

302
29



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

HIPERSENSIBILIDAD A LOS
GLUCOCORTICOIDES

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A N :

NORMA ALENAVA HERNANDEZ
ELIZABETH TELLEZ MATA

ASESOR DE TESINA: M.C. PORFIRIO JIMENEZ VAZQUEZ



MEXICO, D. F.

U. B. O.
Porfirio Jimenez Vazquez

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Piensa como una montaña,

*piensa como el cielo
siempre expansivo
con pensamientos
encumbrados.*

*Piensa como un río,
piensa como un arroyo
dejando que tus
pensamientos fluyan
hacia un sueño posible.*

Maria Monahan

Cualquier hombre es capaz de labrar su propio destino con fé, amor y dedicación...

A mis padres por su amor, lucha, sacrificio y la esperanza que tienen para seguir alcanzando mis metas, ya que me dieron la herencia más grande que cualquier ser humano tiene...

A mi abuelita Godeleva por tu ejemplo a seguir...

A mi abuelita Bricia en recuerdo y memoria al amor y la fé que me diste siempre...

A mis hermanos por compartir las alegrías y tristezas en mis años de estudio apoyándome más en las tristezas para no darme por vencida...

A mis cuñados y sobrinos por todo el cariño y apoyo que me han brindado a lo largo de mi vida...

Al C.D. Gabriel González G., Jesús Ortiz F. y Saúl Rivera M. por brindarme su amistad y sus conocimientos, gracias por ser mi segunda formación académica...

Al C.D. José M. Ornelas E. Ibañez por sus consejos y ayuda, mi más sincero agradecimiento...

Al Dr. Sergio Nanni A. gracias por tu amistad y por la culminación de éste trabajo...

A mis amigos por su apoyo en los momentos difíciles...

A mi compañera de tesina Liz Téllez M. por apoyarme y comprenderme, gracias por brindarme tu amistad y confianza...

A mis pacientes y maestros en los cuales compartí una parte muy importante de vida profesional...

A tí por tu comprensión y apoyo incondicional...

A la UNAM, especialmente a la Facultad de Odontología por haberme dado la oportunidad de seguir mis estudios académicos...

Norma Aida.

A la vida porque me ha dado a escoger lo que he querido ser...

A mamá por existir, por darme todas las cosas buenas y bonitas que tiene la vida y que a pesar de todo siempre estas conmigo...

A Félix por ser mi motor, por enseñarme que nada es imposible, que las cosas son fáciles cuando parecen difíciles, por ese positivismo...

A Sergio a pesar de las diferencias que rigen en mi cabeza...

A Claudia por tu apoyo incondicional, por comprenderme, por ser parte de mí...

A Sandy por tu nobleza infinita y enorme corazón...

A mi tío Daniel por su cariño y apoyo permanente...

Al Dr. José Olivares D. por su ayuda en mi formación como profesionalista...

Al Dr. Sergio Nanni A. por su amistad y ayuda en la elaboración de éste trabajo...

A todas las personas que estan cerca de mí...

A todos mis pacientes que creyeron y confiaron en mí...

A la Universidad Nacional Autónoma de México por el placer de sentirme orgullosamente universitaria...

A mi querida Facultad de Odontología *por ayudarme a
crecer y disfrutar la vida de estudiante...*

A mi sueño constante...

ELIZABETH.

I N D I C E

INTRODUCCIÓN

CAPITULO I GENERALIDADES DEL SISTEMA ENDOCRINO

1.1 Glándulas Endocrinas	1
1.2 Glándulas Suprarrenales	2
1.3 Glucocorticoides	5

CAPITULO II MECANISMOS DE ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA E INMUNOSUPRESORA DE LOS CORTICOSTEROIDES.

2.1 Efectos en el Movimiento Celular	14
2.2 Efectos en la Función Celular	18

CAPITULO III HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA.

3.1 Anafilaxia Generalizada	26
3.1.1 Anafilaxia Citotrópica	27
3.1.2 Anafilaxia por agregados	27
3.1.3 Anafilaxia Citotóxica	28
3.2 Células que intervienen en la hipersensibilidad inmediata	29
3.2.1 Células Cebadas	31
3.2.2 Células Basófilas	33
3.3 Mecanismos de Acción de los Mediadores Químicos	35
3.3.1 Histamina	36
3.3.2 Prostaglandinas	39
3.3.3 Factor Activador de plaquetas (PAF)	41
3.3.4 Adenosina	42
3.3.5 Mediadores Enzimáticos	43
3.3.6 Proteoglucanos	44
3.3.7 Mediadores de las Moléculas tóxicas de Oxígeno	45

**CAPITULO IV
HIPERSENSIBILIDAD A LOS GLUCOCORTICOIDES (HIDROCORTISONA).**

4 . 1 Posibles causas de Hipersensibilidad a la Hidrocortisona	47
4 . 2 Signos y Síntomas de Hipersensibilidad a la Hidrocortisona	53

**CAPITULO V
TRATAMIENTO DE SEGUNDA ELECCION EN PACIENTES HIPERSENSIBLES A
LOS GLUCOCORTICOIDES.**

5.1 Medicamentos inmediatos a la hipersensibilidad a los glucocorticoides	59
5.1.1 Adrenalina o Epinefrina	59
5.1.2 Salbutamol	60
5.1.3 Sulfato de Terbutalina	60
5.1.4 Aminofilina	61

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

Uno de los efectos biológicos (tal vez el más importante para el odontólogo) que ejerce la hidrocortisona en el cuerpo, es el de suprimir las alergias.

Es conocimiento de todos que, la alergia es una respuesta hipersensible a un alérgeno al que el organismo ha sido expuesto, y ante el cuál el organismo ha desarrollado anticuerpos y una de las diferentes formas de alergia es la anafilaxia, que es una reacción sistémica aguda que probablemente da lugar a sufrimientos respiratorio y colapso vascular.

Debemos tener en cuenta que las alergias en cuanto a sus manifestaciones clínicas, van desde leves, hasta graves, éstas últimas de gran importancia porque ponen en riesgo la vida del paciente, ya que se producen segundos después de la exposición. Por lo tanto, es de gran interés saber manejar las manifestaciones clínicas inmediatas, porque éstas afectan órganos y tejidos, como

la piel, sistema cardiovascular, sistema respiratorio, ojos y sistema gastrointestinal. Las reacciones pueden llegar hasta una pérdida de conocimiento (shock anafiláctico). Pudiendo ser éstas reacciones localizadas (cuando afectan un sistema) o generalizadas (cuando afectan más de un sistema).

