



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS
FÁRMACOS UTILIZADOS PARA EL
TRATAMIENTO DEL SHOCK ANAFILÁCTICO**

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

ILAYALI ADAM BUSTAMANTE

DIRECTOR: C.D. RAMÓN RODRÍGUEZ JUÁREZ

MÉXICO D. F.

Vo. Bo.

MAYO 2006

M. 708765



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL SHOCK

ANAFILÁCTICO autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la

UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: ILAYALI AOAM
BUSTAMANTE

FECHA: 6 ABRIL 2006

FIRMA:  1

ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN	1
2. GENERALIDADES DEL SISTEMA INMUNITARIO.....	2
2.1 ANTÍGENOS, HAPTENOS, ALERGENOS.....	2
2.2 CÉLULAS INMUNOCOMPETENTES Y ESTRUCTURA DEL SISTEMA INMUNE.....	3
2.3 LINFOCITOS.....	4
2.3.1 LINFOCITOS B.....	4
2.3.2 LINFOCITOS T.....	8
2.4 CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENOS.....	10
2.4.1 MACRÓFAGOS.....	10
2.4.2 GRANULOCITOS.....	12
2.5 CÉLULAS CITOLÍTICAS NATURALES.....	13
2.6 SISTEMA DEL COMPLEMENTO.....	13
2.6.1 VÍA CLÁSICA.....	14
2.6.2 VÍA ALTERNA.....	15
2.6.3 CASCADA DEL COMPLEMENTO.....	15
3. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD.....	17
3.1 ANAFILAXIA.....	18
3.1.1 FACTORES PREDISONENTES.....	20
3.1.1.1 ANTIBIÓTICOS.....	21
3.1.1.2 ANALGÉSICOS.....	22
3.1.1.3 ANSIOLÍTICOS.....	22
3.1.1.4 ANESTÉSICOS LOCALES.....	22
3.1.1.5 OTROS FÁRMACOS.....	23
3.1.2 PREVENCIÓN.....	24
3.1.2.1 MODIFICACIONES AL TX ODONTOLÓGICO.....	26
3.1.2.2 ALERGIA A OTROS FÁRMACOS DISTINTOS DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES.....	26
3.1.2.3 FÁRMACOS ALTERNATIVOS.....	26
3.1.2.4 SUPUESTA ALERGIA A LOS ANESTÉSICOS LOCALES.....	28
3.1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	28
3.1.4 FISIOPATOLOGÍA.....	31
3.1.4.1 LA CÉLULA BLANCO PRIMARIA: EL MASTOCITO.....	31
3.1.4.2 EL RECEPTOR IgE.....	33
3.1.4.3 HISTAMINA.....	34
3.1.4.4 SUSTANCIA DE REACCIÓN LENTA DE ANAFILAXIA.....	34
3.1.4.5 HEPARINA.....	35
3.1.4.6 FACTOR QUIMIOTÁCTICO EOSINÓFILO DE ANAFILAXIA.....	35

3.1.4.7 FACTOR QUIMIOTÁCTICO NEUTRÓFILO DE ALTO PESO MOLECULAR.....	35
3.1.4.8 FACTOR ACTIVADOR PLAQUETARIO.....	35
3.1.5 SIGNOS Y SÍNTOMAS RESPIRATORIOS.....	36
3.1.6 SIGNOS Y SÍNTOMAS CARDIOVASCULARES.....	36
3.1.7 SIGNOS Y SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES.....	36
3.1.8 URTICARIA, RINITIS CONJUNTIVITIS.....	36
4. TRATAMIENTO DEL SHOCK ANAFILÁCTICO.....	37
4.1 MANEJO DE LA ANAFILAXIA.....	39
5. ADRENALINA.....	40
5.1 ACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	40
5.1.1 APARATO CARDIOVASCULAR.....	40
5.1.2 MÚSCULO LISO.....	41
5.1.3 MÚSCULO ESTRIADO.....	42
5.1.4 EFECTOS METABÓLICOS.....	42
5.1.5 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	42
5.2 ADRENALINA EN EL SHOCK ANAFILÁCTICO.....	42
5.3 VENTAJAS DE LA ADRENALINA.....	43
5.4 DESVENTAJAS DE LA ADRENALINA.....	44
6. ANTIHISTAMÍNICOS.....	45
6.1 ANTAGONISTAS H1.....	46
6.1.1 CLASIFICACIÓN.....	46
6.1.2 ANTIHISTAMÍNICOS H1 CLÁSICOS.....	46
6.1.3 ANTIHISTAMÍNICOS H1 DE SEGUNDA GENERACIÓN.....	47
6.1.4 FARMACOCINÉTICA.....	47
6.1.5 ACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	48
6.1.6 REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES.....	49
6.1.7 INDICACIONES TERAPÉUTICAS.....	49
6.2 ANTAGONISTAS H2.....	50
6.2.1 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.....	50
6.2.2 EFECTOS ADVERSOS.....	51
6.2.3 APLICACIONES TERAPÉUTICAS.....	51
6.3 ANTIHISTAMÍNICOS EN EL SHOCK ANAFILÁCTICO.....	51
6.4 VENTAJAS DE LOS ANTIHISTAMÍNICOS.....	52
6.5 DESVENTAJAS DE LOS ANTIHISTAMÍNICOS.....	53
7. CORTICOSTEROIDES.....	54
7.1 SÍNTESIS Y LIBERACIÓN.....	54
7.1.1 GLUCOCORTICOIDES.....	55
7.1.2 MINERALOCORTICOIDES.....	55
7.2 MECANISMO DE ACCIÓN.....	56
7.3 USO TERAPÉUTICO DE LOS CORTICOSTEROIDES.....	56
7.3.1 CORTICOIDES EXÓGENOS.....	56
7.3.1.1 MECANISMO DE ACCIÓN.....	57
7.3.1.2 INDICACIONES.....	57
7.3.1.3 CONTRAINDICACIONES.....	61
7.3.1.4 VÍA DE ADMINISTRACIÓN.....	61
7.3.1.5 EFECTOS ADVERSOS.....	61

7.4 NOTAS TERAPÉUTICAS SOBRE AGENTES ESTEROIDES ESPECÍFICOS.....	63
7.4.1 HIDROCORTISONA.....	63
7.4.2 PREDNISOLONA.....	63
7.4.3 BETAMETASONA Y DEXAMETASONA.....	64
7.4.4 BECLOMETASONA.....	64
7.5 GLUCOCORTICOIDES EN EL SHOCK ANAFILÁCTICO.....	64
7.6 VENTAJAS DE LOS GLUCOCORTICOIDES.....	66
7.7 DESVENTAJAS DE LOS GLUCOCORTICOIDES.....	66
8. VASOPRESINA.....	67
8.1 SÍNTESIS Y LIBERACIÓN.....	68
8.2 REGULACIÓN OSMÓTICA.....	68
8.3 REGULACIÓN HIPOVOLÉMICA.....	69
8.4 REGULACIÓN HORMONAL.....	69
8.5 REGULACIÓN NO OSMÓTICA.....	70
8.6 METABOLISMO.....	70
8.7 RECEPTORES DE VASOPRESINA.....	70
8.8 EFECTOS SISTÉMICOS.....	71
8.9 VASOPRESINA EN EL ESTADO DE SHOCK.....	72
8.9.1 USO TERAPÉUTICO DE LA VASOPRESINA EN EL ESTADO DE SHOCK.....	73
8.9.2 VASOPRESINA EN PARO CARDIACO.....	75
8.10 VENTAJAS DE LA VASOPRESINA.....	76
8.11 DESVENTAJAS DE LA VASOPRESINA.....	76
9. CONCLUSIONES.....	77
10. BIBLIOGRAFÍA.....	79

Gracias a las únicas personas que toda mi vida han estado conmigo, que a pesar de mis defectos me han ayudado y amado incondicionalmente, que me han dado todo, que siempre han confiado en mí, que son mis mejores amigos porque siempre puedo contar con su ayuda, los amo y sé que siempre estarán para mí:

Mis papás: Jaime y Cele.

Además de mis papás, ustedes también han estado durante toda mi vida a mi lado, me conocen muy bien, y me quieren mucho porque soy la más chica, todos me han ayudado siempre y me siento orgullosa de ustedes. Más que mis hermanos son mis amigos, los amo porque son una parte muy importante de mi vida y me da gusto que seamos unidos:

Mis hermanos: Blanca, Celina, Iliana y Jaime.
Y a todos los anexos también los quiero!

Gracias a la persona que me ha tenido más paciencia durante los últimos dos años y algo, que me ama tal como soy, que me enseña a ser mejor en lo que hago, que me regaña mucho cuando tomo decisiones tontas por mi enojo y que me ayuda a salir adelante cuando no me salen bien las cosas, te amo!

Mi Novio: Juan De Dios A. S.

Gracias a las personas que me han escuchado cuando algo me desquicia, cuando tengo problemas, o simplemente cuando tengo ganas de pasar un buen rato, ustedes están ahí y han estado durante muchos años, han sido mis amigos y sé que aunque deje de verlos porque tenemos caminos diferentes puedo contar con ustedes:

Mis amigos.
Rocío, Kary, Sheila y Ernesto.

Gracias al Dr. Ramón Rodríguez Juárez por ser el director de esta tesina, por enseñarme tantas cosas y por su gran apoyo.

Gracias a la hermosa Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología por brindarme todo lo necesario para mi formación.

Y sobre todo Gracias a Dios por ayudarme a concluir uno de mis sueños.

1. INTRODUCCIÓN

Aunque imprescindible para la supervivencia, el sistema inmunitario es como la proverbial espada de doble filo. Por una parte, los estados de inmunodeficiencia hacen del hombre una presa fácil para las infecciones y, quizás, los tumores; por la otra, un sistema inmunitario hiperactivo puede ser causa de enfermedad, como ocurre en las reacciones alérgicas masivas. En una tercera serie de trastornos, el sistema inmunitario pierde su capacidad normal para diferenciar lo propio de lo extraño, desarrollando reactividad hacia los propios tejidos y células del sujeto.

Dentro de las emergencias de extrema gravedad y de fácil ocurrencia en el consultorio dental se encuentra el shock anafiláctico: una reacción sistémica aguda mediada por IgE (reaginina), a menudo explosiva, que se produce en una persona previamente sensibilizada que recibe el antígeno sensibilizante y que debido a sus manifestaciones cutáneas, cardiovasculares y respiratorias frecuentemente pone en peligro la vida del paciente.

Existen medicamentos, sustancias y materiales utilizados por el Cirujano Dentista que pueden desencadenar reacciones anafilácticas y que su naturaleza sorpresiva exige la inmediata y eficaz acción del profesional; así mismo un amplio conocimiento del soporte vital básico y de las indicaciones y contraindicaciones de los fármacos utilizados para su tratamiento puesto que, contradictoriamente, algunos de estos medicamentos pueden inducir reacciones anafilácticas.

2. GENERALIDADES DEL SISTEMA INMUNITARIO

La respuesta inmune constituye no solamente el principal medio de protección del huésped individual contra los elementos hostiles que se consideran extraños, sino que también es capaz de servir como mediadora de los efectos adversos para el huésped. La respuesta inmunológica específica a un elemento reconocido como no propio se percibe clínicamente en forma de inmunidad o hipersensibilidad, según el efecto sobre el huésped sea beneficioso o perjudicial, y la diferenciación no implica por fuerza un ciclo bioquímico de expresión diferente. ⁽²⁾

La respuesta inmune inespecífica, conocida también como natural o innata, está presente en el individuo de manera natural e incluye barreras anatómicas del organismo como la piel y mucosas, barreras fisiológicas como el bajo pH del estómago, células con capacidad fagocítica y células citolíticas naturales (Natural killer).

La respuesta inmune específica o adquirida se desarrolla sólo frente a la sustancia extraña que indujo su iniciación, y en ella participan prioritariamente los linfocitos y las sustancias liberadas por los mismos, anticuerpos y linfocinas. Todas las sustancias que se comportan como extrañas a un organismo, frente a las cuales éste desarrolla una respuesta inmune específica se conocen como antígenos.

2.1 ANTÍGENOS, HAPTENOS Y ALERGENOS.

Por definición, se llaman alergenios los antígenos que pueden provocar un estado alérgico, es decir, de hipersensibilidad inmediata. No todos los antígenos provocan una hipersensibilidad inmediata y por tanto no todos son alergenios, aun en sujetos alérgicos. Por el contrario, los alergenios son

patógenos en algunos individuos y por completo inofensivos en otros. Por último, algunos antígenos pueden provocar una alergia en el animal pero no en el hombre. ⁽³⁾

La mayoría de los antígenos son proteínas de peso molecular elevado, entre 5000 y 40000. Las sustancias con peso molecular inferior a 5000 no suelen ser alergénicas o antigénicas. Casi todas las proteínas, tienen potencialidad antigénica. Los antígenos exógenos se encuentran en el polvo, los pólenes, los alimentos, los fármacos, los agentes microbianos, los productos químicos y numerosos hemoderivados empleados en la práctica clínica. Las reacciones inmunitarias nocivas para los tejidos pueden aparecer no sólo a consecuencia de los antígenos exógenos, sino también a causa de antígenos intrínsecos del organismo. ⁽¹⁾

Por su parte, un hapteno es una sustancia específica, no proteica, que se puede combinar para formar un complejo hapteno - proteína con una proteína portadora, la albúmina circulante. El hapteno en sí no es antigénico; sin embargo, cuando se une a la proteína portadora puede provocar una respuesta inmune. Los fármacos deben considerarse antígenos en potencia, y solo deben administrarse cuando estén indicados clínicamente. ⁽⁴⁾

2.2 CÉLULAS INMUNOCOMPETENTES Y ESTRUCTURA DEL SISTEMA INMUNE.

La acción del sistema inmune es posible gracias a la participación e interrelación de diferentes poblaciones celulares, conocidas como inmunocompetentes. Estas células son fundamentalmente los linfocitos T, B, y NK, macrófagos y polimorfonucleares.

Las células inmunocompetentes se encuentran distribuidas por toda la economía, pero su concentración es máxima en los ganglios linfáticos y el bazo. En estos tejidos se dan las condiciones óptimas para su estimulación antigénica gracias a que hacia ellos afluyen con facilidad las sustancias extrañas a través de los vasos linfáticos y es posible la interrelación celular, para que se pueda iniciar y desarrollar la respuesta inmune. En el organismo existen dos tejidos especializados en donde se forman y maduran las diferentes células con capacidad inmunocompetente; éstos son, en el adulto, la médula ósea y el timo.

2.3 LINFOCITOS.

Los linfocitos son células de tamaño pequeño, con un núcleo muy voluminoso y provistas de una membrana citoplasmática de especial importancia en la regulación de su funcionalidad. Estas células se dividen en linfocitos T y linfocitos B. ambos tipos de linfocitos, al igual que todas las células sanguíneas, derivan de una célula progenitora pluripotencial que en el feto se encuentra en el hígado y después del nacimiento en la médula ósea. A ésta célula precursora común se le denomina unidad formadora de colonias linfoides y hematopoyéticas (CFU-LH). Posteriormente esta célula se diferenciará para dar lugar, por un lado a la célula madre hematopoyética pluripotencial para las series eritrocítica, granulocítico - macrofágica y megacariocítica. Por otro lado, dará lugar a una célula progenitora unipotencial, específica para la serie linfocítica.

