomas generalmente comienzan segundos o minutos después de la exposición al agente causal, pero pueden aparecer hasta 2 horas después. La reacción puede ser:

Unifásica: Los signos y síntomas aparecen rápido, pudiendo ser el evento más fuerte pero es único.

Bifásica: Los signos y síntomas aparecen inicialmente. Luego desaparecen durante varias horas y vuelven a presentarse.

Prolongada: Los signos y síntomas persisten durante varias horas a pesar del tratamiento.

Los signos y síntomas de las reacciones anafilactoides potencialmente mortales son: disnea, edema laríngeo, hipotensión, arritmias cardíacas choque cardiovascular. El edema laríngeo y el choque cardiovascular son los más preocupantes.<sup>12</sup>

## **6.5 CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES ANAFILACTOIDES EN LA PACIENTE EMBARAZADA**

Tanto la madre como el feto corren peligro. En pacientes con un evento anafilactoide pueden haber contracciones uterinas que se asemejen a un trabajo de parto prematuro o a un aborto espontáneo. Sin embargo, ni el aborto espontáneo ni el parto prematuro son complicaciones frecuentes de la anafilaxia. Esto es producido por los receptores H1 de la histamina que producen ligera contracción uterina y los receptores H2 solo producen relajación del miometrio. La adrenalina sigue siendo el tratamiento de elección para la paciente embarazada que sufre una reacción anafilactoide, pero en la actualidad en teoría podría utilizarse mejor la vasopresina, puesto que los receptores adrenérgicos se pueden saturar y dejar de tener sus efectos vasoconstrictores y broncodilatadores por tanto puede ser un factor que favorezca la etapa bifásica, sin embargo; la vasopresina tiene los mismos efectos que la adrenalina, pero estos son más potentes y tiene la

capacidad de activar otros medios como el de la Renina-Angiotensina para mantener sus efectos.<sup>12</sup>

## **6.6 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS REACCIONES ANAFILACTOIDES**

- Reacciones anafilacticas
- Síncope vasovagal
- Síndromes asociados con rubefacción (por ejemplo, carcinoide metastásico)
- Síndromes posprandiales (por ejemplo, escombroidosis)
- Mastocitosis sistémica
- Ataques de pánico
- Síndrome de disfunción de las cuerdas vocales
- Angioedema hereditario
- Angioedema secundario a un medicamento IECA
- Otras causas de choque
- Otros episodios cardiovasculares o respiratorios

## **6.7 REMISIÓN AL ESPECIALISTA**

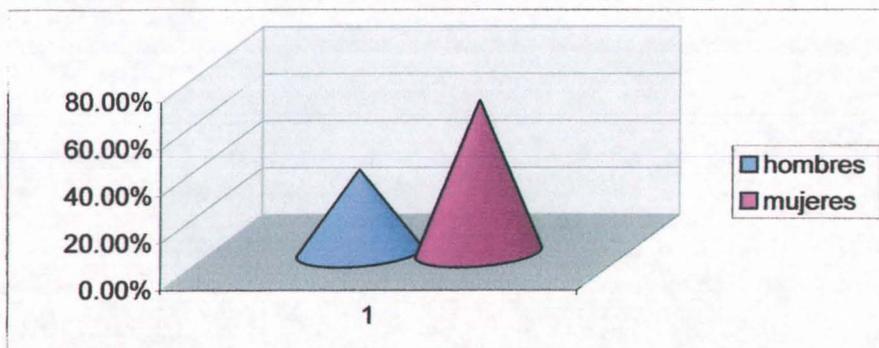
Se recomienda la remisión a un alergólogo o inmunólogo con fines de diagnóstico, interconsulta y posible tratamiento en colaboración para:

Pacientes que presenten episodios recurrentes. Identificar causas que no se hayan podido deducir de la historia clínica. Realizar e interpretar pruebas diagnósticas. Pacientes con sensibilidad a himenópteros, quienes requieran inmunoterapia o información sobre su enfermedad. Intervención farmacológica. Instrucción adicional sobre cómo evitar los alérgenos y sobre el tratamiento.<sup>12</sup>

## **6.8 RESULTADOS DEL ESTUDIO**

Se presentaron 1140 pacientes que se clasificaron como T384 por padecer una RAM del periodo de Enero de 2000 a Enero de 2005 de los cuales fueron 401 hombres y 739 mujeres, de los cuales solo se pudieron revisar

185 expedientes de hombre y 341 expedientes de mujeres teniendo una muestra efectiva de 526 expedientes revisados.