Generalmente las alergias van desde reacciones al látex hasta la administración de fármacos empleados en odontología, como los anestésicos locales.

Haciendo incapié en las reacciones respiratorias así como la anafilaxia generalizada, que son donde más riesgo corre el paciente de perder la vida, es cuando se administran fármacos de emergencia para evitarlas.

La hidrocortisona, es un fármaco de elección para el tratamiento de reacciones alérgicas, es decir, ejerce actividad antiinflamatoria e inmunosupresora. La cortisona fué sintetizada en 1948 a partir de ácidos biliares, y fué el primer glucocorticoide que se introdujo en el comercio. Normalmente, existe en pequeñas cantidades en el hígado como metabolito de la hidrocortisona, pero aparece muy

poco o nada en el plasma, ya que es metabolizada rápidamente. La cortisona administrada tiene que convertirse en hidrocortisona a nivel del hígado para ejercer su acción biológica. La hidrocortisona es activa por vía bucal y puede inyectarse por vía intravenosa una sal soluble de hidrocortisona (succinato sódico de hidrocortisona), cuando interesa obtener un efecto rápido.

Sin embargo, se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad a la hidrocortisona, al tiempo de administrarse en pacientes que presentan ya un cuadro clínico de alergia, anafilaxia o estados asmáticos.

La aplicación de hidrocortisona es una buena opción como método de tratamiento, sin embargo, se tienen casos reportados de reacciones alérgicas o de anafilaxia después de la administración parenteral de glucocorticoides o corticosteroides específicamente la hidrocortisona, tomando en cuenta que éstas reacciones anafilácticas son poco comunes, es por eso que hay pocos casos reportados en la literatura.

Este tipo de información, es de suma importancia o se debe tener muy en cuenta en personas que estén capacitadas en emergencias médicas, o en personas que estén susceptibles de presentar en sus consultorios, riesgos y tengan que recurrir a la aplicación de fármacos como emergencia médica.

La información que se obtuvo es con el objeto de crear un estado de alerta (**precaución**), es decir, muchas veces se administran sustancias (hidrocortisona) que son eficaces para contrarrestar (en este caso) reacciones de anafilaxia, sin saber que, efectivamente, aunque raros los casos, se puede llegar a desencadenar un estado de hipersensibilidad por la administración de glucocorticoides como la hidrocortisona.

Es conveniente saber cada vez más, que realmente existe la evidencia de que éste fármaco sea como sea, causa una alergia o una reacción de hipersensibilidad en el hombre, sabiendo que los corticosteroides son administrados con frecuencia en el tratamiento de esas reacciones.

Por lo tanto, los glucocorticoides o la hidrocortisona se deben administrar muy cuidadosamente, tanto, como saber si la persona a la que se le va administrar dicho fármaco ha tenido o no alguna vez reacciones de éste tipo. Es igual de importante saber las formas en que se manifiesta una reacción de hipersensibilidad por la administración de hidrocortisona.

CAPITULO I

GENERALIDADES DEL SISTEMA ENDOCRINO

GLANDULAS ENDOCRINAS

El cuerpo tiene dos clases diferentes de glándulas: exócrinas y endocrinas. Las glándulas exócrinas, secretan sus productos al interior de conductos, luego los conductos llevan sus secreciones al exterior del cuerpo. Las glándulas exócrinas comprenden: glándulas sudoríparas, sebáceas, mucosas y digestivas. Las glándulas **endocrinas** son al contrario, secretan sus productos en los espacios extracelulares alrededor de las células secoras, ellas secretan interiormente, es decir, hacia adentro. La secreción pasa a través de las membranas celulares, que revisten los vasos sanguíneos al interior de la sangre. Estas glándulas no tienen conductos, las glándulas endocrinas comprenden: la hipófisis, la tiroidea, las paratiroides, las suprarrenales, el páncreas, los ovarios, los testículos, el cuerpo pineal y el timo. En conjunto

constituyen el Sistema Endocrino. Las secreciones de las glándulas endocrinas se llaman **hormonas**, como sabemos el término significa "poner en movimiento". Una hormona puede ser una proteína, una amina o un esteroide.

GLANDULAS SUPRARRENALES

Las glándulas suprarrenales o adrenales son órganos pares situados sobre el polo superior de cada riñón. Cada glándula es encapsulada y dividida claramente en dos capas concéntricas: una periférica de color amarillo, **capa cortical** o simplemente **corteza** de la suprarrenal y otra central, grisácea, la **capa medular** o médula de la suprarrenal. Estas dos capas se consideran dos órganos distintos, sus orígenes embrionarios son diferentes, ya que la corteza proviene del epitelio celómico y por lo tanto del mesodermo, mientras que la Médula se origina de células de la cresta neural, siendo por consiguiente, de origen neuroectodérmico.

La glándula está revestida por una cápsula conjuntiva, en su interior tiene un estroma representado por fibras reticulares que sirven de sostén a las células.

CAPA CORTICAL: ésta se subdivide en tres zonas de diferente disposición celular. La zona que se encuentra inmediatamente debajo de la cápsula conjuntiva se llama Zona Glomerular, sus células, son cilíndricas de núcleo esférico y citoplasma acidófilo con grumos basófilos y gotitas de lípidos; se disponen en agrupamientos globulosos, envueltos por capilares, y secretan un grupo de hormonas llamadas mineralocorticoides.

La Zona Fascicular, es la zona media y es la más ancha de las tres, sus células forman cordones paralelos entre sí y perpendiculares a la superficie del órgano entre los cuales hay una red de capilares, tienen su citoplasma débilmente basófilo, en la mitad externa de la zona, las células contienen en su citoplasma gran número de gotitas de lípidos, dando un aspecto vacuolado

llamándose también "espongiocitos", ésta zona secreta hormonas llamadas glucocorticoides.