2.3.1 LINFOCITOS B.

Morfológicamente los linfocitos B son indistinguibles de los linfocitos T. Sin embargo, es posible establecer las diferencias de tipo molecular que justifican su distinta función. La característica más importante de los linfocitos

B, por contribuir a su actividad funcional, es el hecho de que poseen inmunoglobulinas unidas a su membrana citoplásmica. Estas inmunoglobulinas son los receptores específicos para los antígenos, de tal forma que cuando se realiza la unión del antígeno a la inmunoglobulina de superficie, se va a producir la activación del linfocito B y su posterior transformación en célula plasmática. Estas células son más grandes que los linfocitos T, muy ricas en retículo endoplásmico, y especializadas en la síntesis y secreción de grandes cantidades de inmunoglobulinas. ⁽⁵⁾

La formación de células de memoria favorece la respuesta inmunitaria ante un segundo contacto con el antígeno. Algunos linfocitos que se forman durante la activación del clon específico no forman células plasmáticas sino nuevos linfocitos B parecidos a los del clon original. Esto hace que la población del clon específicamente activado aumente mucho. Estos linfocitos B circulan por todo el cuerpo y asientan en todos los tejidos linfoides, pero permanecen inmunológicamente inactivos hasta que vuelven a ser activados por una nueva cantidad del mismo antígeno. Las células del clon de linfocitos que ha proliferado se llaman células de memoria. ⁽⁶⁾

Los anticuerpos son proteínas de la clase de las gammaglobulinas llamadas inmunoglobulinas. Todas las inmunoglobulinas poseen cadenas polipeptídicas ligeras y pesadas. Cada cadena ligera y cada cadena pesada tiene una porción variable y una porción constante. La región variable es distinta en cada anticuerpo específico; ésta es la porción que se une a una determinada clase de antígeno. La porción constante determina otras propiedades del anticuerpo. Los anticuerpos atacan directamente al agente invasor o activan el sistema del complemento, que destruye seguidamente al microorganismo invasor. Los anticuerpos pueden inactivar directamente al agente invasor a través de alguno de los siguientes mecanismos:

- Aglutinación.
- Precipitación.
- Neutralización.
- Lisis.

Aunque los anticuerpos tienen alguna acción directa en la destrucción de los agentes invasores, la mayor parte de la protección que confieren los anticuerpos procede de su efecto amplificador sobre el sistema del complemento. Las inmunoglobulinas se clasifican como IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Tienen la capacidad de fijar específicamente ligandos, definidos como antígenos, y de interactuar simultáneamente con especificidad comparable con otras moléculas y células, iniciando de tal modo reacciones biológicas fundamentales.⁽²⁾

IgA

Esta inmunoglobulina posee capacidad neutralizante y precipitante, mientras que su capacidad de fijar complemento y su capacidad de opsonización son muy débiles, uniéndose solo a los neutrófilos y no a los macrófagos. La propiedad más importante de ella viene determinada por su capacidad de unirse por el extremo Fc a la pieza secretora, gracias a la cual puede ser secretada por las mucosas y glándulas exocrinas, ejerciendo su acción más importante en la superficie de mucosas y líquidos biológicos, tales como LCR, secreción bronquial, lágrima, saliva. Esto es importante porque así protege los puntos más vulnerables del organismo. Esta inmunoglobulina se encuentra también en la leche materna.

IgD

Su concentración en suero es muy escasa. Hasta fechas muy recientes no se había demostrado que esta inmunoglobulina poseía capacidad de unirse a antígenos, por lo que se dudaba de que actuase como función de

anticuerpo. Sin embargo, aunque actualmente se ha demostrado su acción de anticuerpo, no se conoce con precisión cuáles son sus funciones específicas, aunque se piensa que colabora de forma importante en la activación de linfocitos B al actuar como receptor de superficie de los mismos.

IgE

En los individuos alérgicos esta inmunoglobulina se presenta en grandes cantidades. El estímulo para su síntesis se puede proceder de una gran variedad de antígenos. Estos antígenos pueden penetrar en el organismo a través de la piel o de la mucosa respiratoria, ocular, del aparato digestivo; así como por inyectables, como los medicamentos. La vida media de la Ig E en sangre periférica es de 24-48 horas. No tiene capacidad de atravesar la placenta; por tanto, las reacciones de hipersensibilidad inmediata no pueden transferirse de manera pasiva a madres o a fetos. Sin embargo, puede existir una predisposición de tipo familiar por padecer enfermedades de naturaleza alérgica. Generalmente, tras la sensibilización a un alérgeno, además de la IgE se forman otras inmunoglobulinas como la IgG y la IgM. Se encuentra en forma libre en sangre y otros líquidos biológicos y unida a basófilos y células cebadas, gracias a la propiedad que posee de unirse por su extremo Fc a receptores superficiales presentes en dichas células.

IgG

Representan aproximadamente el 75-80% de los anticuerpos en el suero normal, y su principal función biológica es la de fijarse y potenciar la fagocitosis de bacterias y neutralizar toxinas bacterianas. Las IgG también traspasan la placenta y dan protección inmune al feto durante los 6 meses siguientes del nacimiento. Poco después de nacer, el lactante comienza a sintetizar IgG, y alcanza los niveles de adulto a la edad de 4 o 5 años.

IgM

Los anticuerpos más pesados, son activos en las reacciones de aglutinación y citolíticas y suponen aproximadamente entre el 5-10% de todas las inmunoglobulinas. El feto comienza a producir IgM en los 6 meses finales de vida intrauterina, y alcanza los niveles de adulto a la edad de 1 año.

2.3.2 LINFOCITOS T.

Los linfocitos T son una población celular muy heterogénea formada por, al menos, tres tipos diferentes de células. Los linfocitos T poseen receptores específicos para los antígenos. Estas moléculas conocidas como receptores T o TCR son polimórficas y de gran importancia funcional. Estructuralmente constan de dos cadenas glicoprotéicas ancladas en la membrana celular y unidas por puentes bisulfuro.

Existen tres grupos principales de células T:

- Células T Colaboradoras
- Células T Citotóxicas
- Células T Supresoras

Las células T colaboradoras son las más numerosas del organismo; actúan regulando prácticamente todas las funciones inmunitarias. Esta tarea se realiza mediante la formación de una serie de proteínas mediadoras llamadas linfocinas que actúan sobre otras células del sistema inmunitario y de la médula ósea. Las células T colaboradoras secretan las interleucinas 2 a la 6, el factor estimulante de colonias de granulocitos monocitos y el interferon gamma. Cuando no existen linfocinas elaboradas por las células T colaboradoras, el resto del sistema inmunitario se encuentra casi paralizado. Son las células T colaboradoras las que se inactivan o destruyen por el virus

del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, con lo que dejan al organismo casi totalmente indefenso frente a las enfermedades infecciosas.

Las células T colaboradoras realizan las siguientes funciones:

- Estimulan el crecimiento y la proliferación de las células T citotóxicas y supresoras, actuando a través de las interleucinas 2,4 y 5.
- Estimulan el crecimiento y diferenciación de las células B, favoreciendo su diferenciación en células plasmáticas y la formación de anticuerpos, a través principalmente de las interleucinas 4,5 y 6.
- Estimulan a las propias células T colaboradoras. La interleucina 2 tiene un efecto directo de retroalimentación positiva estimulante de la activación de células T colaboradoras.

Las células T citotóxicas son capaces de destruir a los microorganismos atacándolos directamente. Los receptores de superficie de estas células son los responsables de que se produzca una intensa fijación a los mismos microorganismos o a las células que llevan su antígeno de unión específico. Después de esa unión, las células T citotóxicas secretan proteínas formadoras de agujeros, llamadas perforinas, que producen literalmente grandes agujeros en la membrana de las células atacadas. Estos agujeros destruyen el equilibrio osmótico de las células y causan la muerte celular. Las células T citotóxicas son especialmente importantes para destruir las células infectadas por los virus, las células cancerosas o las células de un órgano transplantado.

Las células supresoras inhiben las funciones de las células T citotóxicas y colaboradoras. Se supone que estas funciones inhibitorias tienen como finalidad regular el funcionamiento de las otras células, de modo que no se

produzcan reacciones inmunitarias excesivas que podrían dañar seriamente al organismo. ⁽⁶⁾

2.4 CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENOS.

Células mielomonocíticas.

Las células inmunocompetentes de estripe mielomonocítica son los macrófagos y los granulocitos. Ambos tipos de células proceden de un precursor común, la CFU-GM o unidad formadora de colonias granulocítico-macrofágicas de la médula ósea. Esta célula progenitora, mediante un proceso de diferenciación, dará lugar a dos series de células sanguíneas:

- a) Serie mieloide, cuyo último eslabón madurativo son los granulocitos,
- b) Serie monocítica, cuyo elemento diferenciativo final lo constituyen los macrófagos.

El proceso de diferenciación y maduración de las células monolíticas en médula ósea se denomina monopoiesis, y al proceso de formación y maduración de las células mieloides se le conoce como mielopoiesis.

2.4.1 MACRÓFAGOS.

La denominación de macrófagos engloba, en realidad, una serie de células con características ligeramente distintas y con funciones similares, distribuidas en varios lugares del organismo. Así, los macrófagos van a recibir diferentes denominaciones según los diferentes tejidos en donde se encuentren. A este conjunto de células históicas se le denomina sistema retículo endotelial o sistema mononuclear fagocítico.

Los macrófagos son células grandes con un solo núcleo, un aparato de Golgi muy desarrollado, gran cantidad de lisosomas y muy ricos en enzimas de diferentes tipos, entre los que destacan proteasas, peroxidasa y lipasas. Estas células poseen además de la capacidad fagocítica, capacidad de adherencia a los tejidos y gran movilidad. Los macrófagos tienen una vida media de varios meses. Poseen también gran actividad metabólica.

Los macrófagos poseen en su membrana una serie de receptores de gran importancia funcional. Estos son:

- Receptores para la fracción Fc de la IgG. Estos receptores, desde el punto de vista estructural y funcional, pueden ser de varios tipos.
- Receptores para las fracciones C3bi y C3 del complemento.
- Receptores para interleucinas e interferones de gran interés en la iniciación de la respuesta inmune.
- Receptor para el factor inhibidor de la migración que inhibe la movilidad de los macrófagos y es importante en la iniciación de la fagocitosis.
- Receptores de carácter inespecífico, entre los que se puede destacar el receptor para el lipopolisacárido bacteriano.
- Receptores para angiotensina II, para histamina y para insulina.

Los papeles que desempeñan los macrófagos en la respuesta inmunitaria son los siguientes:

- En primer lugar, son necesarios para proceder y presentar el antígeno a las células T inmunocompetentes. Puesto que las células T no pueden ser activadas por los antígenos solubles, la presentación del antígeno procesado y unido a la membrana por los macrófagos o por

otras células presentadoras, es imprescindible para la inducción de la inmunidad celular.

- Producen distintas citocinas de las que algunas, como IL1 son proinflamatorias y también fibrogénicas.
- Los macrófagos lisan a las células tumorales a través de la secreción de metabolitos tóxicos y enzimas proteolíticas.
- Son importantes células efectoras en algunas formas de inmunidad celular, como las reacciones de hipersensibilidad retardada.

2.4.2 GRANULOCITOS

Otro grupo de células, los granulocitos neutrófilos, se caracterizan por tener una vida muy corta (menos de 48 horas), por lo que se encuentran en continua renovación para mantener los niveles sanguíneos. Son células de gran tamaño cuya característica más llamativa es la segmentación del núcleo en varios lóbulos. Se les denomina también polimorfonucleares neutrófilos. En la sangre estas células se encuentran en periodo de tránsito hacia los tejidos, donde esencialmente ejercen sus funciones.

Además de las células mencionadas anteriormente, hay otras células que pueden intervenir como células inmunocompetentes. Éstas son los eosinófilos, basófilos, células cebadas, células dendríticas y células de Langerhans.

Las células dendríticas y las células de Langerhans forman dos poblaciones que se caracterizan por poseer prolongaciones citoplasmáticas dendríticas. Las primeras se encuentran distribuidas por todo el cuerpo; se encuentran en los tejidos linfoides y en el intersticio de muchos órganos no linfoides, como el corazón y los pulmones. En la piel existen células muy similares que han sido llamadas células de Langerhans. Gracias a las

moléculas de su superficie, estas células son sumamente eficientes en la presentación de antígenos; de hecho algunos investigadores creen que son las células presentadoras de antígenos más importantes del organismo. ⁽¹⁾

2.5 CÉLULAS CITOLÍTICAS NATURALES (NK)

En la década de los años setenta, Heberman observó que los linfocitos obtenidos de individuos sanos eran capaces de destruir células tumorales sin que existiera sensibilización previa. La citotoxicidad mediada por estas células se denominó citotoxicidad natural, y a las células encargadas de desarrollar esta actividad se les denominó Natural Killer.

Estas células representan aproximadamente el 10%, son responsables de uno de los mecanismos inmunológicos más eficaces frente a células infectadas por virus, bacterias, hongos y parásitos; pero la principal actividad de la célula NK es su capacidad de actuar frente al crecimiento de células tumorales impidiendo su expansión y la formación de metástasis. Además de su capacidad citolítica, poseen también una acción reguladora de la respuesta inmune desarrollada por los linfocitos T y B mediante la producción de linfocinas.

2.6 SISTEMA DEL COMPLEMENTO.

Desde principios del siglo se conoce la existencia de sustancias tipo proteico, presentes en el suero, que favorecen la acción lítica de los anticuerpos frente a microorganismos y células. Este grupo de proteínas que necesitan interactuar entre ellas para desarrollar su función es a lo que Bordet llamó alexina, siendo posteriormente denominadas complemento por Ehrlich. El sistema del complemento está formado por una serie de proteínas que en su mayoría son apoenzimas, es decir, precursores enzimáticos. ^(5,16)

Los factores del complemento intervienen en los mecanismos de partículas o células mediando su fagocitosis y actúan como elementos citolíticos, produciendo la lisis de células y microorganismos. Cuando se produce la activación del complemento se pone en marcha una serie de reacciones en forma de cascada, de tal forma que a partir de cada una de ellas se genera un producto activo que además de influir en que la reacción consecutiva prosiga, puede tener diferentes acciones biológicas importantes en la respuesta inmune del organismo.

No necesariamente se requiere de la unión Ag-Ac para que se inicien las reacciones del complemento, sino que diversas sustancias como polisacáridos, properdina, agregados de inmunoglobulinas, etc; pueden activar también al complemento. La activación del complemento puede iniciarse por dos vías: la vía clásica y la vía alterna. En ambas vías el factor C3 se transforma en C3b, lo que permite, en uno y otro caso, poder entrar en la vía terminal o lítica que conduce a la lisis celular.

2.6.1 VÍA CLÁSICA

Para la activación del complemento y puesta en marcha de las reacciones subsiguientes de la vía clásica, se requiere que en primer lugar se efectúe la unión Ag-Ac y que el anticuerpo que participa en ello sea de las clases IgM o IgG. También esta activación puede iniciarse por agregados de inmunoglobulinas, por DNA y por proteínas bacterianas como la proteína A o la proteína C reactiva. Esta última es sintetizada por el hígado y su concentración se incrementa en sangre en procesos inflamatorios. La activación se produce por una actuación directa de cualquiera de estos factores sobre C1.

2.6.2 VÍA ALTERNA

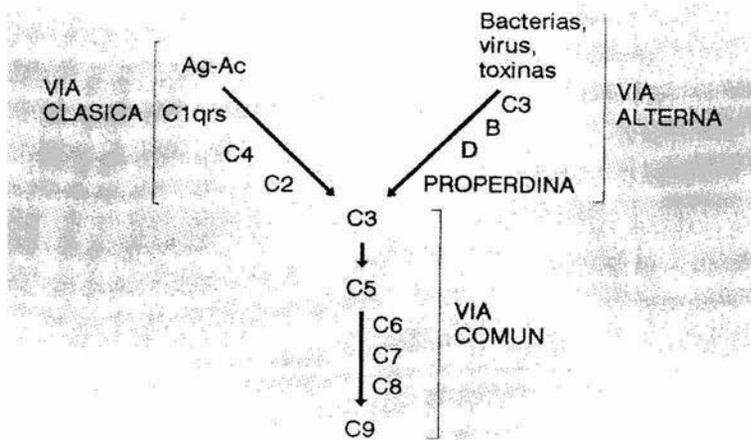
Esta vía es filogenéticamente más antigua que la clásica, diferenciándose además de ésta en que la vía alterna no necesita anticuerpos para activarse, por lo que es un mecanismo inmunológico importante en los estadios iniciales de la infección cuando todavía no se han sintetizado cantidades importantes de anticuerpos. Funciona de manera continua a un bajo nivel y solo en presencia de determinados factores se amplifica.