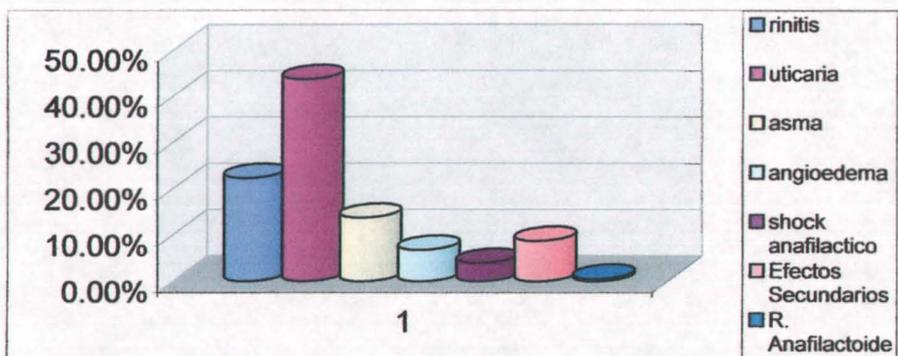


Gráfica 1. se compara el porcentaje de hombres y mujeres que presentaron alguna RAM

Las reacciones que se obtuvieron de este estudio del tipo Alérgico fueron Rinitis Alérgica, Urticaria, Asma, Angioedema y Shock anafiláctico.

Como Efectos Secundarios se presentaron Dolor abdominal, náuseas, vomito, cefalea, hipotensión, fiebre, tos, hipertensión moderada, dolor precordial.

Y reacciones anafilactoides.



Gráfica 2. se presentan los síntomas que se obtuvieron del estudio destacándose que el evento anafilactoide es extremadamente esporádico.

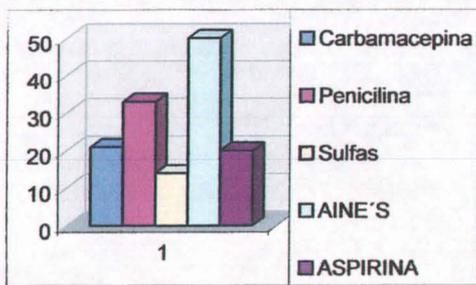


Grafico 3. se observan los medicamentos que provocaron una rinitis alergica

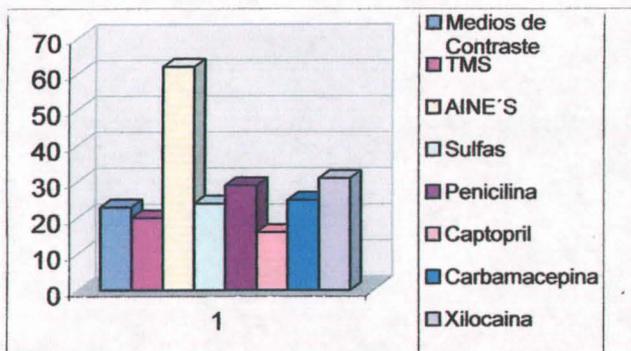


Grafico 4. Medicamentos que provocaron urticaria del tipo inmunológico.

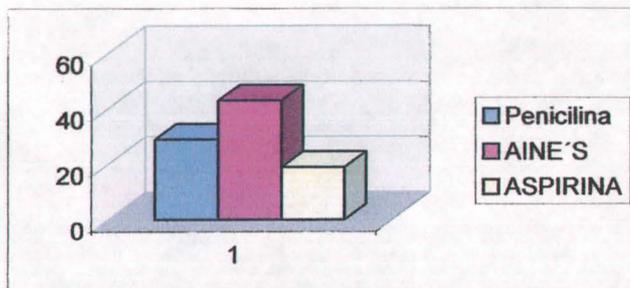


Grafico 5. Medicamentos que provocaron asma del tipo inmunológico.