Y la zona interna llamada Zona Reticular, está limitante a la zona medular, sus células se disponen en cordones irregulares, que se ramifican libremente adoptando un aspecto de red, son de menor tamaño, su citoplasma es acidófilo con pequeña cantidad de lípidos en su interior, ésta zona sintetiza hormonas sexuales tanto masculinas como femeninas llamadas gonadocorticoides.

Por último, la Médula Suprarrenal, que consta de células poliédricas y se disponen en cordones formando una densa red en cuyas mallas hay capilares y vénulas, éstas células están colocadas entre un capilar y una vena, las fibras nerviosas se encuentran en el lado del capilar, mientras que la secreción se acumula en el polo celular hacia la vena. La zona medular es secretora de Catecolaminas representadas por la Adrenalina y Noradrenalina, que son sustancias químicas mediadoras del sistema nervioso simpático.

La capa cortical tiene como función, producir esteroides lípidos que tienen por característica la presencia de núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno. En el proceso de biosíntesis de las hormonas a partir del colesterol, se añaden a éste núcleo radicales químicos, lo que confiere acciones diferentes a los diversos productos finales. Podemos agrupar los esteroides elaborados por la corteza en tres categorías, según su acción predominante:

glucocorticoides, mineralocorticoides y hormonas sexuales.

GLUCOCORTICOIDES.

Los glucocorticoides, representados principalmente por el **cortisol** (Hidrocortisona) y la corticosterona, actúan en los metabolismos protéico, lipídico y de los hidratos de carbono, promueven el catabolismo protéico con consiguiente aumento en la producción de glucógeno (gluconeogénesis) e incremento de glucosa en la sangre. Causan la movilización de lípidos de sus depósitos normales de tejido adiposo, es decir, distribuyen y aumentan la grasa corporal.

Los Mineralocorticoides, de los cuales el más importante es la aldosterona, actúan principalmente a nivel de los túbulos renales, pero también sobre la mucosa gástrica, glándulas salivales y sudoríparas, estimulando la reabsorción de sodio. La deihidroepiandrosterona es la única hormona sexual secretada por la corteza en cantidades fisiológicamente significativas, tiene efecto masculinizante y anabolizante, aunque su potencia es inferior su efecto es reducido en condiciones normales.

La función básica de la suprarrenal está relacionada con la homeostasis del organismo, es decir, el mantenimiento de la constancia del medio interno. En acciones globales las hormonas reaccionan a los estímulos tanto fisiológicos como patológicos más variados, como tensión emocional, ayuno, variaciones de temperatura, infecciones, administración de diversos fármacos, ejercicio muscular y hemorragias, es decir, la hidrocortisona tiene la capacidad de **suprimir** las alergias y las respuestas inflamatorias. Debemos saber que la secreción de cortisol está controlada por la ACTH, cuando el nivel de cortisol disminuye se

secreta más ACTH, y cuando aumenta la secreción de cortisol, la secreción de ACTH disminuye, así se conservan los niveles normales de cortisol. La producción de hormonas de la suprarrenal, permite al organismo compensar la acción de tales estímulos, por tanto, la suprarrenal y todos los otros mecanismos homeostáticos están continuamente actuando sinérgicamente y antagonicamente en el mantenimiento de la homeostásis.

Volviendo a los glucocorticoides, la hidrocortisona (hormona secretada), ejerce un número elevado de acciones en el cuerpo, teniendo efectos sobre el metabolismo de proteínas y carbohidratos, es decir, en cuanto a proteínas, la hidrocortisona es una hormona catabólica, en hígado convierte la proteína en carbohidrato, la hidrocortisona estimula las células hepáticas para transformar proteínas en hidratos de carbono y por lo tanto proporciona más cantidad de azúcar a la sangre, tendiendo a elevar la glucemia.

La hidrocortisona tiene efectos catabólicos sobre el tejido linfático, disminuye el volumen del timo, del bazo y otros; inhibe la síntesis de DNA y por lo tanto inhibe la mitosis. Provoca la supresión del crecimiento, en fracturas disminuye la cantidad de tejido contenido en el callo, inhibe la proliferación de fibroblastos en heridas al igual que la producción de anticuerpos.

Desde el punto de vista farmacológico, los glucocorticoides son los medicamentos más poderosos y más utilizados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y mediadas inmunológicamente. Sin embargo, es importante saber, que su uso se relaciona con toxicidad importante, peligro y efectos secundarios que deben tenerse en cuenta al iniciar el tratamiento.

Son hormonas esteroides de 21 carbonos, derivadas del metabolismo del colesterol, es decir, éste tipo de esteroides no se depositan en la corteza adrenal pero son sintetizados a medida que se los necesita, en la zona fasciculada y en zona reticular, el colesterol es convertido en pregnenolona que es metabolizada en progesterona, luego a desoxihidrocortisona y finalmente en

hidrocortisona. La actividad de éstos fármacos depende de la presencia de un grupo hidroxilo en el carbono 11. Dos de los corticosteroides que se usan más frecuentemente son la cortisona y prednisona, que son inactivos hasta que se convierten in vivo en compuestos 11-hidroxil, respectivamente son la hidrocortisona y la prednisolona.

Se han desarrollado nuevos esteroides que tienen una potencia antiinflamatoria muy superior a la cortisona. Las ventajas importantes de estos nuevos medicamentos como la prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona y dexametasona, es que ejercen poco efecto sobre la reabsorción renal de sodio. La potencia clínica de estos diversos esteroides sintéticos depende de las tasas de absorción, concentración en tejidos blancos y tasas de metabolismo y eliminación subsecuentes.

La mayor parte se absorben bien después de la administración bucal. La captación de los corticosteroides por lo general no es afectada con enfermedades intestinales intrínsecas y la toma de alimentos no influye en la absorción. Casi el 90% de cortisol

endógeno circulante está unido a una proteína plasmática de alta afinidad (globulina captadora de corticosteroide). La mayor parte de los esteroides sintéticos excepto la prednisolona, tiene baja afinidad para la globulina captadora de corticosteroide uniéndose predominantemente a la albúmina. Sólo la pequeña porción de corticosteroides circulantes que no están unidos a proteína, están libres para ejercer su acción biológica, mientras que aquellos que se relacionan con proteínas están protegidos de degradación metabólica.