2.6.3 CASCADA DEL COMPLEMENTO.

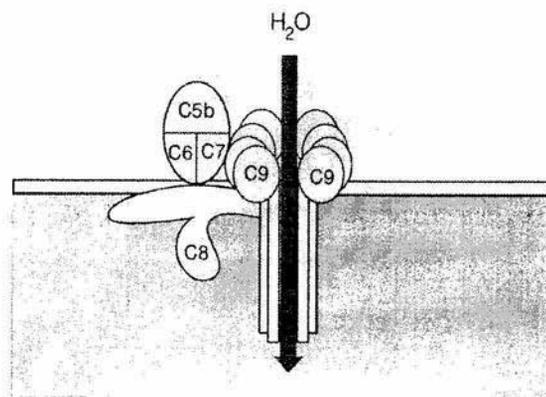
De manera análoga a lo que ocurre en la "cascada" de la coagulación, la activación de los componentes iniciales conduce a la hidrólisis enzimática secuencial del resto de las proteínas del sistema. La activación del complemento por la vía clásica se inicia con la activación del complejo C1qrs por complejos antígeno-anticuerpo.

Este complejo ataca enzimáticamente a C4, que al adquirir a su vez actividad proteolítica, produce la hidrólisis de C2, que al ser activado, es capaz de degradar enzimáticamente a C3. La hidrólisis secuencial continúa hasta C8 que, al activarse, provoca la polimerización de C9 y conduce a la lisis osmótica de la célula "blanca". El sistema puede asimismo activarse por microorganismos o toxinas sin la intervención de anticuerpos a través de la llamada vía alterna. A partir de C3, ambas vías de activación utilizan una secuencia común de producir citólisis.

En la siguiente página se esquematiza la cascada del complemento:



Los componentes C5-C9 forman el complejo de ataque a la membrana, el producto final de la activación del sistema de complemento que determina el ingreso masivo de agua en la célula, la pérdida de los gradientes de concentración de iones en los espacios intra y extracelular y la salida de macromoléculas intracelulares. El C9 polimerizado forma una estructura tubular transmembranal a través de la cual (como se muestra en la figura) o en su vecindad, ocurre el transporte de agua, iones y macromoléculas. ⁽¹⁶⁾



3. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD.

Cuando un individuo fue sensibilizado inmunitariamente, el contacto posterior con el antígeno conduce a un refuerzo secundario de la respuesta inmune. Sin embargo, la reacción puede ser excesiva y producir cambios tisulares importantes (hipersensibilidad) si el antígeno se encuentra presente en cantidades relativamente grandes o si el estado inmune humoral y celular está exacerbado. ⁽⁷⁾ Los trastornos por hipersensibilidad pueden clasificarse según el mecanismo inmunitario que media en ellas: ⁽¹⁾

TIPO	PROTOTIPO DE TRASTORNO	MECANISMO INMUNITARIO
I. Hipersensibilidad inmediata o Anafiláctica.	Anafilaxia, algunas formas de asma bronquial.	Formación de anticuerpos IgE; liberación inmediata de aminas vasoactivas y otros mediadores por los basófilos y mastocitos, seguida de reclutamiento de otras células inflamatorias.
II. Tipo citotóxico.	Anemia hemolítica autoinmunitaria, eritroblastosis fetal, Síndrome de Goodpasture.	Formación de IgM; unión a la superficie de la célula diana, fagocitosis de la célula diana o lisis de la misma por la fracción C8, 9 o el complemento activado o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
III. Enfermedad por inmunocomplejos.	Reacción de Arthus, enfermedad del suero, lupus eritematoso diseminado, algunas formas de glomérulo nefritis aguda.	Complejos antígeno anticuerpo; activación del complemento, atracción de neutrófilos, liberación de enzimas lisosómicas y otras moléculas tóxicas.

IV. Hipersensibilidad retardada o mediada por células. Dermatitis de contacto, rechazo de transplantes. Linfocitos T sensibilizados; liberación de linfocinas y citotoxicidad mediada por células.

3.1 ANAFILAXIA

La hipersensibilidad de tipo anafiláctica puede definirse como una reacción inmunitaria de desarrollo rápido que se desencadena en algunos minutos después de la combinación de un antígeno con un anticuerpo ligado a mastocitos o basófilos en personas o animales previamente sensibilizados a ese antígeno. ⁽¹⁾

La anafilaxia es la forma más grave y potencialmente fatal de las reacciones de hipersensibilidad inmediata, la palabra deriva del griego que significa "sin protección". ⁽⁸⁾ O'Hollaren en su artículo publicado sobre patrones clínicos y tratamiento del Shock Anafiláctico, define a este proceso como una "reacción alérgica sobreexagerada, que normalmente involucra múltiples sistemas del organismo y que representa una verdadera emergencia médica". La muerte por shock anafiláctico ocurre principalmente por asfixia. ⁽⁹⁾

La anafilaxia fue descrita por vez primera en 1902 por Portier y Richet; ocurre en personas de todas las edades y se presenta por diversas causas, la más común es la alergia producida por alimentos, medicamentos, látex, entre otros materiales.

Las reacciones anafilactoides son reacciones idénticas a la anafilaxia, sin embargo, estas no son mediadas por IgE. Las causas más comunes de las reacciones anafilactoides incluyen medios de contraste, analgésicos narcóticos y algunos AINES. Los signos y síntomas de la anafilaxia pueden

ser divididos en cuatro categorías: mucocutáneos, respiratorios, cardiovasculares y gastrointestinales. ⁽¹⁰⁾

Las reacciones alérgicas presentan un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde las leves, retrasadas, que se producen hasta 48 horas después de la exposición al antígeno, hasta las inmediatas, que ponen en riesgo la vida del paciente y que se producen segundos después de la exposición. Aunque todos los fenómenos alérgicos son importantes, las dos formas de alergia con importantes consecuencias para la práctica odontológica son la reacción tipo I o anafiláctica, que puede ser la situación de urgencia vital más grave con la que se enfrente el personal de la consulta de odontología, entre otras; y la reacción alérgica de tipo IV, o retardada, que clínicamente se traduce en una dermatitis de contacto, frecuente en el personal odontológico. ⁽⁴⁾

Las reacciones alérgicas inmediatas son la principal preocupación. La reacción de tipo I puede subdividirse en varias formas de respuesta, incluyendo la anafilaxia generalizada o localizada. A continuación se relacionan los tipos de reacción alérgica tipo I:

- Anafilaxia generalizada: shock anafiláctico.
- Anafilaxia localizada: urticaria, asma bronquial, alergia alimentaria.

Todas las reacciones alérgicas están mediadas por mecanismos inmunológicos similares, con independencia del antígeno específico responsable del inicio de la reacción; sin embargo, una reacción alérgica debe distinguirse de la reacción por sobredosis o tóxica, que representa la extensión directa de la acción farmacológica normal del fármaco implicado. Las reacciones por sobredosis son mucho más frecuentes que las

reacciones medicamentosas alérgicas (el 85% de las reacciones farmacológicas adversas son el resultado de las acciones farmacológicas del fármaco; el 15% son reacciones inmunológicas).⁽⁸⁾

3.1.1 FACTORES PREDISPONENTES.

Los individuos con problemas alérgicos tienen un importante riesgo cuando son sometidos a tratamiento odontológico. Aunque no siempre sin riesgo, la administración de fármacos suele realizarse sin una tasa apreciable de reacciones adversas. En un individuo con predisposición genética a la alergia, se debe tener cuidado a la hora de emplear algún fármaco. El paciente con alergias múltiples es mucho más probable que desarrolle una respuesta alérgica a los fármacos que se utilizan en odontología que el paciente sin estos antecedentes.

Aunque los antecedentes del paciente son el principal factor que determina el riesgo alérgico, el fármaco específico que se utilice también tiene gran importancia.

Existen grupos farmacológicos más alergénicos que otros. Los fármacos que más se utilizan en odontología y con un significativo potencial de alergia son los siguientes:⁽⁴⁾

- Antibióticos: penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, sulfamidas.
- Analgésicos: ácido acetilsalicílico, AINES.
- Narcóticos: morfina, meperidina, codeína.
- Ansiolíticos: barbitúricos.
- Anestésicos locales: ésteres: benzocaína. Amidas: Conservadores.
- Otros agentes: metilmetacrilato, clorhexidina, látex.

3.1.2.1 ANTIBIÓTICOS

Algunos antibióticos, como la eritromicina, se asocian con una incidencia de alergia muy escasa, mientras que otros, sobre todo penicilinas y sulfamidas suelen dar lugar a respuestas alérgicas. La penicilina ha sido la principal causa de anafilaxia fatal a partir de 1949. ⁽⁴⁾

Entre las distintas manifestaciones que pueden aparecer se encuentran: exantema maculopapular, exantema urticariforme, fiebre, broncospasmo, vasculitis, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa y la anafilaxia. El cuadro se desencadena al romperse el anillo beta lactámico, que se convierte en un hapteno o determinante antigénico. En función de su capacidad para inducir la formación de anticuerpos, se diferencian dos tipos distintos de determinantes antigénicos: los mayores, derivados del peniciloil, y los menores, que incluyen la propia molécula del fármaco y el penicilinato, que pueden actuar como sensibilizantes o ser la causa desencadenante de las reacciones anafilácticas. ⁽¹¹⁾

La alergia a la penicilina puede ser inducida por cualquier vía de administración; sin embargo, la penicilina administrada por vía parenteral es responsable de la inmensa mayoría de reacciones anafilácticas graves. ⁽⁴⁾

La mayor parte de los enfermos que han presenciado episodios de reacciones alérgicas a las penicilinas pueden tratarse con cefalosporinas, ya que sólo se describe un 6-9% de reacciones cruzadas. No obstante, la probabilidad de desarrollar hipersensibilidad a las cefalosporinas es 4 veces superior en los pacientes que han presentado una reacción alérgica con penicilina. ⁽¹¹⁾

3.1.1.2 ANALGÉSICOS.

Se puede desarrollar alergia frente a cualquier fármaco analgésico de los que suelen utilizarse en odontología. La incidencia de alergia a la aspirina es relativamente elevada con síntomas que van desde la urticaria hasta la anafilaxia. La previa ingesta de aspirina sin efecto perjudicial no garantiza la ausencia de reacción alérgica posterior. ⁽⁴⁾ Por lo general, este tipo de reacción ocurre con varios AINE, incluso a pesar de pertenecer a grupos químicos diferentes, por lo que se recomienda no utilizar ningún AINE cuando se ha producido un cuadro como este. ⁽¹¹⁾

Las reacciones alérgicas también toman la forma de angioedema y asma. El asma podría deberse, aunque esto no está claramente demostrado, a la formación de grandes cantidades de leucotrienos, que serían responsables de broncoconstricción. ⁽¹¹⁾

3.1.1.3 ANSIOLÍTICOS

Aunque no tan frecuente como la alergia a la penicilina o a la aspirina, la alergia a los barbitúricos se manifiesta por sí sola en forma de lesiones cutáneas, como ronchas y urticaria, o menos frecuentemente, en forma de discrasias sanguíneas, como agranulocitosis o trombocitopenia. La alergia a los barbitúricos es mucho más habitual en personas con historia de asma, urticaria y angioedema. ⁽⁴⁾

3.1.1.4 ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales sintéticos pueden producir reacciones alérgicas, como urticaria, prurito, edema angioneurótico, broncospasmo y shock anafiláctico. Las manifestaciones alérgicas son más frecuentes con los

ésteres del ácido paraaminobenzoico (PABA) y son cruzadas con numerosos fármacos. La incidencia de verdaderas reacciones alérgicas es muy baja, probablemente menos del 1 % de todos los efectos colaterales atribuibles a los anestésicos locales.

Aunque la verdadera alergia a los anestésicos locales amídicos es rara, los pacientes han demostrado con mayor frecuencia reacciones alérgicas a los componentes del vial odontológico.⁽⁴⁾ Algunos anestésicos locales amídicos contienen el conservante metilparabeno, cuya estructura química es similar a la del (PABA), que se emplea como aditivo antibacteriano en los viales, el cual puede producir reacciones alérgicas, así como el metabisulfito sódico, sustancia antioxidante, presente en las soluciones comerciales con adrenalina.⁽¹¹⁾ Los alérgicos a los bisulfitos suelen responder al contacto con una grave alergia respiratoria, por ejemplo broncoespasmo. Los bisulfitos están presentes en todos los viales de anestésicos que llevan vasoconstrictor.⁽⁴⁾

Los anestésicos tópicos también son potencialmente alergénicos, puesto que son ésteres, siendo la benzocaína y tetracaína los más empleados.

3.1.1.5 OTROS FÁRMACOS

Las resinas acrílicas que se utilizan en la mayoría de las dentaduras actuales pueden producir alergia. Además, el personal de la consulta y los técnicos de laboratorio pueden desarrollar dermatitis de contacto a estos materiales. Estas reacciones son producidas por el metilmetacrilato.⁽⁴⁾

Krautheim, et al. en un artículo publicado en el año 2004⁽¹²⁾ menciona que se han reportado reacciones de hipersensibilidad a la clorhexidina, que

incluyen dermatitis de contacto, erupciones cutáneas y reacciones de fotosensibilidad. Sin embargo, a pesar de que su incidencia es muy baja, se han reportado casos de shock anafiláctico en la aplicación tópica de este antiséptico.

Existen estudios que señalan la alergia al látex, en donde se mencionan los grupos de riesgo: pacientes con espina bífida, pacientes con cateterizaciones en sistema genitourinario por anomalías congénitas, pacientes que han sido sometidos a múltiples procedimientos quirúrgicos, personas que trabajan en la manufactura de látex o derivados, individuos atópicos y personal del área de la salud.⁽¹⁰⁾

3.1.2 PREVENCIÓN.

Una historia clínica completa nos puede proveer de información importante que evite que se presenten situaciones inesperadas. Malamed nos sugiere la siguiente lista de preguntas que nos pueden ser de gran utilidad para prevenir reacciones alérgicas en la consulta dental, así como también determinar reacciones farmacológicas adversas que en ocasiones los pacientes describen como alérgicas.

¿Es usted alérgico (es decir experimenta picor, exantema, hinchazón de manos, pies u ojos) o se pone enfermo cuando se administra penicilina, aspirina, codeína u otros fármacos o medicamentos?	Las reacciones farmacológicas adversas no son infrecuentes, y lo más habitual es que se cataloguen de alergia. Tras una respuesta afirmativa a la pregunta sobre reacción adversa medicamentosa, el Cirujano Dentista recabar directamente del paciente toda la información posible.
--	--

¿Qué fármaco utilizó?	Un paciente realmente alérgico a un fármaco puede decir el nombre genérico exacto de la sustancia.
¿Qué cantidad de fármaco se administró?	Esta pregunta pretende determinar si existe o no una dosis respuesta definida, como la que puede darse en la reacción por sobredosis.
¿Llevaba la solución vasoconstrictores o conservantes?	La reacción pudo haber sido a los vasoconstrictores de la solución. La reacción alérgica se relaciona más con el conservante que con el mismo anestésico.
¿Estaba usted tomando a la vez algún medicamento?	Posibilidad de interacción medicamentosa o que otro fármaco fuera el responsable de la reacción adversa alegada.
¿Cuál fue la secuencia de los hechos?	Se pretende saber si la reacción se produjo durante o después de la administración del fármaco. Determinar duración del episodio y si continuo con tratamiento después del episodio.
¿En qué posición se encontraba cuando se produjo la reacción?	Posible reacción de origen psicógeno.
¿Cómo se manifestó la reacción?	Signos y síntomas descritos por el paciente deben registrarse y evaluarse para realizar un diagnóstico de sospecha de reacción farmacológica adversa. ¿Perdió el conocimiento? ¿Se produjeron convulsiones? ¿Se produjo reacción cutánea o dificultad respiratoria?
¿Qué sucedió?	
¿Qué tratamiento se administró?	Cuando el paciente es capaz de describir como se trató la reacción, el médico suele poder determinar su origen. El conocimiento del tratamiento definitivo de cada una de

estas situaciones puede llevar a un diagnóstico preciso.