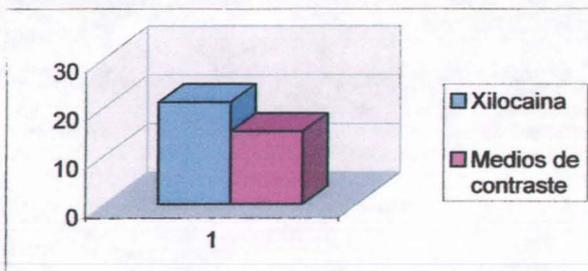


Grafico 6. Fármacos que indujeron un angioedema, presentándose 36 casos

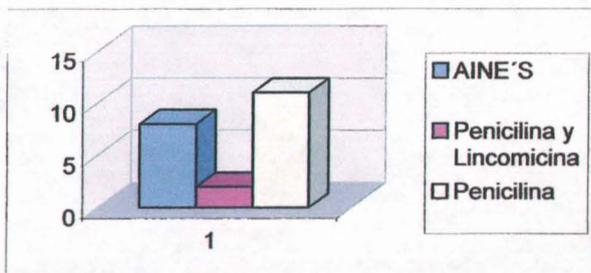


Grafico 7. se presentaron 21 casos de shock anafiláctico, principalmente por antibióticos.

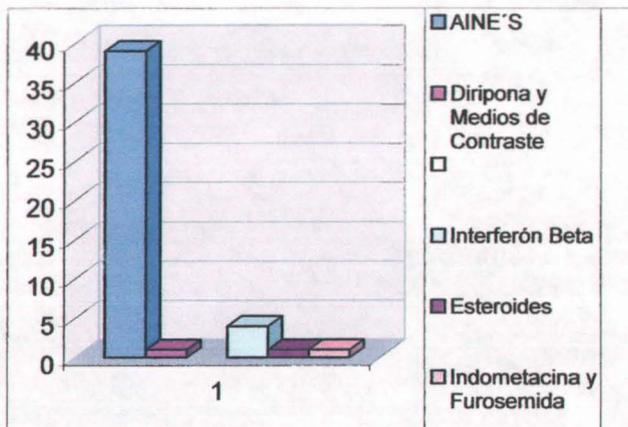


Grafico 8. los AINES provocaron dolor abdominal, náuseas, vomito y cefaleas, la Dipirona y los Medios de contraste causaron dolor abdominal e hipotensión, el Interferón Beta causo dolor abdominal, fiebre, los Esteroides

provocaron tos, y la Indometacina con furosemida por acción cruzada provocaron hipertensión moderada.

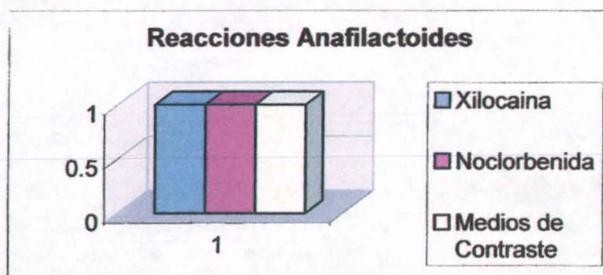


Grafico 9. Aquí cabe mencionar que la R. Anafilactoide por Xilocaina se presentó en el departamento de Maxilofacial al intentar hacer la extracción de órganos dentarios inferiores por problemas de caries, se trató de una paciente del genero femenino de 48 años de edad con antecedentes de Cáncer de Mama que fue controlado por la extirpación del seno izquierdo, un año antes del evento anafilactoide.

Ingresa al departamento de Alergia e Inmunología encontrándose en la historia clínica que tras la extracción de tres órganos dentarios por caries, bajo anestesia local infiltrativa (Xilocaina con Epinefrina), la paciente inicia con Edema de labios y de lengua, hasta ser un Edema importante.

La enfermera reporta: paciente conciente en sus tres esferas neurológicas, con adecuada coloración e hidratación tegumentaria, con signos vitales dentro de lo normal; con presencia de moderada dificultad para la entrada de aire, abdomen blando y depresible, aumento de volumen en la región submandibular, submentoniana, sublingual, región anterior del cuello indurado no hipertermico, con apertura bucal presente, por proyección de piso de boca y lengua. Dx. Probable Edema Angioneurotico por lidocaina.