Los corticosteroides se metabolizan en hígado y los metabolitos conjugados aproximadamente el 95% se excretan por riñón y el resto se pierde en el intestino. El complejo de esteroide y receptor, tiene alta afinidad para cromosomas de interfase nuclear y por lo tanto, se une al DNA cromosómico, esto desencadena la transcripción de DNA con la formación de RNAmensajero, que provoca la síntesis de nuevas proteínas.

La susceptibilidad a los efectos colaterales varía, ya que algunos pacientes con tratamiento a dosis altas parecen tolerar

corticosteroides con pocos efectos adversos, mientras que otros tratados con pequeñas dosis por intervalos cortos, desarrollan efectos colaterales devastadores.

Esta sensibilidad diferencial se puede relacionar con diferencias individuales en la proteína captadora plasmática (con riesgo en los pacientes hipoalbuminémicos) y variaciones en el metabolismo y eliminación de esteroides sintéticos . La sensibilidad a los glucocorticoides está unida estrechamente a la región de histocompatibilidad H-2 y existe alguna evidencia de eslabonamiento de antígeno de leucocitos humanos análogos (HLA).

CAPITULO II

MECANISMO DE ACCION ANTIINFLAMATORIA E INMUNOSUPRESORA DE LOS CORTICOSTEROIDES.

En éste capítulo es difícil diferenciar y explicar por separado cada mecanismo de acción, el antiinflamatorio y el inmunosupresor, simplemente porque a la reacción inflamatoria sigue siempre una respuesta inmunológica.

La forma en que funcionan los corticosteroides es creando respuestas celulares y tisulares, como la eliminación del tejido linfoide. Estas respuestas están mediadas por receptores intracelulares a corticosteroides, ocurriendo diversos acontecimientos complejos, es decir, la hormona (cortisol o hidrocortisona) se fija a receptores intracitoplasmáticos de los corticosteroides, formando así complejos de esteroide-receptor, éstos a su vez viajan hacia el núcleo de la célula asociándose a éste mismo núcleo. Este proceso trae como resultado la producción de mRNA específico, que a su vez conduce la síntesis

de proteínas nuevas. Se puede decir que ésta proteína nueva ejerce la función de ser inhibidora, es cierto también que ésta síntesis de proteína y de RNA provocada por los corticosteroides se acompaña del efecto inhibitor, esto se puede apreciar sobre células linfoides.

Los mecanismos de acción de los corticosteroides en el hombre incluyen superposición de efectos antiinflamatorios puros con efectos inmunosupresores. Sin embargo, el principal mecanismo de los corticosteroides es suprimir la inflamación impidiendo el acceso de ciertas células como los neutrófilos y monocitos a la zona inflamada.

Para tener un mejor entendimiento de los efectos que provocan los glucocorticoides sobre las diversas clases de leucocitos, estos efectos se dividen en dos categorías:

- Movimiento celular (tráfico, cinética y capacidad circulatoria).
- Capacidades funcionales celulares.

EFFECTOS EN EL MOVIMIENTO CELULAR

La característica principal, como se mencionó anteriormente, por la cuál los corticosteroides ejercen efectos antiinflamatorios en el hombre, es simplemente que evitan o de alguna u otra manera bloquean la acumulación de neutrófilos en zonas inflamatorias, que como sabemos ésta acumulación es lo que provoca el estado inflamatorio, a su vez éstos neutrófilos viajan a la zona de lesión, fagocitan las bacterias, liberan enzimas y dan muerte celular a microbios.

Volviendo a los efectos que causan los corticosteroides, éstos provocan el movimiento de los neutrófilos de manera compleja y diversa. Es decir, causan la neutrofilia, es cuando provocan la liberación de neutrófilos jóvenes que salen de la médula ósea hacia la circulación y estimulan el aumento de la semidesintegración de los neutrófilos circulantes, finalmente estos agentes disminuyen la migración y acumulación de éstos neutrófilos en sitios de inflamación.

Los corticosteroides inhiben la adherencia de los neutrófilos al endotelio vascular (después del estímulo inflamatorio) y en consecuencia reducen su desplazamiento desde los vasos hacia el sitio de inflamación y algo similar ocurre con la adherencia de eosinófilos, provocando lógicamente eosinopenia, claro está después de la administración de corticosteroides, sólo que en éste caso no hay destrucción de células, sino que hay una redistribución de los eosinófilos circulantes que van desde el espacio intravascular a otros lugares corporales.

En resumen, el efecto corticosteroide en los eosinófilos circulantes es así: impidiendo la adherencia de las células al igual que el transporte hacia lugares inflamatorios y provocan eosinopenia por redistribución celular.

Al administrar corticosteroides, al igual, se ejercen efectos considerables sobre el movimiento de linfocitos y monocitos y la cinética circulatoria, es decir, hay también una linfocitopenia y monocitopenia, éstas respuestas son más lentas y pasajeras y son máximas en cuatro a seis horas después de la administración

bucal o parenteral de la droga, con el subsecuente restablecimiento de valores normales a las veinticuatro horas, ésta manifestación ocurre después de cada dosis de corticosteroides, es decir, antes de cada dosis el número de linfocitos vuelve a la normalidad para disminuir cuatro a seis horas después de administrar la droga.

Uno de los efectos principales de los corticosteroides sobre las células linfoides en las dosis utilizadas en enfermedades mediadas de tipo inflamatorio e inmunológico, no es una supresión funcional cualitativa, sino una depleción cuantitativa de linfocitos de la circulación, lo cual hace que queden menos disponibles para el tejido que interviene en la reacción inmunológica, es decir, los corticosteroides causan linfocitopenia circulante, con depleción selectivamente mayor de linfocitos T que de linfocitos B, por una redistribución de células fuera de la circulación.

A la administración de corticosteroides, éstos provocan la linfocitopenia y es porque los linfocitos intravasculares componen dos fondos principales:

Fondo recirculante, forma aproximadamente el 70% de linfocitos intravasculares, éste 70% comprende sobre todo linfocitos T de vida larga, en equilibrio constante con la porción extravascular mucho mayor, a la cual tiene acceso fácil del fondo de linfocitos recirculantes contenidos en ganglio linfático, bazo, conducto torácico y médula ósea.