¿Hizo falta la asistencia de médicos o paramédicos? ¿Se le hospitalizó? Una respuesta afirmativa indica que se produjo una reacción grave.

Nombre y dirección del médico que le trató cuando se produjo la reacción. Interconsulta.

3.1.2.1 MODIFICACIONES AL TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO

3.1.2.2 ALERGIA A OTROS FÁRMACOS DISTINTOS DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES.

Cuando un paciente es realmente alérgico a un fármaco, hay que tomar las precauciones necesarias para administrar esa sustancia al paciente. En la parte exterior de su expediente clínico se hará una señal de alerta fácilmente visible que alerte al personal de la consulta para que compruebe detenidamente la historia clínica del paciente. ⁽⁴⁾

3.1.2.3 FÁRMACOS ALTERNATIVOS.

La mayor parte de los enfermos que han presentado episodios de reacciones alérgicas a las penicilinas pueden tratarse con cefalosporinas, ya que solo se describe un 6-9% de reacciones cruzadas. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, la probabilidad de desarrollar hipersensibilidad a las cefalosporinas es 4 veces superior en los pacientes que han presentado una reacción alérgica con penicilina.

Manifestaciones similares pueden producirse en los pacientes tratados con carbapenemes; sin embargo, el aztreonam no se conjuga con anticuerpos antipeniciloicos de los pacientes alérgicos a la penicilina, por lo que puede administrarse con más seguridad a los pacientes con alergia a otros antibióticos beta - lactámicos. ⁽¹¹⁾

Algunos autores recomiendan como alternativa el uso de macrólidos como la eritromicina, puesto que son los sustitutos más adecuados de la penicilina G en todas sus indicaciones, especialmente en pacientes alérgicos a los beta - lactámicos; sin embargo, deben considerarse sus efectos adversos: ototoxicidad y hepatotoxicidad. ^(11, 13)

El acetaminofén es el fármaco de elección en casos de alergia al ácido acetilsalicílico. Es un sustituto adecuado debido a sus efectos analgésicos y antipiréticos tanto para los pacientes que sufren malestar gástrico por ésta como para aquéllos en los que la prolongación del tiempo de sangrado sería una desventaja o que no requieren la acción antiinflamatoria de la aspirina. ⁽¹³⁾

La alergia a los barbitúricos es una contraindicación absoluta para emplear cualquiera de ellos, dada la alergenicidad que existe entre todos los componentes de este grupo. Sin embargo, la estructura química de los hipnóticos sedantes no barbitúricos es lo suficientemente diferente como para que no se produzca reacción cruzada. El grupo de fármacos que pueden emplearse con seguridad en pacientes con alergia a los barbitúricos incluyen al diazepam, flurazepam, midazolam, oxazepam, triazolam e hidroxizina. ⁽⁴⁾

Por otra parte, la vía de administración también es importante. Los síntomas de alergia pueden aparecer después de utilizar cualquier vía de administración. Sin embargo, es importante el hallazgo de que las reacciones

anafilácticas se producen con mucho menor frecuencia tras la administración enteral que tras la parenteral.⁽⁴⁾

3.1.2.4 SUPUESTA ALERGIA A LOS ANESTÉSICOS LOCALES

Ante una historia dudosa de alergia a los anestésicos locales, deben evitarse y posponer el tratamiento hasta que un especialista realice una evaluación concienzuda del paciente. Solamente podemos llevar a cabo técnicas que no requieran el uso de anestésicos locales. En caso de que exista dolor se controlará con analgésicos por vía oral y la infección con antibióticos, al tiempo que se realice una interconsulta para determinar la posible alergia.

Los fenómenos de alergia a los anestésicos locales son extremadamente raros y cuando se han comprobado, se utiliza la difenidramina, un antihistamínico con buenas propiedades anestésicas. La verdadera reacción alérgica es la que está mediada por inmunoglobulina E. En muchos casos lo que se produce son reacciones pseudoalérgicas, fenómenos de toxicidad y con frecuencia reacciones psicósomáticas. Es posible además, que algunas reacciones adversas se deban más a las sustancias preservativas y a la adrenalina. Ucan et al. compararon un grupo de 17 pacientes alérgicos (difenidramina) y un grupo de control (prilocaina), y con los dos se obtuvieron adecuados efectos anestésicos.⁽¹⁴⁾

3.1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I o anafilácticas son importantes en odontología. La respuesta anafiláctica, que puede ser mortal en una persona sensibilizada aparece a los pocos minutos tras la

administración de un antígeno específico y se manifiesta mediante dificultad respiratoria que suele evolucionar hacia un colapso vascular. ⁽¹⁵⁾

Existe una gran variabilidad en cuanto al momento de aparición de los signos y síntomas, aunque el dato característico de la reacción anafiláctica es la aparición de alguna de las manifestaciones al cabo de segundos o minutos tras la introducción del antígeno, por lo general mediante inyección o mediante infección.

Sin embargo, el tiempo que transcurre entre la exposición del paciente al antígeno y la aparición de los síntomas clínicos tiene gran importancia, se dice que cuanto más rápidamente se produzcan los signos y síntomas después de la exposición, más intensa será la reacción final.

La anafilaxia generalizada es la reacción alérgica con mayor riesgo para la vida del paciente. Casi todos los fallecimientos por anafilaxia se producen en los primeros 30 minutos después de la exposición al antígeno, aunque algunos pacientes fallecen incluso 120 minutos después del comienzo de la reacción. ⁽⁴⁾

Los signos y síntomas de anafilaxia generalizada son muy variables. Se reconocen cuatro síndromes principales: reacciones cutáneas, espasmos del músculo liso (del tracto gastrointestinal y genitourinario y del músculo liso respiratorio), sufrimiento respiratorio y colapso vascular. ^(4,10)

En la reacción anafiláctica generalizada típica, lo primero que se afecta es la piel. El paciente experimenta calor generalizado, sensación de hormigueo en la cara, boca, parte superior del tórax, palmas, plantas o en el lugar expuesto al antígeno. El prurito es una característica fija, pudiéndose acompañar de rubor generalizado y urticaria. Otras reacciones que se

aprecian en la fase precoz de la reacción son conjuntivitis, rinitis vasomotora y piloerección, dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea y tenesmo, incontinencia, dolor pélvico, cefalea, sensación de muerte inminente o disminución del nivel de conciencia.

Estas manifestaciones pueden ir seguidas rápidamente de un sufrimiento respiratorio leve o grave. El paciente puede describir tos, sensación de opresión en el pecho, disnea, sibilancias por broncoespasmo o estrechez de la garganta, odinofagia o ronquera asociada con edema laríngeo o angioedema orofaríngeo. En las reacciones muy graves, los síntomas respiratorios o cardiovasculares pueden ser los únicos presentes.

Los signos y síntomas de alteración cardiovascular se producen a continuación, e incluyen palidez, vértigo, palpitaciones, taquicardia, hipotensión y arritmias cardíacas, seguidos de pérdida del conocimiento y parada cardíaca. Cuando se pierde el conocimiento, la reacción anafiláctica se debe denominar con más propiedad "shock anafiláctico". (4,15)

La duración de la reacción anafiláctica o de cualquiera de sus componentes varía entre minutos y un día o más. Con un tratamiento precoz y adecuado, la reacción puede confrontarse por completo; sin embargo, dos de sus secuelas más graves pueden persistir durante horas o días, la hipotensión y el edema laríngeo, a pesar del tratamiento. La muerte puede producirse en cualquier momento, siendo la causa habitual la obstrucción de la vía aérea superior por el edema de laringe.

3.1.4 FISIOPATOLOGÍA.

Las manifestaciones clínicas de la alergia son el resultado de la interacción antígeno anticuerpo. Para que se produzca una alergia inmediata o anafilaxia tienen que unirse 3 factores:

- Estimulación del sistema inmunitario por acción de un antígeno, con la consiguiente formación de anticuerpos.
- Periodo de latencia entre la exposición inicial al antígeno para sensibilizar mastocitos y basófilos.
- Reexposición ulterior a ese antígeno específico.

El mecanismo fisiopatológico mediante el cual se produce una reacción anafiláctica se conoce como reacción de hipersensibilidad de tipo I o mediada por IgE según la clasificación de Coombs y Gell. En este proceso intervienen fundamentalmente tres elementos: alérgeno, IgE específica y células diana (mastocito y basófilo). Las moléculas de IgE específica son formadas y secretadas por las células plasmáticas, previo reconocimiento del alérgeno y activación de clones de linfocitos B y T. ⁽¹⁶⁾

3.1.4.1 LA CÉLULA BLANCO PRIMARIA: EL MASTOCITO.

Aun cuando está en discusión el origen de los mastocitos, el criterio más común es que su origen principal son las células mesenquimatosas fijas, no diferenciadas. Los mastocitos se encuentran en órganos ricos de tejido conectivo. La piel humana contiene entre 725 y 12100 mastocitos por mm^3 .

Los mastocitos contienen mitocondrias que están rodeadas por una doble membrana con laminillas internas transversales; sin embargo, estas organelas no son numerosas. El retículo endoplásmico rugoso está

comprimido en los espacios citoplasmáticos. El aparato de Golgi aparece como una serie de membranas paralelas que están asociadas a vesículas. Se ha postulado que la síntesis de los gránulos tiene lugar en los progránulos de la región de Golgi dentro de una membrana; material finamente granulado del retículo endoplásmico rugoso se agrega a las vacuolas que contienen cúmulos de progránulos. Estos últimos se fusionan con la acumulación continua del material y la subsiguiente reorganización para formar el gránulo completo.

Los gránulos del mastocito están rodeados por una membrana y su estructura interna muestra una considerable variación entre las especies. Se observa variabilidad de la estructura de los gránulos en los mastocitos humanos. Dos componentes subgranulares son comunes a todos los gránulos de mastocitos humanos: estructuras laminares o acintadas densas y fino material granular. Existen 4 tipos de degranulación: la separación de las áreas sobresalientes de la superficie celular de manera que el gránulo liberado es incluido en una porción de la membrana plasmática; formación de vacuolas seguida por la expulsión del gránulo, lisis celular y la pérdida del carácter electrodenso de los gránulos con su retención dentro del citoplasma para producir un aspecto de panal de abejas. ⁽²⁾

Se han efectuado in Vitro estudios más detallados de los aspectos morfológicos del proceso de secreción de los mastocitos; por medio de la microscopía electrónica de transmisión el proceso es de exocitosis clásica con mantenimiento de la integridad celular y la exposición al microambiente del gránulo libre de membrana. El modelo normal de liberación de histamina y heparina del mastocito comprende la fusión inicial entre la membrana celular y las membranas de los gránulos situados más hacia la periferia. A medida que se produce la secreción, intervienen los gránulos más interiores por la fusión de las membranas de los gránulos adyacentes. Este

recrutamiento secuencial de los gránulos de localización más interna, que produce la formación de cavidades, se denomina exocitosis compuesta. Se establece la continuidad entre el exterior de la célula y el interior del gránulo mientras que la membrana y el citoplasma celular se mantienen intactos.

3.1.4.2 EL RECEPTOR IgE

La presencia de IgE en mastocitos de la piel humana y tejidos respiratorios ha quedado demostrada por inmunofluorescencia. La presencia funcional de IgE en mastocitos de tejido pulmonar y de pólipos nasales humanos se ha inferido por la capacidad del anti IgE de generar y liberar los mediadores de la hipersensibilidad inmediata de estos tejidos. La localización de los mastocitos en las áreas perivenulares de los tejidos conectivos, así como intraepitelial en los tejidos de la porción vaginal del útero, amígdalas adenoides y pólipos nasales, proporciona a su IgE ligada a la membrana rápido acceso a los antígenos potenciales. ⁽²⁾

Cuando un individuo posee anticuerpos IgE formados frente a un determinado alérgeno, si éste vuelve a penetrar, se une a la Ige adherida a basófilos y células cebadas. Como consecuencia de ello, el extremo Fc sufre diversas transformaciones capaces de activar las células cebadas, de tal modo que se produce una activación de la adenil ciclasa transformándose el ATP en AMPc. Este proceso activa la entrada de calcio necesario para la degranulación subsiguiente salida de sustancias vasoactivas contenidas en los gránulos de estas células. ⁽⁵⁾

Son mediadores preformados, almacenados en los gránulos y liberados en el momento de la activación celular:

3.1.4.3 HISTAMINA.

Aumenta la permeabilidad vascular, provoca la contracción del músculo liso, tiene acción quimiotáctica para eosinófilos y estimula la síntesis de prostaglandinas (PG), el sistema parasimpático y la secreción de moco. Los niveles plasmáticos de histamina se correlacionan con la gravedad del cuadro. Actúa sobre diferentes tipos de receptores. Por medio de los receptores H¹ estimula la contracción del músculo liso de los bronquios, dilata los capilares sanguíneos y aumenta su permeabilidad. Por medio de los receptores H² enlentece la frecuencia cardiaca y favorece la formación de ácido clorhídrico en la mucosa gástrica. ⁽¹⁷⁾

Debido a las acciones cardiovasculares de la histamina, se produce una disminución del retorno venoso y una significativa reducción de la tensión arterial sistémica y del gasto cardiaco. La hipotensión resultante suele ser de corta duración, debido a la rápida inactivación de la histamina y a otros reflejos compensadores que son inactivados como respuesta a la liberación de histamina, por ejemplo, la mayor liberación de catecolaminas por la médula suprarrenal.

3.1.4.4 SUSTANCIA DE REACCIÓN LENTA DE ANAFILAXIA.

La sustancia de reacción lenta de anafilaxia (SRS-A) es un mediador generado de forma espontánea que parece deberse a la interacción del mastocito antígeno IgE con la posterior transformación de los lípidos de la membrana celular a ácido araquidónico. Por tanto, el ácido araquidónico es metabolizado a prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos que producen una marcada y prolongada contracción del músculo liso bronquial. También los leucotrienos aumentan la permeabilidad vascular y potencian los efectos de la histamina.

3.1.4.5 HEPARINA.

Ejerce una función anticoagulante. Los niveles plasmáticos de triptasa son un indicador de la actividad de los mastocitos y se correlacionan con la gravedad clínica de la anafilaxia.

3.1.4.6 FACTOR QUIMIOTÁCTICO EOSINÓFILO DE ANAFILAXIA (ECF-A).

Es un mediador preformado que tiene la capacidad de atraer a los eosinófilos al órgano diana implicado en la reacción alérgica. Los eosinófilos, a través de la liberación de mediadores enzimáticos secundarios son los principales leucocitos reguladores de la anafilaxia.

3.1.4.7 FACTOR QUIMIOTÁCTICO NEUTRÓFILO DE ALTO PESO MOLECULAR (HMW-NCF)

Se libera rápidamente a la circulación, tiene una vida media de varias horas y un segundo nivel de pico relacionado con la fase tardía de la respuesta asmática.

3.1.4.8 FACTOR ACTIVADOR PLAQUETARIO (PAF).

Es el compuesto más potente conocido como causante de agregación plaquetaria. El PAF produce muchos de los hallazgos clínicos de la anafilaxia, como el colapso cardiovascular, el edema pulmonar y el aumento prolongado de la resistencia pulmonar total. ^(4,16)

Estos mediadores químicos actúan sobre los principales órganos diana para producir los signos y síntomas clínicos de la anafilaxia.