Plan: 1) ayuno con posición semi fowler estricta, 2) O2 por puntas nasales 3L por minuto, 3) Solución mixta 1000cc para 8hrs, 4) Cefotaxima IV + Clindamicina 600mg IV C/8hrs. 5) Metoclopramida 10mg IV c/8hrs + Ranitidina 50mg IV c/12hrs + Clonixinato de lisina 100mg IV c/8hrs,

6) Laboratorios: BH, Qs, TP, TPT, pruebas de IgE a la Xilocaina y Epinefrina.

7) Tomografía, 8) Se hospitalizó para ser manejado posteriormente.

Estudios: TP: 24/20, TPT 32/30, Hb 14.8 y Hto 45.8. La prueba de IgE negativa.

Tomografía: Se aprecia edema importante de lengua, vía aérea disminuida pero conserva permeabilidad, se considera que se trata de angioedema del tipo anafilactoide sin compromiso clínico de cuello, sin embargo; amerita asegurar vía aérea por lo que se solicita tiempo quirúrgico en quirófano para traqueostomía.

Nota postquirúrgica: Dx pre y postoperatorio: Angioedema. Cirugía programada y realizada: Traqueostomía. Complicaciones: ninguna.

Sangrado: moderado.

Plan postquirúrgico: 1) Evolución, 2) Cuidado de la traqueostomía.

3) Nebulización continua. 4) Rx de tórax control. 5) Vigilar aumento de volumen en cuello.

La paciente estuvo hospitalizada 5 días sin complicaciones dándose de alta.

El tratamiento en una reacción anafilactoide se explicó en el capítulo II junto con la anafilaxia.

Del trabajo de investigación se concluye que:

1. Las R.A.M son eventos de esporádica presencia estadística, siendo que muchos de ellos por no ser de una gran severidad ni siquiera pudiesen ser atendidos en los centros de salud, pero no por ello se descarta la importancia y preocupación.
2. Las Reacciones Anafilactoides son eventos aun más raros apenas el 0.6% de todas las R.A.M, pero son un serio punto de preocupación para el Odontólogo, puesto que; los medicamentos que tienen mayor incidencia de ocasionar estos episodios son los que componen la farmacopea odontológica, es decir; medicamentos que el odontólogo tiene permitido recetar como son los antibióticos, anestésicos y

analgésicos, sin olvidar que un paciente pudiese llegar medicado a la consulta y presentar una reacción anafilactoide inesperada.

## **7.CONCLUSIONES**

De la tesina se concluye que:

1. Las reacciones anafilácticas y las anafilactoides son eventos que se comportan de la misma manera clínicamente, por tanto; su diferencia que radica en el inicio de su fisiopatología, las primeras por ser mediadas por una hiperrespuesta inmunológica y la segunda por otra hiperrespuesta de origen no inmunológico, solo se puede dar un diagnóstico diferencial por pruebas de laboratorio que se hacen, hasta después de haberlas atendido por poner en riesgo la vida del paciente.
2. Actualmente no se han encontrado específicamente las partes del medicamento que desencadenen una reacción anafilactoide, y como actúan en el organismo, pero se poseen varias hipótesis que pueden responder estos dilemas.

## **8.FUENTES DE INFORMACIÓN**

---

<sup>1</sup> Dr. Rubén Darío Martínez Pérez. Departamento de Medicina Experimental. Facultad de Medicina UNAM

<sup>2</sup> Ensayos de inmunología BIOQUÍMICA, Facultad de Medicina, U.N.A.M. Cd. Universitaria, 1987, pp1-34

<sup>3</sup> Guyton A, Folch A, Espinosa R. Tratado de Fisiología Médica, 6ta edición, Edit. Interamericana. México, 1987. pp 93-96

<sup>4</sup> Gartner L, Hiatt J. Histología Texto y Atlas, Edit. McGraw-Hill Interamericana, México D.F 1997, pp 203-206, 242-263.

analgésicos, sin olvidar que un paciente pudiese llegar medicado a la consulta y presentar una reacción anafilactoide inesperada.