El fondo no recirculante, forma aproximadamente el otro 30% restante del fondo común de linfocitos intravasculares, tiene por lo general linfocitos que no son T de vida breve, las células normalmente no tienen acceso libre para entrar y salir de la circulación, pasan su vida fuera y se gastan o son activadas y abandonan el espacio intravascular.

De ésta manera los corticosteroides provocan depleción del espacio intravascular, suprimiendo en forma considerable células T de vida larga que forman parte de éste fondo común circulante corporal total muy importante de células, que en circunstancias normales tienen acceso relativamente libre entrando y saliendo del espacio intravascular.

La droga actúa en el tráfico ó movimiento de éstas células y altera temporalmente este equilibrio constante, en forma de una linfocitopenia.

Por lo tanto, los corticosteroides probablemente modifican la superficie del linfocito, ésta modificación tal vez desempeñe un papel importante en el proceso de redistribución, algo similar ocurre con los efectos de los corticosteroides sobre la circulación de monocitos y en la capacidad de adherencia de neutrófilos y eosinófilos.

EFFECTOS EN LA FUNCION CELULAR

Es importante mencionar que los corticosteroides in vitro, han comprobado que suprimen la fagocitosis y las funciones microbicidas de los neutrófilos y si se utilizan en concentraciones suprafarmacológicas, estabilizan las membranas y de los lisosomas de los granulocitos alterando todas la capacidades funcionales, al igual que disminuyen las respuestas inflamatorias,

es decir, bloquean la liberación de enzimas lisosómicas, también éstas respuestas de los granulocitos a los factores quimiotácticos han sido suprimidas empleando concentraciones elevadas de corticosteroides *in vitro*.

Algo muy importante de saber, es que se ha comprobado que el principal efecto de los corticosteroides sobre los neutrófilos en concentraciones farmacológicas *in vivo* es únicamente el bloqueo, es decir los corticosteroides deprimen la citotoxicidad, pero no destruyen los precursores de las células citotóxicas, es por eso que las células no pueden alcanzar la zona inflamatoria, pero conservan bastante bien sus capacidades funcionales.

Cabe indicar que los monocitos son más sensibles a los efectos de los corticosteroides que los neutrófilos.

Como ya mencionamos, los corticosteroides no sólo producen monocitopenia y disminución de la migración de monocitos hacia sitios inflamatorios, sino que también inhiben la actividad microbicida de monocitos humanos en las concentraciones que pueden alcanzarse *in vivo*.

Cuando ocurre la supresión de la hipersensibilidad cutánea tardía, es porque los monocitos son incapaces de responder normalmente al factor inhibidor de la migración de macrófagos, éste factor es producido por linfocitos sensibilizados.

Los monocitos macrófagos son las células que se convierten en células epitelioides y células gigantes multinucleadas en la formación de reacciones granulomatosas.

De ahí se deduce que el grado elevado de sensibilidad que tienen los monocitos hacia los corticosteroides puede explicar la respuesta visible (de enfermedades granulomatosas) de hipersensibilidad a la terapéutica corticosteroide; habiendo también desintegración de granulomas que contienen micobacterias durmientes, esto ocasiona una reactivación tuberculosa en algunos pacientes en dónde su terapéutica, es el uso de corticosteroides.

Todos los aspectos de la función linfocitaria, que van desde la elaboración de antígenos y la activación de linfocitos a la proliferación, diferenciación y diversas funciones efectoras,

pueden suprimirse aplicando concentraciones lo suficientemente elevadas de corticosteroides, pero esto es sólo in vitro.

La mayor parte de fenómenos familiarizados con inmunidad de tipo celular, como de tipo humoral, constituyen una diversidad de interacciones celulares y de cooperación que van desde un equilibrio entre efectos auxiliares y efectos supresores hasta los efectos acumulativos de tipos celulares múltiples, en cooperación intervienen en las ramas efectoras de la respuesta inmune.

La interferencia de las funciones o la disponibilidad de un tipo celular determinado puede impedir toda la reacción inmunológica, es decir, los corticosteroides tienen capacidad de suprimir directamente las funciones de linfocitos y monocitos, de interferir en su disponibilidad para la reacción inmunológica, o en ambos aspectos.

Se ha dicho que los monocitos son sensibles a los corticosteroides, sin embargo, en la práctica la mayor parte de capacidades funcionales de los linfocitos, como la producción y liberación de mediador, la actividad citotóxica, incluyendo

respuestas proliferativas son relativamente resistentes a las concentraciones de corticosteroides que pueden alcanzarse en clínica. Entonces, se confirma que el mecanismo principal que ejercen los corticosteroides en concentraciones farmacológicas, son sus efectos sobre las células linfoides interfiriendo con su disponibilidad para la reacción inmunológica.

Es importante mencionar que los corticosteroides, provocan la inhibición del metabolismo del ácido araquidónico, es decir, como las prostaglandinas son vasodilatadores que provocan dolor y los leucotrienos promueven la quimiotaxis y aumentan la permeabilidad capilar, estos son mediadores de dicho ácido y por lo tanto son mediadores de la inflamación, en éste caso, los corticosteroides promueven la síntesis de lipomodulina , una proteína que inhibe la fosfolipasa A2, las calpactinas forman otro grupo de proteínas que son consideradas idénticas a la lipomodulina, sin embargo, los corticosteroides no estimulan su síntesis, éstas calpactinas se fijan a los fosfolípidos de tal manera, que estos dejan de ser sustratos para las fosfolipasas.

Estas acciones sobre la fosfolipasa o los fosfolípidos a su vez previenen la liberación de ácido araquidónico y la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos.

Metabolismo de los corticosteroides: La cortisona y otros corticosteroides sintéticos son absorbidos rápida y completamente en el tracto gastrointestinal. Luego de la administración oral se alcanzan las concentraciones máximas plasmáticas en una a dos horas. La degradación hepática de los corticosteroides lleva a una disminución bastante rápida de la concentración plasmática y en unas ocho horas, sólo puede demostrarse un 25% del valor máximo y en unas doce horas el compuesto activo desaparece totalmente .

Los fármacos (el fenobarbital y fenitoína) que promueven la actividad de las enzimas microsomales del hígado aceleran el metabolismo de los corticosteroides.

CAPITULO III

HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA.