3.1.5 SIGNOS Y SÍNTOMAS RESPIRATORIOS.

La vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular se traducen en la trasudación del plasma y proteínas hacia los espacios intersticiales, lo cual, junto con el aumento de secreción de moco, edema de laringe y angioedema, puede provocar asfixia por obstrucción de la vía aérea superior. El broncoespasmo resultante de la constricción del músculo liso bronquial, el edema de la mucosa respiratoria y el aumento de la producción de moco dan lugar a la tos, opresión torácica, disnea y sibilancias.

3.1.6 SIGNOS Y SÍNTOMAS CARDIOVASCULARES.

La disminución del tono vasomotor y el aumento de la capacitancia venosa secundaria a la vasodilatación pueden producir el colapso respiratorio. El colapso puede aparecer de forma súbita, sin manifestaciones respiratorias o dermatológicas previas. la sensación de que se va la cabeza, síncope, taquicardia, arritmia, hipotensión ortostática y shock son todos ellos resultado de estas respuestas cardiovasculares.

3.1.7 SIGNOS Y SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES.

El dolor abdominal crónico y continuo, las náuseas y vómito, diarrea y tenesmo, están producidos por el edema de la mucosa gastrointestinal y la contracción del músculo liso.

3.1.8 URTICARIA, RINITIS Y CONJUNTIVITIS.

Son los resultados finales de la mayor permeabilidad vascular y la vasodilatación.

4. TRATAMIENTO DEL SHOCK ANAFILÁCTICO

El shock es un estado clínico caracterizado por hipoperfusión tisular, en general asociado a hipotensión y en último término a fallo multiorgánico. Las causas de shock son hipovolemia, insuficiencia cardíaca, obstrucción del volumen minuto y disfunción circulatoria periférica. El tratamiento del shock comprende unas medidas específicas dirigidas a corregir las alteraciones hemodinámicas.

Independientemente de la causa del shock, la caída de la presión arterial induce la activación del sistema nervioso simpático, que provoca vasoconstricción periférica, taquicardia y aumento de la fuerza de contracción. El organismo adopta estas medidas para mantener la presión arterial y asegurar el flujo sanguíneo cerebral, pero si la situación de shock persiste, se produce hipoperfusión cerebral. ⁽¹¹⁾

Una vez establecido el diagnóstico de anafilaxia, debe visualizarse la vía aérea abriendo la boca del paciente con el fin de identificar algún signo de edema de paladar blando o úvula. Es importante tomar los signos vitales. Una presión arterial disminuida es un signo de anafilaxia grave; aunque no necesariamente determina el diagnóstico. Ocasionalmente, los efectos directos de la anafilaxia sobre el corazón resultan en taquicardia o arritmias ventriculares más serias. La taquicardia presente en la anafilaxia puede ocurrir por estimulación directa de la histamina sobre el corazón, o puede ser un reflejo como resultado de la hipotensión.

Debe administrarse de inmediato adrenalina por vía intramuscular. Los antihistamínicos y corticoesteroides son útiles como tratamiento adjunto en el manejo del shock anafiláctico; sin embargo, no son sustitutos de la adrenalina. ⁽¹⁰⁾

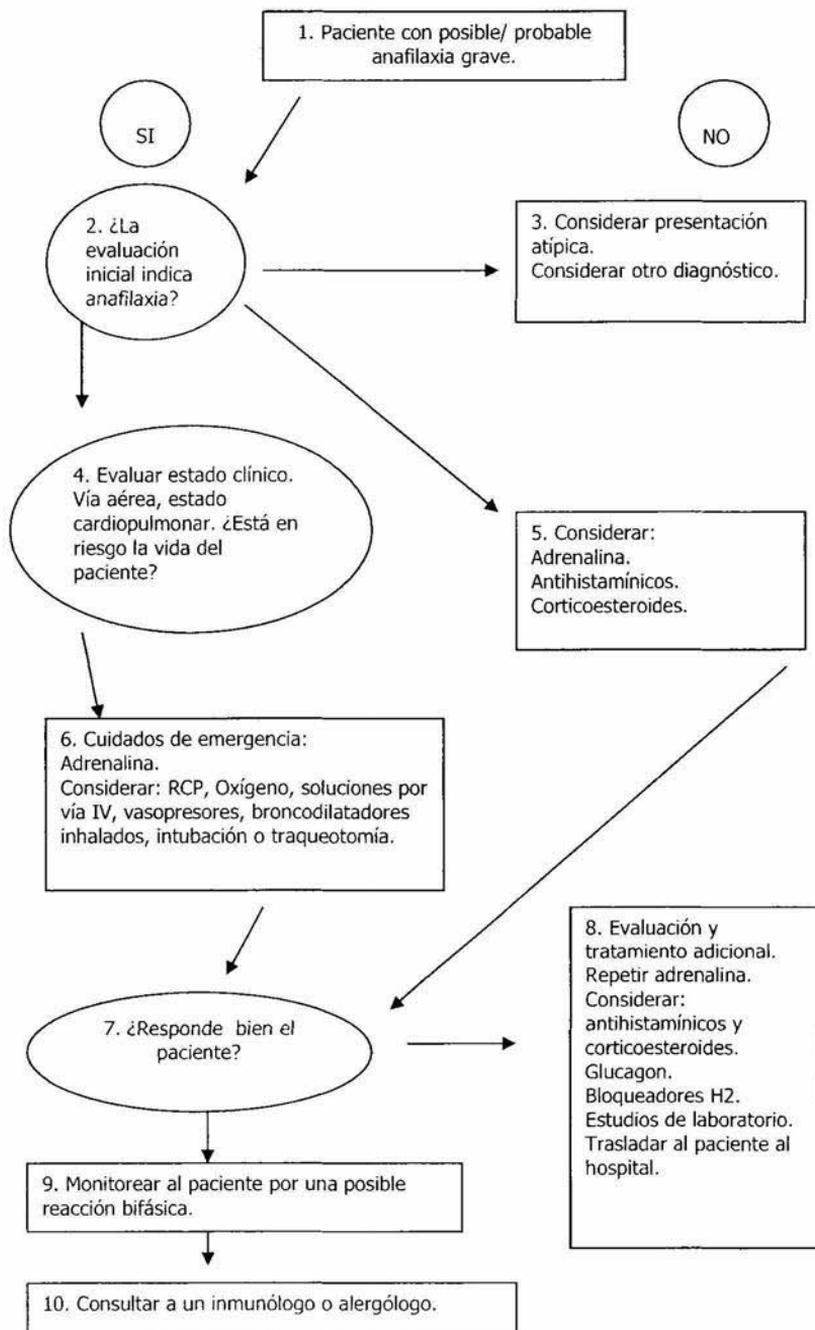
Si la presión arterial disminuye a pesar de que se ha aplicado adrenalina, es recomendable aplicar por vía intravenosa solución salina u otro expansor del volumen. Cuando existen síntomas graves de la vía aérea y no existe respuesta positiva a la administración de adrenalina, debe llamarse de inmediato al servicio de emergencia.

Johnson señala la existencia de reacciones bifásicas o retardadas, en las cuales los pacientes presentan signos y síntomas de anafilaxia algunas horas después de haberse presentado un shock; por lo tanto, además del tratamiento utilizado durante el episodio anafiláctico, los pacientes deben ser observados por lo menos durante cuatro horas puesto que el 90% de las reacciones bifásicas ocurren durante este lapso de tiempo. Este tipo de reacciones son muy peligrosas debido a que frecuentemente ocurren después de que los síntomas de anafilaxia se han resuelto por completo y más aún porque el tratamiento de estas reacciones resulta más difícil que el mismo episodio inicial; Frecuentemente se requiere de intubación. ^(9,10)

Cabe destacar que, algunos autores recomiendan como tratamiento alternativo la administración de glucagon como inotrópico cardiaco para el tratamiento del shock, en particular cuando la administración previa de una antagonista de los receptores beta adrenérgicos ha anulado la eficacia de los agonistas de dichos receptores. Se administra en una dosis de 1mg por vía intravenosa para incrementar la frecuencia cardiaca y contrarrestar la hipotensión. ^(9,10,21)

En la siguiente página se muestra un esquema del manejo del shock anafiláctico, con las alternativas de tratamiento y acción.

4.1 MANEJO DE LA ANAFILAXIA.



5. ADRENALINA.

La adrenalina es un potente agonista de los receptores adrenérgicos alfa y beta; ello explica la complejidad de sus acciones en sus diferentes órganos. La adrenalina, molécula muy polar, se caracteriza por ser inactiva por vía oral. En el tejido subcutáneo la absorción es más lenta, dado que produce vasoconstricción local, y por vía intramuscular se absorbe rápidamente. Posee una semivida muy corta y es biotransformada por las enzimas hepáticas monoaminooxidasa (MAO) o la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Se dispone de adrenalina inyectable, para inhalación o aplicación local. ⁽¹¹⁾

5.1 ACCIONES FARMACOLÓGICAS.

5.1.1 APARATO CARDIOVASCULAR.

Los efectos hemodinámicos de la adrenalina dependen de la densidad relativa de receptores alfa y beta en cada tejido. Por acción beta se produce vasodilatación de las arteriolas musculares, de las coronarias y de otros territorios; el resultado de esta vasodilatación es un aumento y una redistribución del flujo sanguíneo y una reducción de la presión diastólica que, por mecanismo reflejo causa taquicardia. A este efecto reflejo se suma una acción directa sobre el nódulo sinusal, mediada por receptores beta uno, que exacerba la taquicardia.

La administración rápida de adrenalina por vía intravenosa provoca un aumento de la presión arterial en forma dependiente de la dosis; el mecanismo por el que se produce el incremento de la presión arterial es triple: efecto inotrópico positivo directo; aumento de la frecuencia cardiaca y vasoconstricción de los vasos precapilares de resistencia de la piel, las

mucosas y el riñón, unido a un efecto vasoconstrictor venoso. Pero la adrenalina, en dosis bajas, puede disminuir la presión arterial. El efecto depresor de las dosis pequeñas y la reacción bifásica con dosis mayores se debe a la mayor sensibilidad de los receptores beta vasodilatadores a la adrenalina, que de los receptores alfa constrictores.

En el corazón existen fundamentalmente receptores beta uno; estos se encuentran en el miocardio, en las células marcapasos y en los tejidos de conducción. La acción de la adrenalina sobre estos receptores produce un incremento de la frecuencia cardíaca, de la velocidad de conducción y de la fuerza de contracción.

En dosis elevadas, la adrenalina puede aumentar la automaticidad en el tejido de conducción y provocar extrasístoles y otras arritmias.

5.1.2 MÚSCULO LISO.

Los efectos de la adrenalina en el músculo liso de los diferentes órganos y sistemas dependen del subtipo de receptor adrenérgico que predomine en cada subtipo de músculo. En los bronquios, la adrenalina produce intensa dilatación (acción beta 2). En el aparato gastrointestinal, la adrenalina generalmente relaja (efectos alfa y beta). En los esfínteres pilórico e ileocecal, la acción depende del tono preexistente.

En el músculo uterino las acciones de la adrenalina dependen de la especie, la fase del ciclo sexual, el estado de gestación y la dosis administrada. Durante el último mes de embarazo y en el momento del parto la adrenalina inhibe el tono y las contracciones uterinas. En la vejiga, la adrenalina relaja el músculo detrusor y contrae los músculos del trigono y del esfínter. En el iris, la adrenalina contrae el músculo radial produciendo midriasis.

5.1.3 MÚSCULO ESTRIADO.

La adrenalina puede actuar en dos sitios: a) en la placa motora (acción alfa), donde favorece la liberación de acetilcolina y b) directamente en la fibra muscular (acción beta). La consecuencia final suele ser temblor muscular.

5.1.4 EFECTOS METABÓLICOS.

La adrenalina incrementa la glucosa y el ácido láctico en sangre por varios mecanismos. En el páncreas, la adrenalina tiene un efecto dual; cuando actúa sobre los receptores beta 2 se estimula la liberación de insulina y cuando se activan los receptores alfa 2, se inhibe su liberación.

5.1.5 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

La adrenalina no atraviesa la barrera hematoencefálica, sin embargo su administración se acompaña con frecuencia de aprensión, cefalea, desasosiego y temblor, por acciones periféricas.

5.2 ADRENALINA EN EL SHOCK ANAFILÁCTICO.

Desde 1925, la adrenalina ha sido considerada muy útil en el tratamiento del shock anafiláctico puesto que contrarresta eficazmente los efectos de la histamina y de otros mediadores químicos de la alergia. Además de aliviar los síntomas de prurito, ronchas y tumefacción de labios, párpados y lengua, puede salvar al individuo de asfixia por edema de glotis.

Anteriormente se administraba por vía subcutánea, pero estudios recientes han demostrado que la absorción es insatisfactoria por esta vía; los

niveles más altos en plasma se alcanzan en 25 minutos, mientras que por vía intramuscular se obtienen niveles máximos entre 5 y 6 minutos. ^(9,11)

El siguiente esquema nos presenta las indicaciones, dosis y objetivos del uso de adrenalina dependiendo de las reacciones que se presenten. ⁽¹⁰⁾

REACCIONES CUTÁNEAS O RESPIRATORIAS	Indicación: broncoespasmo, hipotensión, urticaria, angioedema.	Dosis: 0.3-0.5 ml 1:1000 IM. Cada 10 minutos si es necesario.	Objetivo: Mantener la vía aérea, reducir la extravasación de fluidos.
REACCIONES CARDIOVASCULARES	Indicación: Hipotensión.	Dosis: 1 microgramo/min inicialmente, después 2-10 microgramos/ min. Solución 1:10000 IV.	Objetivo: Mantener la presión sistólica por arriba de 90mm Hg

5.3 VENTAJAS DEL USO DE ADRENALINA.

- Contrarresta eficazmente el efecto de la histamina.
- Comienzo de acción rápido.
- Produce broncodilatación.
- Aumento de la contracción cardíaca.
- Aumento de la frecuencia cardíaca.
- Redistribución de la sangre a la circulación sistémica.
- Produce aumento del gasto cardíaco.
- Eleva la tensión arterial.
- Revierte rinitis alérgica y urticaria.

5.4 DESVENTAJAS DEL USO DE ADRENALINA

- Rápida biotransformación.
- Requiere la observación del paciente horas después del episodio anafiláctico puesto que pueden presentarse reacciones bifásicas.
- Puede provocar arritmias.
- Puede dar lugar a hemorragias cerebrovasculares.
- Contraindicada en ancianos y pacientes con hipertensión, arritmias y enfermedad coronaria.

6. ANTIHISTAMÍNICOS.

Los efectos de la histamina son mediados por tres tipos diferentes de receptores que existen en la superficie de las células diana y se presentan en el siguiente esquema: ⁽²⁰⁾

Receptores histamínicos.	Efecto.
H1	<p>Es responsable de la mayor parte de las acciones de la histamina en las reacciones de hipersensibilidad tipo I.</p> <p>Dilatación capilar y venosa: eritema o hipotensión sistémica.</p> <p>Aumento de la permeabilidad vascular.</p> <p>Contracción del músculo liso.</p>
H2	<p>Participa en la regulación de la secreción ácida gástrica.</p> <p>Los receptores H2 responden a la histamina secretada por las células similares a las células enterocromafines adyacentes a las células aprietales.</p>
H3	<p>Está implicado en la neurotransmisión.</p> <p>Su papel fisiológico exacto no está claro. Puede tener algún papel importante en el prurito y la percepción del dolor.</p>

6.1 ANTAGONISTAS H1.

Los antihistamínicos H1 son fármacos que antagonizan las acciones de la histamina derivadas de la activación de dicho receptor. Se describen como antagonistas competitivos reversibles, aunque actualmente se sabe que algunos de ellos son realmente agonistas inversos de los receptores H1, ya que inhiben la activación constitutiva del receptor y lo estabilizan en su conformación inactiva. ⁽¹¹⁾

6.1.1 CLASIFICACIÓN.

6.1.2 ANTIHISTAMÍNICOS H1 CLÁSICOS.

Estos fármacos bloquean los receptores H1 tanto periféricos como centrales y provocan cierto grado de sedación. Su acción no es completamente selectiva, pues inhiben, en mayor o menor medida, receptores colinérgicos centrales y periféricos, receptores alfa adrenérgicos y dopaminérgicos. Como consecuencia, presentan acciones farmacológicas propias del bloqueo de dichos receptores, lo cual puede constituir un factor limitante para su utilización continuada. De acuerdo a su estructura se clasifican en:

- Etanolaminas: difenhidramina, dimenhidrinato, clemastina.
- Etilendiaminas: mepiramina.
- Alquilaminas: clorfeniramina, doxilamina.
- Piperacinas: medicina, hidroxicina.
- Fenotiacinas: prometacina.
- Pirrolidinas: tripolidina.
- Otros: ketotifeno.