## **7.CONCLUSIONES**

De la tesina se concluye que:

1. Las reacciones anafilácticas y las anafilactoides son eventos que se comportan de la misma manera clínicamente, por tanto; su diferencia que radica en el inicio de su fisiopatología, las primeras por ser mediadas por una hiperrespuesta inmunológica y la segunda por otra hiperrespuesta de origen no inmunológico, solo se puede dar un diagnóstico diferencial por pruebas de laboratorio que se hacen, hasta después de haberlas atendido por poner en riesgo la vida del paciente.
2. Actualmente no se han encontrado específicamente las partes del medicamento que desencadenen una reacción anafilactoide, y como actúan en el organismo, pero se poseen varias hipótesis que pueden responder estos dilemas.

## **8.FUENTES DE INFORMACIÓN**

---

<sup>1</sup> Dr. Rubén Darío Martínez Pérez. Departamento de Medicina Experimental. Facultad de Medicina UNAM

<sup>2</sup> Ensayos de inmunología BIOQUÍMICA, Facultad de Medicina, U.N.A.M. Cd. Universitaria, 1987, pp1-34

<sup>3</sup> Guyton A, Folch A, Espinosa R. Tratado de Fisiología Médica, 6ta edición, Edit. Interamericana. México, 1987. pp 93-96

<sup>4</sup> Gartner L, Hiatt J. Histología Texto y Atlas, Edit. McGraw-Hill Interamericana, México D.F 1997, pp 203-206, 242-263.

- 
- <sup>5</sup> Sodeman W. Sodeman T. Abildskov J, Barlogie, B, Bick R, Billings C, Boggs D, Bolt R, Center D, Dreifus L, Watson D, Weinstein L. Fisiopatología Clínica de Sodeman Mecanismos de Producción de los Síntomas, 7ma Edición, Edit. Interamericana. México D.F 1988, pp 117-155, 526-534
- <sup>6</sup> Braunwald E, Esselbacher K, Peterdorf R, Wilson J, Martín J, Martín J, Fauci A. Principios de Medicina Interna, 7ma edición Edit. Interamericana McGraw-Hill, Vol. 1 México D.F 1987. pp434-443,463-468.
- <sup>7</sup> <http://www.elfarmaco.8k.com/apu-ram.htm> del Dr. Carmine Pascuzzo Lima
- <sup>8</sup> Tintinalli J, Krome R, Ruiz E. Medicina de Urgencias, 3era edición, Edit. Interamericana McGraw-Hill. México D.F. 1993. pp1095-1098
- <sup>9</sup> Amado S, Peniche J, Latapi F. Lecciones de Dermatología, 11va edición, Edit Francisco Mendez Cervantes, México D.F. 1989. pp 341-145
- <sup>10</sup> Pérez J. Control Total del Asma, Revista Alergia México, 51 (5) septiembre-octubre 2004:163-165
- <sup>11</sup> Chivato T. Protocolo Terapéutico de la Anafilaxia, Medicine 2001;8(36):1918-1920
- <sup>12</sup> Middleton A, Winkelstein J, Bochner B, Siraganjan R, Lieberman P. Allergy Principles and Practice, 5ta edición, Edit. Mosby 1998, Vol 1pp 58-68,94-102,204-221, Vol 2 pp1079-1089
- <sup>13</sup> Martín E, Gómez A, Hinojosa B, Sáenz B, Florido F, Quiralte J, Estudio Clínico de 32 pacientes con reacciones inducidas por diclofenaco, Alergol Inmunol Clin 2001;16:2002-208
- <sup>14</sup> Berkes E, Anaphylactic and Anaphylactoid Reactions to Aspirin and Other NSAIDs, Clinical Reviews in Allergy and Immunology 2003; 24: 137-148
- <sup>15</sup> Quiralte J, Carrillo T, Torres M, Blanco C, Castillo R, Ortega N, Pérez P, Rodríguez F, Florido F, Sáenz B, Sánchez F. Estudio de los Alelos HLA-DRB1 Y HLA-DQB1 en pacientes con reacciones cutáneas y anafilactoides inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos, Alergol Inmunol Clin, Junio 1998, 13(3): 184-189