Actualmente se sabe que las respuestas inmunes no son siempre beneficiosas, y que no siempre se relacionan con una resistencia ó una protección a la lesión o infección, sino por el contrario, pueden tener consecuencias desagradables ó lesivas para el huésped, a estos efectos dañinos, es lo que se conoce como hipersensibilidad o alergia. Es decir, la hipersensibilidad son una especie de respuestas alteradas con respecto a un antígeno, dando lugar a reacciones patológicas capaces de lesionar tejidos e interferir con el funcionamiento de los órganos dentro del individuo.

La hipersensibilidad inmediata es un tipo de reacción alérgica, que trae como consecuencia efectos fulminantes, presentándose en pocos minutos.

Es una respuesta de dos fases, con un efecto inicial inmediato sobre vasos sanguíneos, (aumento de permeabilidad vascular), la

contracción del músculo liso, y glándulas secretoras (aumento de secreción), seguido más tarde por una respuesta inflamatoria. Estos efectos son provocados por la presencia de mediadores interactuando con células blanco, dichos mediadores son una especie de liberación de sustancias con actividad farmacológica, a partir de células mediadoras.

Los ejemplos de antígenos que pueden producir hipersensibilidad incluyen medicamentos, inyectados ó inhalados, polen inhalado ó partículas de polvo, alimentos ingeridos y aceites ó sustancias químicas de plantas en contacto con la piel.

Al respecto, la hipersensibilidad inmediata puede ser generalizada ó local cutánea, la reacción de hipersensibilidad más rápida que se presenta, en circunstancias como la administración de antígeno a un huésped, se llama Anafilaxia, ésta resulta de la sensibilización de células cebadas fijas a tejido por anticuerpos citotrópicos después de la exposición al antígeno.

Anafilaxia Generalizada.

La Anafilaxia generalizada, se presenta unos minutos después de la reacción antígeno-anticuerpo, provocando la liberación sistémica de aminas vasoactivas. Laboratorio: la anafilaxia generalizada se obtiene inyectando una pequeña dosis de antígeno a un animal (dosis sensibilizante), y algunos días más tarde, otra dosis intravenosa de antígeno (dosis desencadenante). Las manifestaciones varían según especie y también del órgano afectado.

En el hombre, la anafilaxia generalizada se manifiesta por prurito, eritema, vómitos, dolor abdominal, diarrea y trastornos respiratorios; y en casos graves puede haber edema de laringe y colapso vascular, llegando a causar la muerte de la persona.

En tanto la Anafilaxia local, es una reacción de hipersensibilidad inmediata, presentándose en un órgano blanco como tubo digestivo, mucosa nasal ó piel.

Generalmente existen tres tipos diferentes de Anafilaxia: a) Citotrópica, b) Por agregados y c) Citotóxica.

. Anafilaxia Citotrópica.

La anafilaxia citotrópica, ocurre en la que después de un período de latencia de dos días entre la inyección de antisuero y la de antígeno, los anticuerpos se han fijado a los tejidos del receptor, estos anticuerpos que son capaces de fijarse a los tejidos reciben el nombre de citotrópicos, si provienen de la misma especie, se llaman Homocitotrópicos, entonces al contacto con una pequeña cantidad de antígeno, puede producir anafilaxia citotrópica, aquí el antígeno se combina con los anticuerpos unidos a las células blanco (por ejemplo, células cebadas) que contienen diversas sustancias mediadoras, incluyendo aminas con acción vascular y el resultado es la liberación de los mediadores por dichas células.

Anafilaxia por agregados.

La anafilaxia por agregados, aquí no es necesario un período de latencia, se inyecta el antígeno inmediatamente después del antisuero, después de la interacción antígeno-anticuerpo en la sangre, pudiendo aparecer un efecto secundario sobre células blanco, por liberación de mediadores.

Estas dos últimas reacciones tanto la citotóxica como por agregados pueden ser simultáneas, es decir, si se inyecta rápidamente un antígeno a un animal sensibilizado que posee anticuerpos circulantes y fijados a los tejidos, la intensa liberación de mediadores provocará anafilaxia.

Anafilaxia Citotóxica.

La anafilaxia citotóxica, este tipo se debe a la inyección de anticuerpos contra antígenos propios de las células, se debe a anticuerpos contra tejidos ó antígenos tisulares.

En este tipo de lesión citotóxica, los anticuerpos pueden dar lugar a enfermedades en el hombre, ya que en animales de laboratorio producían daño tisular por dos mecanismos principales. Primero, el anticuerpo reacciona con las células tisulares, produciendo citólisis y muerte celular directa.

La anafilaxia citotóxica podría deberse a éste tipo de fenómenos. En el hombre, algunas reacciones hemolíticas también podrían corresponder a esta variedad. Segundo, se requiere de la intervención de otras células, como neutrófilos y macrófagos,

cuando el anticuerpo contra el tejido reacciona con su antígeno, sobre una célula tisular o membrana basal, el complejo antígeno-anticuerpo que se forma puede entablar una reacción con las células fagocitarias.

CELULAS QUE INTERVIENEN EN LA HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA.

Estas células se adhieren a la propia inmunoglobulina fijada, pero la adherencia aumenta mucho por fijación de complemento. La reacción del anticuerpo con células circulantes, tales como eritrocitos, puede producir, además de citolisis, fagocitosis por células del sistema reticuloendotelial. Mientras que en los tejidos, la fijación del anticuerpo, y el complemento puede significar acumulación de células, por ejemplo, neutrófilos y liberación de componentes dañinos en el momento de la reacción con el anticuerpo ó el complemento.

Además, el anticuerpo también puede facilitar la acción citotóxica de linfocitos, y quizá de macrófagos, como células destructoras en

las reacciones citotóxicas celulares llamadas dependientes de anticuerpo.

Por lo tanto, se comprende entonces que la anafilaxia general puede desencadenarse por diversas reacciones inmunológicas, tomando en cuenta mecanismos de tipo I (reacciones de hipersensibilidad inmediata), tipo II (efectos tóxicos de anticuerpos contra células y tejidos) y tipo III (efectos tóxicos de complejos de anticuerpos con antígeno). Aclarando también que en cada caso, la vía final, es la liberación de mediadores farmacológicos de las células.