6.1.3 ANTIHISTAMÍNICOS H1 DE SEGUNDA GENERACIÓN.

También denominados antihistamínicos no sedantes, son más selectivos que los receptores H1, y no atraviesan la barrera hematoencefálica. Tienen por lo tanto, un perfil diferente de efectos adversos y apenas producen sedación.

Los antihistamínicos de segunda generación son: acelastina, cetiricina, levocetiricina, rupatadina, loratadina, ebastina, levocabastina, mizolastina, terfenadina y su metabolito activo, fexofenadina.

6.1.4 FARMACOCINÉTICA.

Los antihistamínicos H1 clásicos se absorben bien por vía oral e inician su acción en 15-30 minutos. Alcanzan concentraciones plasmáticas máximas a las 2-3 horas y la duración de los efectos suele ser de 4-6 horas. Se distribuyen ampliamente por el organismo, atraviesan la barrera hematoencefálica por difusión para llegar a ocupar el 75% de los receptores H1 centrales. La mayoría de ellos sufren metabolización hepática, aunque algunos se eliminan por vía renal.

Los antihistamínicos H1 de segunda generación presentan una absorción rápida y completa por vía oral, que es facilitada en algunos casos por la presencia de alimentos y dificultada en otros. Su acción se inicia 1-2 horas después de la administración, se unen a las proteínas plasmáticas en elevada proporción y prácticamente no atraviesan la barrera hematoencefálica.

Presentan volúmenes de distribución variables, lo que constituye una serie de ventajas, como el menor riesgo de toxicidad dependiente de la

dosis, mínima variación interindividual en el efecto terapéutico, menores interacciones con otros fármacos y menor acumulación del fármaco en los tejidos. La semivida de eliminación de estos fármacos permite dosificarlos una vez al día. Casi todos son metabolizados en el hígado.

6.1.5 ACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Los antihistamínicos H1 bloquean las acciones de la histamina mediadas por dicho receptor. Al bloquear los receptores H1 periféricos, reducen el aumento de la permeabilidad vascular, el prurito, la contracción intestinal y la broncoconstricción provocados por la liberación de histamina. Sin embargo, antagonizan solo parcialmente la vasodilatación inducida por este mediador, ya que en ella participan también receptores H2. ⁽¹¹⁾

Los antihistamínicos H1 clásicos producen efectos complejos en sistema nervioso central, predominando la acción sedante e hipnótica, con diferencias importantes según el fármaco de que se trate y la susceptibilidad del paciente.

Este efecto puede interferir en la actividad diaria, pero también puede ser terapéuticamente beneficioso. En ocasiones, producen paradójicamente estimulación central que origina nerviosismo, excitación e insomnio y, en dosis altas, puede llegar a provocar convulsiones.

Algunos antihistamínicos H1 presentan propiedades antiinflamatorias y antialérgicas que no pueden explicarse solo por su antagonismo sobre receptores H1. Así, se ha visto que inhiben la migración y/o activación de células proinflamatorias: reducen la quimiotaxis de eosinófilos y monocitos.

6.1.6 REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES.

La reacción adversa más frecuente de los antihistamínicos H1 clásicos es la sedación, produciendo desde ligera somnolencia hasta sueño profundo; sin embargo, algunos pacientes desarrollan cierto grado de tolerancia con el uso continuo. La ingestión junto con alcohol y otros depresores del sistema nervioso central presenta un efecto aditivo que entorpece las funciones cognitivas y psicomotoras.

Otras reacciones adversas relacionadas con su acción sobre el sistema nervioso central son cansancio, debilidad, ataxia, hiporreflexia, vértigo, diplopía, visión borrosa, euforia, nerviosismo e insomnio. Por su acción sobre los receptores serotoninérgicos pueden aumentar el apetito y aumentar el peso. Debido a su bloqueo colinérgico, estos fármacos pueden producir sequedad de boca, garganta y nariz, midriasis, retención urinaria y disuria. Las principales reacciones adversas en el aparato digestivo son anorexia, náuseas, vómitos, molestias epigástricas y estreñimiento o diarrea. Utilizados por vía tópica provocan en ocasiones reacciones de hipersensibilidad y fotosensibilización.

La reacción adversa más importante de los antihistamínicos H1 de segunda generación es que pueden provocar arritmias.

6.1.7 INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

El empleo de antihistamínicos H1, es habitual en el tratamiento sintomático de tipo alérgico, como rinitis, urticaria y dermatitis atópica. Los antihistamínicos H1, por vía sistémica constituyen el tratamiento sintomático de elección en la urticaria y el angioedema, aunque su eficacia terapéutica es variable debido a la participación de mecanismos patogénicos no

dependientes de la histamina. En casos de urticaria aguda son más eficaces en el control del prurito que en el edema.

Muchas de las reacciones tipo alérgico a los medicamentos mejoran con la administración de antihistamínicos H1, especialmente si tienen componentes tipo prurito, urticaria y angioedema, y a veces se utilizan como profilaxis.

En las reacciones anafilácticas, en las que intervienen de manera importante mediadores distintos de la histamina, es necesario recurrir a la adrenalina y los corticoides. Los antihistamínicos pueden ser coadyuvantes en el control del prurito, urticaria y edema.

6.2 ANTAGONISTAS H2

Los antagonistas del receptor H1 de la histamina no inhiben la secreción de ácido gástrico. La creación de antagonistas del receptor H2 en el decenio de 1970, brindó pruebas irrefutables de la importancia de la histamina endógena en el control fisiológico de la secreción gástrica. Ejemplos de ellos son la cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina y zolentidina.⁽²¹⁾

6.2.1 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

Los antagonistas del receptor H2 inhiben de manera competitiva la interacción de la histamina con los receptores H2. Son muy selectivos, y tienen un efecto mínimo o nulo en los receptores H1 u otro tipo de receptores. Aunque los receptores H2 se encuentran en múltiples tejidos, entre ellos el músculo liso vascular y bronquial, los antagonistas H2

obstaculizan en un grado mínimo funciones biológicas que no sean la secreción de ácido gástrico.

Los antagonistas del receptor H2 inhiben la secreción de ácido gástrico desencadenada por la histamina; el grado de inhibición es proporcional a la concentración del fármaco en el plasma, dentro de una amplia gama de valores.

6.2.2 EFECTOS ADVERSOS.

Los efectos secundarios más frecuentes son trastornos de la lactación, cefalalgia, mareos, náuseas, mialgias, erupciones cutáneas y prurito. La incidencia de trastornos relacionados con el sistema nervioso central parece más alta en ancianos y en pacientes con trastornos de la función renal. En ocasiones se presenta pérdida de la libido, impotencia y ginecomastia.

6.2.3 APLICACIONES TERAPÉUTICAS.

La aplicación clínica de los antagonistas del receptor H2 se debe a su capacidad para inhibir la secreción de ácido gástrico, sobre todo en pacientes con úlcera péptica.

6.3 ANTIHISTAMÍNICOS EN EL SHOCK ANAFILÁCTICO.

A principios del siglo XX, la histamina fue considerada como el principal mediador de la anafilaxia; sin embargo hoy en día sabemos que hay una gran variedad de mediadores que están involucrados.

Algunos estudios señalan que aunque el tratamiento con antihistamínicos puede mejorar algunos de los cambios tempranos de la

anafilaxia, tienen un efecto mínimo después de los primeros 10 minutos. No obstante, los antihistamínicos tienen efectos importantes en la urticaria y la hipotensión. ⁽¹⁰⁾

El siguiente esquema nos presenta las indicaciones, dosis y objetivos del uso de antihistamínicos dependiendo de las reacciones que se presenten. ⁽¹⁰⁾

REACCIONES RESPIRATORIAS O CUTÁNEAS:	Indicación:	Dosis:	Objetivo:
DIFENHIDRAMINA.	Urticaria.	1 o 2 mg/kg o 25-50 mg por vía parenteral.	Reduce el prurito y antagoniza los efectos de la histamina.
REACCIONES CARDIOVASCULARES:	Indicación:	Dosis:	Objetivo:
RANITIDINA.	Hipotensión.	50 mg en 20 ml. Alrededor de 10-15 minutos.	Mantener la presión sistólica por arriba de 90 mm/Hg.

6.4 VENTAJAS DE LOS ANTIHISTAMÍNICOS.

- Antagonismo sobre los mediadores de la inflamación.
- Utilidad en tipos agudos de alergia que incluyen como manifestaciones iniciales síntomas de rinitis, urticaria y conjuntivitis.
- Profilaxia, que puede bastar para reducir los síntomas hasta un nivel tolerable cuando se administra un fármaco que es un liberador histamínico identificado.
- Pueden ser efectivos contra la hipotensión.

6.5 DESVENTAJAS DE LOS ANTIHISTAMÍNICOS.

- Participación secundaria y coadyuvante en el tratamiento del shock anafiláctico.
- Náusea, vómito, cansancio, debilidad, ataxia, hiporreflexia, vértigo, diplopía, visión borrosa, euforia, nerviosismo e insomnio, sequedad bucal, midriasis, disuria.

7. CORTICOSTEROIDES.

Las glándulas suprarrenales secretan dos tipos de hormonas, los corticosteroides y los andrógenos. Entre los corticosteroides se diferencian dos clases de esteroides según sus acciones: por un lado las relacionadas con el control del agua y los electrolitos: mineralocorticoides y, por otro, con el control del metabolismo y de la inflamación: glucocorticoides. ⁽¹¹⁾

De los distintos mineralocorticoides, la aldosterona es la hormona endógena principal, y su síntesis se realiza en la zona glomerulosa. Afecta el equilibrio hidroelectrolítico, y su acción produce una retención de sodio.

Los principales glucocorticoides endógenos son la hidrocortisona: cortisol y la cortisona, que son sintetizadas en las zonas fasciculada y reticular. Afectan el metabolismo de los carbohidratos, de las grasas y las proteínas e inhiben las respuestas inflamatorias e inmunitarias. También poseen actividad mineralocorticoide.

En la corteza suprarrenal también se producen en pequeñas cantidades algunos esteroides sexuales, principalmente andrógenos.

7.1 SÍNTESIS Y LIBERACIÓN.

Los corticosteroides suprarrenales no se encuentran en estado preformado, sino que son sintetizados a partir del colesterol cuando es necesario disponer de ellos.

7.1.1 GLUCOCORTICOIDES.

La liberación del cortisol es controlada por mecanismos de retroalimentación negativa por el sistema hipotalámico- hipofisario - suprarrenal. Existe un patrón diurno de actividad que muestra un pico de liberación de cortisol en las primeras horas de la mañana.

Existe una serie de estímulos nerviosos sensitivos que regulan la liberación de factor liberador de corticotropina (CRF) en el hipotálamo; ejemplos de estos estímulos son el estrés físico y psíquico, las lesiones y las infecciones.

El CRF, que es un polipéptido de 41 aminoácidos, alcanza el lóbulo anterior de la hipófisis a través del sistema porta hipofisario, y allí estimula la liberación de hormona adenocorticotropa o corticotropina (ACTH).

La ACTH, que se ha formado a partir de una molécula mayor, la proopiomelanocortina, se libera a la circulación, llegando a la corteza suprarrenal, en donde estimula la síntesis y liberación de cortisol a nivel de la zona fasciculada.

Los corticoesteroides naturales y artificiales que circulan en la sangre ejercen un efecto de retroalimentación negativa tanto sobre la producción de CRH como sobre la de ACTH. ^(11,20)

7.1.2 MINERALOCORTICOIDES.

La liberación de aldosterona también es controlada parcialmente por la ACTH, pero son más importantes otros factores, especialmente el sistema renina-angiotensina y los niveles plasmáticos de potasio.

7.2 MECANISMO DE ACCIÓN.

Los corticoides endógenos y sintéticos actúan de manera similar. Tanto si se trata de una hormona como de un fármaco, el glucocorticoide llega a través de la circulación a los tejidos periféricos, donde entra en las células y se fija a los receptores de corticoesteroides que existen en el citoplasma. Después de la fijación de la hormona o del glucocorticoide exógeno, estos receptores son trasladados al núcleo, donde ponen en marcha la transcripción de genes reactivos al los corticoesteroides (GRC), y dan lugar, inicialmente, a moléculas de ARNm y subsiguientemente, por traducción de estas a la formación de productos proteicos. ⁽²⁰⁾

Los productos a que dan lugar estos GRC originan distintos efectos en los tejidos diana. Las acciones de los corticoides dan lugar a dos tipos de efectos: efectos sobre el metabolismo inorgánico: efectos mineralocorticoides y; efectos sobre el metabolismo orgánico: efectos glucocorticoides.

7.3 USO TERAPÉUTICO DE LOS CORTICOSTEROIDES.

Los corticoides producen efectos muy variados y poderosos sobre la fisiología humana. Existen, fundamentalmente, dos áreas de utilización terapéutica en las cuales resultan provechosas las propiedades de los corticosteroides, que corresponden al tratamiento de reposición hormonal en el déficit de corticoides y al tratamiento antiinflamatorio o inmunodepresor.

7.3.1 CORTICOIDES EXÓGENOS.

Además de los corticoides naturales del organismo, también se encuentran disponibles distintos corticoides sintéticos para su uso en la

práctica clínica. Estos agentes varían en cuanto a potencia, semivida, y balance entre sus actividades glucocorticoide y mineralocorticoide.

CORTICOIDES QUE SE EMPLEAN CON FINES TERAPÉUTICOS.

GLUCOCORTICOIDES

Hormonas naturales.

Hidrocortisona.

Cortisol.

Sintéticos.

Prednisolona.

Betametasona.

Dexametasona.

Beclometasona.

Triamcinolona.

MINERALOCORTICOIDES

Sintéticos.

Fludrocortisona.

Deoxicortona.

7.3.1.1 MECANISMO DE ACCIÓN.

Los corticoides exógenos imitan en su mecanismo de acción a los corticoides endógenos.

7.3.1.2 INDICACIONES.

El uso terapéutico de los corticoides tiene dos indicaciones principales, que son el tratamiento de reposición hormonal y el tratamiento con fines antiinflamatorios o inmunodepresores.

Es necesario realizar un tratamiento de reposición con corticoides, cuando las hormonas endógenas son deficitarias, como puede suceder en los siguientes casos:

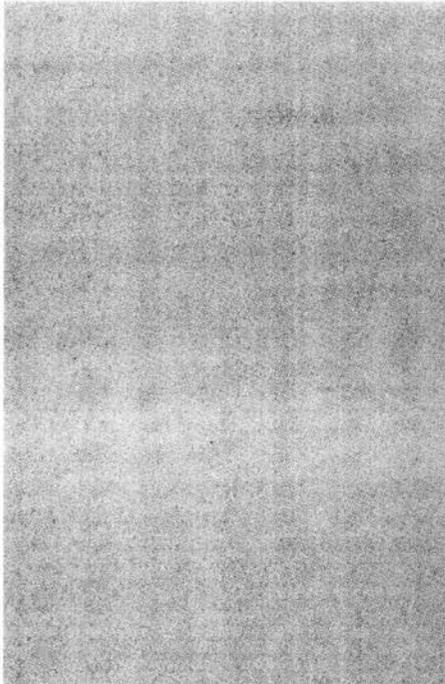
- Destrucción primaria de las glándulas suprarrenales.
- Insuficiencia suprarrenal secundaria, debida a un déficit de origen hipofisario de la ACTH.
- Inhibición del eje hipotalámico - hipofisario - suprarrenal por un tratamiento prolongado con glucocorticoides.

En estos casos se precisa reproducir todas las acciones de los glucocorticoides naturales, y por eso se administran glucocorticoides con actividad mineralocorticoide (como el cortisol), o bien se usan al mismo tiempo, pero por separado, glucocorticoides y mineralocorticoides.

Los efectos antiinflamatorios e inmunodepresores de los glucocorticoides resultan útiles en el tratamiento de una gran variedad de afecciones. En estos casos, se utilizan glucocorticoides sintéticos con escasa actividad mineralocorticoide.

PRINCIPALES EFECTOS DE LOS CORTICOSTEROIDES.

Glucocorticoides.	
Inmunológicos.	Disminución de la producción de linfocitos T y B y de macrófagos. Disminución de la función de los linfocitos T y B y disminución de la reactividad a las citocinas. Inhibición del sistema del complemento.
Antiinflamatorios.	Profundos efectos inhibitorios generalizados sobre la respuesta inflamatoria. Disminución de la producción de mediadores de la inflamación aguda, especialmente los



eicosanoides debido a la producción de lipocortina, una enzima que inhibe a la fosfolipasa A2, mecanismo por el cual bloquean la formación de ácido araquidónico y sus metabolitos.

Reducción del número y de la actividad de células inmunocompetentes circulantes, neutrófilos y macrófagos.

Disminución de la actividad de los macrófagos y fibroblastos implicados en las fases crónicas de la inflamación, lo que da lugar a una disminución de la inflamación y a una disminución de la cicatrización.

Efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos:

Aumento de la gluconeogénesis, disminución de la captación y de la utilización celular de la glucosa, aumento de los depósitos de glucógeno en el hígado (acciones hiperglucemiantes).

Efectos sobre el metabolismo lipídico.

Redistribución de la grasa desde los lugares de depósito sensibles a los esteroides (miembros) hacia los depósitos resistentes a los esteroides (cara, cuello, tronco)

Efectos sobre el metabolismo proteico.

Aumento del catabolismo y disminución del anabolismo, que conducen a la degradación proteica.

<p>Cardiovasculares:</p>	<p>Aumento de la sensibilidad del sistema vascular a las catecolaminas, disminución de la permeabilidad capilar, que dan lugar a un aumento de la presión arterial.</p>
<p>Efectos sobre el sistema nervioso central.</p>	<p>Los niveles elevados pueden producir alteraciones del estado de ánimo (euforia/depresión) o estados psicóticos.</p>
<p>Efectos sobre el hipotálamo y la adenohipófisis.</p>	<p>Efecto de retroalimentación negativa sobre el CRF y la ACTH que dan lugar a la disminución de secreción endógena de glucocorticoides, que pueden persistir tras los tratamientos prolongados por la supresión suprarrenal que producen.</p>
<p>Mineralocorticoides.</p>	
<p>Efectos sobre el riñón:</p>	<p>Aumento de la permeabilidad de la membrana apical de las células del túbulo distal renal a sodio. Estimulación de la bomba sodio potasio/ATP asa que dan lugar a la reabsorción de sodio y a la pérdida de potasio por la orina. Elevan la presión arterial.</p>

7.3.1.3 CONTRAINDICACIONES.

Los corticoides exógenos no deben ser administrados a personas que presenten una infección sistémica, a menos que se esté administrando un tratamiento antimicrobiano específico.

7.3.1.4 VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

El tratamiento de reposición se realiza administrando dos dosis fisiológicas, en un intento de imitar cuando se pueda, el nivel y el ritmo de la secreción natural de corticoides.

Cuando se usa para inhibir las respuestas inflamatorias e inmunitarias, los corticoides se pueden administrar por vía oral o intravenosa, pero cuando se emplean en determinadas afecciones, es preferible su administración tópica.

7.3.1.5 EFECTOS ADVERSOS.

La sobredosificación o el uso prolongado de corticoides pueden exagerar algunas de sus acciones fisiológicas normales dando lugar a efectos secundarios de tipo mineralocorticoide y glucocorticoide. Muchos de estos efectos semejan a los que aparecen en el síndrome de Cushing, trastorno que es causado por un exceso de secreción de corticosteroides endógenos.

Los efectos metabólicos de los glucocorticoides son los siguientes:

- Obesidad centripeta y cara de luna llena que se deben a una redistribución de la grasa.

- Hiperglucemia secundaria a una alteración del metabolismo hidrocarbonado, que puede llegar a producir diabetes clínicamente manifiesta.
- Osteoporosis, que es debida a un efecto catabólico sobre la matriz proteica del hueso.
- Alteración de la estructura normal de la piel, con la aparición de estrías purpúreas, y facilidad para la equimosis por contusión, debido a alteraciones del metabolismo proteico.
- Debilidad muscular y caquexia debidas al catabolismo proteico.
- Inhibición del crecimiento en niños.

El tratamiento con corticoides inhibe la secreción de hormonas suprarrenales a través de una retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo hipofisiario suprarrenal. Puede persistir una atrofia suprarrenal durante años después de suspender un tratamiento prolongado con glucocorticoides. Se precisa en tales casos un tratamiento de reposición con corticoides para compensar la insuficiencia de la respuesta suprarrenal en caso de estrés. ^(13,20)

El tratamiento con corticoides debe ser retirado lentamente, ya que su interrupción sin disminuir paulatinamente la dosis, puede dar lugar a una crisis de insuficiencia renal.

En el tratamiento con glucocorticoides, la modificación de las reacciones inflamatorias e inmunitarias da lugar a un aumento de la susceptibilidad a las infecciones, que pueden progresar sin que se advierta su presencia, por encontrarse inhibidos algunos indicadores normales de la infección, como pueden ser la presencia de inflamación.

Aumenta la susceptibilidad a infecciones bacterianas, virales y micóticas, tanto por agentes que normalmente son patógenos, como por microorganismos oportunistas. Además el tratamiento con corticoides puede reactivar infecciones latentes.

Otros efectos secundarios de los glucocorticoides consisten en cambios en el estado de ánimo, úlcera péptica debida a la inhibición de la síntesis gastrointestinal de prostaglandinas, y problemas oculares como cataratas y exacerbación de un glaucoma.

La retención de líquidos, la hipopotasemia y la hipertensión pueden ser todas ellas, efectos colaterales de cualquier corticoide que posea una actividad mineralocorticoide significativa.⁽²¹⁾

7.4 NOTAS TERAPÉUTICAS SOBRE AGENTES ESTEROIDES ESPECÍFICOS.

GLUCOCORTICOIDES.

7.4.1 HIDROCORTISONA. (CORTISOL)

- Se administra por vía oral en el tratamiento de reposición suprarrenal, y posee actividad mineralocorticoide.
- Se administra por vía intravenosa en el status asmático y shock anafiláctico.
- Se aplica tópicamente en el tratamiento de eccema y afecciones inflamatorias intestinales.

7.4.2 PREDNISOLONA.

- Tiene una actividad predominantemente glucocorticoide.

- Es el medicamento oral de uso más difundido en enfermedades alérgicas e inflamatorias.

7.4.3 BETAMETASONA Y DEXAMETASONA.

- Presentan una actividad glucocorticoide muy elevada y una actividad mineralocorticoide insignificante.
- Son fármacos muy potentes que se usan por vía oral e inyectados con el objetivo de inhibir los procesos inflamatorios y alérgicos, y para reducir el edema cerebral.

7.4.4 BECLOMETASONA.

- Es un fármaco muy potente que no presenta ninguna actividad mineralocorticoide y que resulta útil cuando se aplica tópicamente, ya que se absorbe mal a través de las mucosas de la piel.

7.5 GLUCOCORTICOIDES EN EL SHOCK ANAFILÁCTICO.

Desde 1950, los glucocorticoides han sido ampliamente utilizados en farmacología. Los glucocorticoides son aplicados por vía tópica, oral o intravenosa, y a grandes dosis se presentan efectos inmunosupresores, antiinflamatorios y antialérgicos.

Los glucocorticoides se han usado frecuentemente para tratar reacciones alérgicas. Sin embargo, a pesar de sus efectos antialérgicos, contradictoriamente tienen la capacidad de inducir a reacciones alérgicas inmediatas. La severidad de estas reacciones puede ir desde un rash cutáneo hasta anafilaxia. No obstante, un paciente sensibilizado a un grupo

de glucocorticoides no necesariamente presenta alergia a todos los tipos que existen. ⁽¹⁹⁾

Tal es el caso que Erdmann ⁽¹⁹⁾ reporta, en el cual una paciente con dermatitis atópica presentó reacción anafiláctica después de la administración oral de prednisolona. Se trató eficazmente con adrenalina y antihistamínicos. Posteriormente se realizó un test que mostró reacciones inmediatas a la prednisolona, succinato de prednisolona y betametasona. En contraste con otra prueba, mostró tolerancia a la metil prednisolona y a la dexametasona.

Debido al riesgo de producir reacciones anafilácticas por glucocorticoides, el clínico debe tomar conciencia en cuanto al uso de los mismos, puesto que pueden ocurrir complicaciones severas particularmente en el tratamiento del asma o reacciones anafilácticas producidas por altas dosis. En este artículo se menciona que las reacciones a los glucocorticoides probablemente ocurren más frecuentemente de lo que se ha estimado en los últimos años. ⁽¹⁹⁾

Sin dejar de tomar en consideración lo antes mencionado, el siguiente esquema nos presenta las indicaciones, dosis y objetivos del uso de glucocorticoides dependiendo de las reacciones que se presenten. ⁽¹⁰⁾

REACCIONES	Indicación:	Dosis:	Objetivo:
CUTÁNEAS O RESPIRATORIAS. METIL PREDNISOLONA	Broncoespasmo.	125 mg por vía IV cada 6 horas.	Reducir reacciones retardadas.

7.6 VENTAJAS DE LOS GLUCOCORTICOIDES.

- Supresión de la respuesta inflamatoria.
- Disminución de la respuesta inmunitaria.
- Inhibición del sistema del complemento.
- Aumento de la sensibilidad del sistema vascular a las catecolaminas, que da lugar a aumento de presión arterial.

7.7 DESVENTAJAS DE LOS GLUCOCORTICOIDES.

- La supresión del tratamiento con corticoides no debe realizarse bruscamente, debido a que puede originar insuficiencia suprarrenal aguda con consecuencias graves.
- Aumenta la susceptibilidad a infecciones.
- Capacidad para reactivar infecciones latentes.
- Retardo en la cicatrización.
- Efecto hiperglucemiante.
- Capacidad para producir reacciones anafilácticas.
- Efectos sobre el sistema nervioso central.
- Degradación proteica.
- Osteoporosis.
- En niños puede alterar el ritmo normal de crecimiento.

8. VASOPRESINA.

La arginina vasopresina (VP) también conocida como hormona antidiurética es esencial para mantener el equilibrio hídrico. Su síntesis y liberación depende de la interacción de estímulos osmóticos, hipovolémicos, hormonales y no osmóticos. Se ha demostrado que en estados de shock es fundamental para mantener la homeostasis cardiovascular a través de la regulación del tono vasomotor, el cual determina las resistencias vasculares sistémicas y la presión arterial media, a través de los receptores VI. El estado de shock con vasodilatación refractaria que se presenta en sepsis, respuesta inflamatoria sistémica, hipovolemia, paro cardíaco, politraumatismo, etc, se caracteriza por una fase inicial en la que hay liberación y aumento de los niveles séricos de vasopresina, ésta es seguida por una segunda fase en la que se presentan niveles inapropiadamente bajos de la hormona y éstos se asocian con refractariedad al manejo con volumen, inotrópicos y vasopresores. Se ha demostrado, en estudios experimentales y clínicos, que en esta condición el tratamiento con vasopresina exógena incrementa la resistencia vascular sistémica, la presión de perfusión y el aporte de oxígeno a los tejidos periféricos lo cual hace posible la disminución y suspensión de los vasopresores e incrementa la supervivencia. ⁽²²⁾

La arginina vasopresina también conocida como hormona antidiurética es esencial para mantener el equilibrio hídrico y la estabilidad cardiovascular. En los últimos años su aplicación clínica se ha centrado en el manejo de la de diabetes insípida y de la hemorragia por várices esofágicas. ⁽²⁰⁾

En 1971 Errington describió la cinética de la vasopresina en el shock hemorrágico, a partir de entonces aparecieron en la literatura múltiples estudios relacionados con los cambios y efectos de la vasopresina en el estado de shock. En 1997 Landry y col. Propusieron su uso en el shock

septico refractario y en otros estados de shock asociados a vasodilatación, como el shock anafiláctico. Por los efectos vasculares de la vasopresina y el incremento asociado en la perfusión coronaria, se ha propuesto como medicamento promisorio en la reanimación cardiopulmonar.

8.1 SÍNTESIS Y LIBERACIÓN

La vasopresina es un nonapéptido con un puente disulfuro entre dos cisteínas. El gen que codifica para la síntesis de vasopresina se localiza en el cromosoma 20.

Se sintetiza en las neuronas magnocelulares localizadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo como pre-prohormona la cual está constituida por el nonapéptido arginina vasopresina (AVP), neurofisisina II, aminoácidos básicos, copeptina y un tripéptido de unión. Es transportada del citoplasma al aparato de Golgi donde se almacena en gránulos neurosecretorios. Ahí son separados los diferentes componentes y transportados vía axonal a la hipófisis posterior, en donde se almacenan. Únicamente de 10-20% de la hormona es liberada rápidamente, después se libera en pulsos lentos y continuos. El proceso completo de síntesis, transporte y almacenaje se lleva a cabo en una a dos horas. La liberación de la vasopresina es secundaria a estímulos osmóticos, hipovolémicos, hormonales y no osmóticos. ⁽²²⁾

8.2 REGULACIÓN OSMÓTICA.

La hiperosmolaridad es uno de los estímulos más potentes para la liberación de VP. Es controlada por la activación de osmorreceptores periféricos y centrales. Los osmorreceptores periféricos se encuentran localizados en la vena porta y responden de manera rápida a los cambios

osmolares inducidos por los alimentos y líquidos ingeridos. Los osmorreceptores centrales se encuentran localizados en regiones cerebrales excluidas de la barrera hematoencefálica, detectan cambios de osmolaridad en márgenes muy estrechos. La activación de receptores por cambios osmolares induce despolarización de las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular iniciando el proceso de transporte y liberación de VP.

8.3 REGULACIÓN HIPOVOLÉMICA.

La depleción de volumen intravascular y la hipotensión, estimulan la liberación de VP a través de la activación de receptores de estiramiento que se encuentran localizados en la aurícula izquierda, ventrículos, arco aórtico y seno carotídeo. Los dos primeros registran los cambios de volumen y los segundos registran los de presión. La activación de estos receptores además de la liberación de VP, inicia los mecanismos adrenérgicos, liberación de renina y modulación del péptido natriurtético auricular con la finalidad de mantener estabilidad hemodinámica.

8.4 REGULACIÓN HORMONAL.

Hay una serie de hormonas y mediadores que se liberan en el estado de shock y que estimulan o inhiben directamente la liberación de VP. Los factores liberadores son: acetilcolina, histamina, nicotina, dopamina, prostaglandinas, angiotensina II. La hipoxia y la hipercapnia a través de la estimulación de quimiorreceptores localizados en el cuerpo carotídeo son potentes liberadores de VP.

Los inhibidores descritos hasta el momento son: opioides, ácido gama-aminobutírico, péptido natriurético auricular.

El óxido nítrico (ON) es mediador de la vasodilatación e hipotensión en shock, además tiene la capacidad de inhibir la liberación de VP vía AMPc.