Como mencionamos anteriormente, que a toda lesión sigue siempre la respuesta inmune, y este tipo de respuesta inmune como la hipersensibilidad inmediata, ésta mediada por IgE, es decir, ésta respuesta está mediada por la reacción de antígeno con anticuerpos IgE que ocupan el receptor específico sobre células cebadas, a nuestro saber las IgE, se caracterizan por tener la capacidad de fijarse (por medio del fragmento Fc) a células de la misma especie, como células cebadas y basófilos, es por eso

que la interacción del antígeno con estos anticuerpos fijados a células, ocasiona que se degranule la célula cebada, liberando mediadores preformados y generar nuevos mediadores. Las IgE, desempeñan una función importante en inmunopatología a pesar de que su concentración en el suero es baja, tan importantes son, ya que componen la base de las manifestaciones de hipersensibilidad inmediata.

Es decir, cuando la IgE está unida a éstas células actúa como receptor para el antígeno que estimuló su producción y por lo tanto, el complejo de antígeno con anticuerpo resultante, desencadena lo que son respuestas alérgicas de tipo inmediato (anafilácticas) mediante la liberación de mediadores. Cabe señalar, que en personas con hipersensibilidad alérgica mediada por anticuerpos la concentración de IgE es incrementada en forma notable.

Células Cebadas.

Las células cebadas son células tisulares con una función predominante en la inflamación mediada por IgE. Son

abundantes, especialmente, en tejidos e interfases entre individuo y ambiente, en órganos tales como piel, pulmones, tubo digestivo y mucosa nasal.

Los factores de las células cebadas son quimiotácticos para otras células inflamatorias incluyendo eosinófilos, neutrófilos y células mononucleares.

Las células cebadas se caracterizan por la presencia del receptor de membrana de alta afinidad para IgE (FceRI) y gránulos citoplásmicos que contienen histamina (50-200 por célula), estas células son más ó menos grandes (10-15 micras de diámetro), tienen un sólo núcleo redondo ú oval excéntrico y gránulos citoplásmicos unidos a la membrana que son más pequeños que los gránulos citoplásmicos de los basófilos. A pesar de que las células cebadas y los basófilos tienen gránulos citoplásmicos con histamina y receptores de alta afinidad para IgE en membrana, las células cebadas difieren de los basófilos en forma, contenido de mediadores y sensibilidad a la alteración (modulación) por fármacos.

A nivel tisular, las células cebadas son de apariencia variable, por ejemplo, células redondas, ovales ó espiculares. Los gránulos citoplásmicos de células cebadas contienen mediadores preformados que abarcan proteoglicanos aniónicos.

Su degranulación por IgE, se caracteriza por crecimiento y solubilización de los gránulos citoplásmicos y también la fusión de la membrana de gránulos citoplásmicos adyacentes con la membrana de la célula. Los conductos formados entre los gránulos citoplásmicos y la membrana celular externa permiten la comunicación de dichos gránulos solubilizados con el espacio extracelular. Estos gránulos citoplásmicos de la célula cebada contienen cantidades mucho mayores de histamina en comparación con los basófilos.

Células Basófilas.

Los basófilos son células circulantes con muchas de las propiedades funcionales de las células cebadas tisulares. Los basófilos maduros son las células más pequeñas de la serie granulocítica. Estos basófilos comparten con las células cebadas

receptores de alta afinidad para IgE y gránulos citoplásmicos que contienen histamina, pero difieren de las anteriores, en que se sintetizan y maduran en médula ósea, circulan en sangre y generalmente no están en el tejido conectivo.

A diferencia de las células cebadas, los basófilos poseen núcleos bilobulados ó multilobulados, tienen una cromatina nuclear de condensación periférica y agregados citoplásmicos de glucógeno.

Además de su núcleo excéntrico de las células cebadas, también tienen prolongaciones de la membrana distribuidas ordenadamente en la superficie y carecen de la cromatina nuclear de condensación periférica, al igual que de los agregados de glucógeno citoplásmicos.

Otra característica de los basófilos es que tienen dos proteínas de membrana, la proteína de cristal de Charcot-Leyden y la proteína básica en la membrana celular de éstos.

En condiciones inflamatorias, se encuentran cantidades de basófilos de pequeñas a moderadas que incluyen piel, intestino delgado, riñones, nariz y ojos.

MECANISMOS DE ACCION DE LOS MEDIADORES QUIMICOS.

Las células cebadas y basófilos, generan y liberan compuestos capaces de interactuar con otros leucocitos al aumentar su migración no específica o dirigida, a éstos compuestos se les llama Mediadores Quimiotácticos. Algunos son específicos para la célula, otros se dirigen a diversas poblaciones de linfocitos. Las diversas células como las cebadas y basófilos, median sus respuestas con la liberación ó generalmente de compuestos químicos ó reclutando a otras células para liberar ó activar mediadores químicos adicionales. Estos mediadores son sustancias químicas endógenas que nacen de la activación de células inflamatorias mediante una respuesta inmunitaria, también se queman ó se liberan por la estimulación directa de las células por citocinas ó efectores liberadores, o por medicamentos o sustancias químicas exógenas. Los mediadores se clasifican por su función en aquellos con propiedades vasoactivas y de contracción de músculo liso, aquellas que atraen a otras células

denominándose factores quimiotácticos, enzimas, proteoglucanos y moléculas reactivas generadas por el metabolismo del oxígeno.

A lo que nos referimos, es que una vez activada la célula, la generación y liberación de estos mediadores se acompañan por una serie rápida de ciertos bioquímicos intracelulares, como la activación de enzimas asociadas a membranas, el efecto de estas reacciones enzimáticas intracelulares, es la fusión de membranas de los gránulos citoplásmicos una con la otra y con la membrana de la célula cebada, esto es prácticamente la degranulación de la célula .

La liberación de mediadores a partir de células cebadas sigue en curso claro de una respuesta inmediata (15-30 minutos máximo).

La respuesta inmediata, está mediada principalmente, por efectos de la histamina y leucotrienos de la célula cebada.

Histamina.

Dentro de los mediadores vasoactivos y de contracción del músculo liso, se encuentra la histamina, ésta a su vez se localiza en los gránulos de las células cebadas y basófilos. La histamina

se genera por la acción de descarboxilasa de histidina sobre el aminoácido histidina.