La norepinefrina (NE) tiene acción bifásica porque a través de receptores alfa 1 o alfa 2 estimula la secreción de VP.

8.5 REGULACIÓN NO OSMÓTICA

Dentro de esta se incluyen al dolor, la náusea, la acidosis y el estrés emocional. La náusea puede incrementar los niveles de VP, de 200 a 500 veces, y contribuye a la elevación de ésta durante reacciones vasovagales, vértigo, hiperemesis del embarazo y cetoacidosis.

8.6 METABOLISMO.

Los niveles séricos normales de VP en estado de hidratación adecuada son menores a 4pg/ml, mientras que la privación de agua y el incremento de la osmolaridad plasmática se asocian a niveles de 10 pg/ml. La concentración máxima de orina se logra con niveles de VP de 20pg/ml. Su vida media es de diez a treinta y cinco minutos y es metabolizada por vasopresinazas en hígado y riñón.

8.7 RECEPTORES DE VASOPRESINA.

Los receptores de vasopresina pertenecen a la superfamilia de receptores de proteína G con siete dominios transmembrana. Se han descrito cuatro subtipos de receptores cuya localización, densidad y distribución determinan los diferentes efectos fisiológicos.

Los receptores V1 se localizan en el endotelio vascular y median la vasoconstricción por activación de fosfolipasa C y liberación de calcio por la vía del fosfoinositol. Los receptores V2 se localizan en túmulos colectores renales y células endoteliales y median la retención de agua y el efecto antidiurético de la VP a través de la activación de adenilato ciclasa y el incremento de AMP cíclico. Los receptores V3 tienen efectos centrales e incrementan los niveles de ACTH a través de la activación de diferentes proteínas G. Los receptores de oxitocina (OTR) se localizan en el útero, mama, células endoteliales de vena umbilical, aorta y vena pulmonar. Su activación induce la contracción uterina y participa en la respuesta vasodilatadora dependiente de calcio, mediante la estimulación de óxido nítrico.⁽²²⁾

8.8 EFECTOS SISTÉMICOS.

Las acciones fisiológicas de la VP son las siguientes:

- Regula el metabolismo del agua mediante el aumento en la permeabilidad de los túmulos colectores a través de receptores V2, esto a su vez regula la retención hídrica y su efecto antidiurético.
- Regula el tono vasomotor y de esta manera interviene en la estabilidad hemodinámica.
- Favorece la liberación de ACTH y cortisol.
- A través de activación de receptores V2 causa agregación plaquetaria y liberación de factor de Von Willebrand.
- A nivel cerebral actúa como neurotransmisor involucrado en: Ritmos circadianos, ingesta de agua, regulación cardiovascular, termorregulación y nocicepción.

8.9 VASOPRESINA EN EL ESTADO DE SHOCK.

El efecto antidiurético y la conservación de agua constituye la función más notable de la VP, pero también ésta participa en la homeostasis cardiovascular a través de vasoconstricción, mantenimiento de resistencias vasculares sistémicas y presión arterial. Su efecto antidiurético se observa en márgenes de 1 a 7 pg/ml, y su efecto vasoconstrictor requiere de niveles de 10-200 pg/ml.

La VP es un potente vasoconstrictor en piel, músculo esquelético, grasa, páncreas y tiroides, y su efecto es menor en la circulación mesentérica, coronaria y cerebral, lo cual puede estar en relación con su interacción con ON.

En condiciones fisiológicas la VP juega un papel menor en la regulación de la presión arterial, pero durante el choque hemorrágico, séptico o incluso anafiláctico, es fundamental para mantener la presión arterial.

En el estado de shock la VP tiene una respuesta bifásica. En la primera fase se presenta incremento en su liberación con niveles séricos que varían entre 100-1800 pg/ml, mientras que en la segunda fase los niveles séricos descienden progresivamente hasta 1-12 pg/mL, lo cual se asocia a shock, vasodilatación refractaria e hipoperfusión coronaria. Se ha demostrado en múltiples estudios que esto se relaciona con mal pronóstico y falta de respuesta al manejo con líquidos, inotrópicos y vasopresores.

En estados de shock asociados a vasodilatación existe depleción relativa de VP o lo que también se ha denominado, niveles plasmáticos inapropiadamente bajos, en los cuales a pesar de que se preserva la acción antidiurética se pierde el efecto modulador del tono vascular.

La disminución de los niveles séricos de VP que se presentan en los estados de shock es de etiología multifactorial:

- Depleción de VP en hipófisis posterior secundaria a intensa estimulación osmótica y barorreceptora.
- Insuficiencia autonómica con bloqueo de barorreceptores periféricos, lo cual se asocia a interferencia con la señal disparadora a nivel central.
- Los niveles séricos elevados de norepinefrina, ya sea como parte de la respuesta metabólica al estado de shock o secundarios a su uso terapéutico, condicionan inhibición en la liberación de VP a nivel central a través de los receptores alfa 1.
- El incremento en la síntesis de ON por el endotelio vascular de la hipófisis posterior con la subsiguiente inhibición en la liberación de VP, interfiere con su efecto vasopresor periférico. Dicho proceso se amplifica por la producción exagerada de ON a nivel sistémico y por el efecto sinérgico entre la hipoxia y los niveles bajos de VP sobre la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP.

8.9.1 USO TERAPÉUTICO DE LA VASOPRESINA EN ESTADO DE SHOCK

La corrección de los niveles inapropiadamente bajos de VP mediante la aplicación exógena de esta hormona se ha postulado como una alternativa terapéutica en enfermos con shock y vasodilatación refractarias al empleo de volumen y vasopresores.

La vasopresina ejerce su acción vasopresora en shock en fase de vasodilatación aún en casos de resistencia a norepinefrina, angiotensina II y endotelina.

Los mecanismos involucrados en el efecto hemodinámico de la VP en el estado de shock son:

- Las concentraciones inapropiadamente bajas de vasopresina favorecen una mayor disponibilidad de receptores V1, de tal manera que aun a dosis bajas, la VP los ocupa y ejerce su acción vasoconstrictora.
- La vasopresina potencia el efecto vasoconstrictor de la norepinefrina.
- La vasopresina inhibe los canales de potasio dependientes de ATP en el músculo liso vascular y por esto incrementa la disponibilidad de calcio celular necesario para la contracción de músculo liso.
- La vasopresina bloquea al GMPc que es el segundo mensajero del ON, bloqueando así su acción vasodilatadora.
- La vasopresina bloquea la síntesis de la sintetasa inducible de ON mediada por lipopolisacárido y la liberación de péptido natriurético auricular.

Existen estudios que demuestran que pacientes en estado de shock responden a la infusión de vasopresina a dosis de 0.01-0.04 UI/min. Los niveles séricos de vasopresina oscilaban entre 2.9 a 20 pg/ml antes del tratamiento y una vez iniciada la infusión alcanzaron valores de 50 a 300 pg/ml. Estos estudios demostraron que el empleo de vasopresina incrementa de manera significativa la resistencia vascular sistémica y la presión de perfusión, y mejora el aporte de oxígeno a los tejidos periféricos, lo cual se asoció con una disminución significativa en la mortalidad en comparación con grupos de control que no recibían VP. Se asocia con un incremento en la diuresis, el cual está en relación con una mejor perfusión renal y del lecho esplácnico, con el efecto natriurético y con la regulación de la liberación de otros mediadores como péptido natriurético, renina, angiotensina II y aldosterona.

La infusión de vasopresina debe mantenerse hasta lograr estabilidad hemodinámica y disminución en la dosis de las aminas vasoactivas. Algunos reportes mencionan que esto se logra en periodos de tiempo que van de 2 a 24 horas. La vasopresina debe suspenderse progresivamente, pues de lo contrario se puede volver a presentar el deterioro hemodinámico. ⁽²²⁾

8.9.2 VASOPRESINA EN PARO CARDIACO

El paro cardíaco y la actividad eléctrica sin pulsos se caracterizan por pérdida del tono vascular periférico y estado de shock con vasodilatación, lo cual trae como consecuencia una mala distribución del flujo sanguíneo e hipoperfusión coronaria. La epinefrina, por su efecto vasoconstrictor, es considerada el medicamento de elección en los algoritmos de reanimación, porque incrementa la resistencia vascular sistémica y la perfusión coronaria.

En el paro cardíaco la VP presenta la misma dinámica que en los estados de shock; pueden presentarse niveles séricos inapropiadamente bajos para los requerimientos hemodinámicos. Por este motivo desde 1997 se postuló que la vasopresina podría ser útil para las maniobras de reanimación en paro cardíaco.

La utilidad de la vasopresina durante el paro cardíaco es que incrementa el flujo sanguíneo miocárdico y cerebral, y mejora la sobrevida.

En estudios comparativos entre VP y epinefrina, se demostró que aquellos pacientes que son manejados con vasopresina tienen mejor respuesta a la reanimación cardiopulmonar y una mejor supervivencia. Por lo anterior, en la actualidad la American Heart Association la recomienda como alternativa a la adrenalina en fibrilación ventricular y como medicamento de rescate en aquellos enfermos en paro cardíaco a pesar del

uso de dosis altas de adrenalina. Se requiere un mayor número de estudios; sin embargo la VP parece un medicamento promisorio que puede llegar a ser de primera elección en las maniobras de reanimación de paro cardiaco.

8.10 VENTAJAS DE LA VASOPRESINA.

- Efecto antidiurético y conservación de agua.
- Potente vasoconstrictor.
- Homeostasis vascular a través de vasoconstricción, mantenimiento de resistencias vasculares sistémicas y presión arterial.
- Aún a dosis bajas, la vasopresina se asocia a los receptores V1 y ejerce su acción vasoconstrictora.
- La vasopresina potencia el efecto vasoconstrictor de la norepinefrina.
- Al inhibir los canales de potasio, incrementa la disponibilidad de calcio necesario para la contracción del músculo liso.
- Bloquea la acción vasodilatadora el óxido nítrico.
- Mejora el aporte de oxígeno a los tejidos periféricos.
- Incremento en la diuresis y mejor perfusión renal.
- La American Heart Association la recomienda por su efectividad en la reanimación cardiopulmonar.

8.11 DESVENTAJAS DE LA VASOPRESINA.

- La infusión de vasopresina debe mantenerse de 2 a 24 horas.
- Si se suspende bruscamente su uso, se puede volver a presentar el deterioro hemodinámico.
- Las infusiones de vasopresina se asocian a vasoconstricción e isquemia renal, esplácnica y coronaria.
- Puede inducir crisis anginosas.

9. CONCLUSIONES.

El shock anafiláctico es una reacción sistémica que puede tener consecuencias fatales y exige atención inmediata. Es una reacción que puede presentarse en el consultorio y el primer paso para evitarlas, es la correcta elaboración de una historia clínica completa; el paciente es el único que puede brindarnos información útil en cuanto a su estado de salud o enfermedad. Esta herramienta nos será de gran utilidad para valorar a los pacientes de alto riesgo; y tomar las precauciones necesarias; no obstante, cualquier paciente puede desarrollar una reacción anafiláctica haya o no sido sensibilizado previamente.

El segundo paso importante es el diagnóstico; no debemos confundir una reacción anafiláctica con una reacción tóxica o por sobredosis puesto que el tratamiento es completamente distinto y los medicamentos utilizados para anafilaxia constituyen como cualquier medicamento, una amenaza para la vida.

Es importante contar con un botiquín de emergencias que contenga todos los medicamentos necesarios, puesto que en algunas ocasiones el tratamiento que se considera ideal no resulta completamente satisfactorio para salvar la vida del sujeto; y obviamente debe tenerse el conocimiento adecuado para brindar soporte vital básico, mientras el servicio médico de urgencias llega a auxiliarnos.

En cuanto a las ventajas y desventajas de los medicamentos que analizamos en esta tesina podemos concluir que aunque la adrenalina es el fármaco de elección para muchos autores, la vasopresina está ejerciendo cada vez un mayor poder sobre ella, si bien es cierto que la adrenalina tiene efectos importantes para contrarrestar la acción de la histamina y tiene

importantes efectos en el aumento de la presión arterial, la vasopresina está teniendo mejores resultados clínicos y los estudios señalan la mayor supervivencia de los individuos, por tanto parece un medicamento promisorio que puede llegar a ser de primera elección en muchas entidades.

Por otra parte, los antihistamínicos y glucocorticoides pueden funcionar como tratamientos alternos debido a que muestran efectos importantes en la regulación de la respuesta inmunitaria; sin embargo no pueden ser sustitutos de los anteriores a pesar de sus notables ventajas.

El paciente que presentó un shock anafiláctico no está exento de presentar reacciones bifásicas o retardadas, por lo tanto es importante canalizar a los pacientes a un hospital en donde puedan ser valorados por un inmunólogo o alergólogo y sometidos a tratamiento ulterior, para que no esté en riesgo su vida.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Robins, S.L, Kumar, V, Cotran, R.S. Patología Estructural y Funcional. 5. Edición. México: Mc Graw Hill Interamericana. 1995.
2. Smith, L.H. Fisiopatología. Principios Biológicos de la Enfermedad. México: Panamericana. 1993.
3. Bach, J.F. Inmunología. México: Limusa.1984.
4. Malamed, F.S. Urgencias Médicas en la Consulta de Odontología. 4. Edición. Madrid: Mosby Doyma. 1994.
5. Peña, J. Inmunología. Bases Moleculares y Celulares. Madrid: Pirámide. 1994.
6. Guyton, A. Hall, J. Manual del Tratado de Fisiología Médica. México: Mc. Graw Hill Interamericana. 1999.
7. Roitt, I. M. Fundamentos de Inmunología. 10 Edición. México: Panamericana. 2003.
8. Malagón G. Urgencias Odontológicas. 3. Edición. México: Panamericana. 2003.
9. O'Hollaren, M.T. Anaphylaxis: New Clues to Clinical Patterns and Optimum Treatment. Medscape Allergy and Clinical Immunology 2 (2), 2002.
10. Johnson, R.F, Stokes, P. Anaphylactic Shock: Pathophysiology, Recognition and Treatment. Semin Respir Crit Care Med. 2004; 25 (6): 695-703.
11. Lorenzo, P, Moreno, A, Leza, J.C, et. al. Farmacología Básica y Clínica. 17 Edición. México: Panamericana. 2005.
12. Krautheim, A.B, et al. Chlorhexidine Anaphylaxis: case report and review of the literature. Allergy Unit, Department of Dermatology, University Hospital, Petersgraben 4,4031 Basel. Switzerland. Contact Dermatitis. Medscape. 2004; 50 (3): 113-6.

13. Mycek, M, Harvey, R, Champe, P, et al. Farmacología. 2. Edición. México: Mc Graw Hill Interamericana. 2004.
14. León, M. E. Anestésicos Locales en Odontología. Revista Colombia Médica. Vol. 32. No. 3. 2001.
15. Fauci, A.S, Braunwald, E, Isselbacher, K.J, et al. Principios de Medicina Interna de Harrison. 13 Edición. México: Mc Graw Hill. Interamericana.1994.
16. <http://www.google.com>
17. Koolman,J, Rohm, K.H. Bioquímica. Texto y atlas. 3. Edición. México. Panamericana. 2004.
18. Brown, S.G. Cardiovascular Aspects of Anaphylaxis: Implications for Treatment and Diagnosis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2005; 5 (4): 359-364. Williams and Wilkins.
19. Erdmann, S, Abuzahra, F, Merk, H, et al. Anaphylaxis Induced by Glucocorticoids. Journal American Board Family Practice 2005: 18(2): 143-146.
20. Taylor, M. et al. Lo Esencial en Farmacología. Madrid: Harcourt. 1999.
21. Hardman, J.G, Limbird, L.E, editores. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9. Edición. México: Mc Graw Hill. Interamericana. 1997.
22. Carrillo, R, González,J, Calvo,B. Uso de la Vasopresina en el Estado de Choque. Gaceta Médica Mexicana. Vol. 140. No. 1, 2004.