La histamina puede constituir hasta el 10% del peso de los gránulos de esta célula, está unida a través de los enlaces iónicos a proteoglucanos o proteínas sobre la célula cebada y el gránulo del basófilo y en forma muy fuerte se une a la heparina de la célula cebada. La histamina se desplaza de estos sitios de unión en el gránulo por exposición a un incremento de concentraciones iónicas.

Se encuentra de una manera excesiva en todo el organismo, en células cebadas y basófilos, llegando las concentraciones tisulares altas en intestino, pulmón y piel. La histamina se libera de sus almacenes celulares cuando estas células se activan inmunitariamente por acción antígeno sobre anticuerpos IgE unidos a membrana.

Se detectan niveles sanguíneos incrementados durante la anafilaxia, y diversas urticarias.

La histamina trabaja fisiológicamente al interactuar con uno de tres receptores separados de la célula (H1, H2 y H3).

Las funciones que realiza el H1, van desde la contracción del músculo liso en bronquios, intestino y útero, hasta el aumento de la permeabilidad vascular entre las células endoteliales venulares, poscapilares. La función del H2, es incrementar la secreción gástrica ácida y estimula la producción de moco en vías respiratorias, aumenta los valores intracelulares de AMP cíclico, inhibe la quimioquinesis de leucocitos y estimula a los linfocitos T supresores. El H3 inhibe la liberación y disminuye la síntesis de histamina.

Otras acciones de la histamina, es la vasoconstricción pulmonar, elevación de niveles intracelulares de GMP cíclico, aumento en la producción de moco nasal, incremento de la quimioquinesis de los leucocitos, y producción de prostaglandinas a partir de tejido pulmonar.

Clinicamente , la liberación de histamina se manifiesta con reacciones de mácula y pápula en piel y secreción de moco en

vías respiratorias, cólico intestinal, liberación de ácido gástrico y enzimas, producción de moco intestinal, hipotensión y arritmia cardíaca.

Prostaglandinas y Leucotrienos.

Las prostaglandinas y leucotrienos, son productos de la ácidooxigenación y lipooxigenación enzimática respectivamente del ácido araquidónico, éste a su vez derivado de un fosfolípido de la membrana, estos productos enzimáticos son mediadores esenciales de la inflamación. Abarcan características vasoactivas, propiedades activas en músculo liso y quimiotácticas. El ácido araquidónico, es un ácido graso de 20 carbonos y cuatro dobles ligaduras, se libera de fosfolípidos de membrana, por medio de la acción secuente de la enzima fosfolipasa C y diacilglicerolipasa, o simplemente por la intervención directa de la fosfolipasa A2 en la membrana de los fosfolípidos ya liberados, el ácido araquidónico se metaboliza por vías de ciclooxigenasa ó lipooxigenasa.

El producto generado por la ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico de las células cebadas es la prostaglandina D2 (PGD2).

En comparación, los basófilos no generan productos de ciclooxigenasa, en cambio las células cebadas del tejido conectivo si generan primariamente PGD2 de dicho ácido liberado. Las prostaglandinas llevan a un eritema prolongado con respuestas de permeabilidad vascular de mácula y pápula. Sin embargo, también el eritema sistémico y los episodios de hipotensión en paciente con mastocitosis sistémica, se debe a la liberación de éste ácido.

En cambio, cuando se metaboliza el ácido araquidónico por vía lipooxigenasa, se generan a su vez una serie de compuestos biológicos principales y que son activos, llamados leucotrienos, LTB4, LTC4, LTD4 y LTE4, éstos son productos predominantes de las células cebadas de mucosas. Los productos modificados de la lipooxigenasa, como leucotrienos sulfidopéptidos, inducen la contracción del músculo liso, broncoconstricción y secreción de moco de vías respiratorias y reacción de mácula y pápula en piel.

Cuando son inyectados intravenosamente, provocan hipotensión y arritmias cardíacas, estos leucotrienos son más eficaces con respecto a la histamina, teniendo por lo tanto una función importante en los trastornos alérgicos.

Factor Activador de plaquetas (PAF).

Es el quimiotáctico más eficaz para eosinófilos, es capaz de atraer diversos leucocitos, el efecto depende de la concentración. En las reacciones mediadas por células cebadas se generan tres especies moleculares principales con capacidad para modular la quimiocinesis de neutrófilos. La más rara es el factor quimiotáctico de alto peso molecular para neutrófilos (HMW-NCF), reacciona con urticaria manifiesta y broncoconstricción mediada por alergenos, provoca leucocitosis neutrofilica transitoria y un incremento en la expresión de receptores para el complemento de los neutrófilos, otros dos mediadores de bajo peso molecular capaces de modular la quimiotaxis de neutrófilos son el LTB4 mencionado anteriormente y el PAF, su potencia es mayor que otras moléculas quimiotácticas para neutrófilos. Este factor,

provoca la liberación del ácido carbónico en la posición 2, es decir, ésta segunda posición, por lo general es ácido araquidónico.

El PAF activa varios tipos celulares como plaquetas y éste mecanismo de activación tiene que ver con la agregación y liberación de plaquetas, también activa neutrófilos y eosinófilos, dando como resultado la liberación de constituyentes granulares al igual que es también un quimiotáctico muy eficaz. Cuando es inyectado por vía intravenosa, sus efectos celulares son, mostrando neutropenia transitoria, trombocitopenia y basopenia, ésta administración intravenosa es asociada con marcada hipotensión. Tiene capacidad para atraer leucocitos o inducir depresión cardíaca.

Adenosina.

La adenosina es un nucleósido que se libera de las células cebadas después de usar ATP durante el proceso de degranulación, puede degradarse por medio de adenosina desaminasa ó captarse de nuevo por la célula y fosforilarse hacia AMP. Su actividad biológica es mínima.

Estos niveles se incrementan durante la hipoxia, la adenosina interactúa con dos receptores A1 y A2 en las membranas, el receptor A2 se relaciona con la elevación en los niveles intracelulares de AMP cíclico, y se bloquea con sustancias del tipo de metilxantina, lo que apoya más aún la función de la adenosina en el asma. Cuando se inhala la adenosina provoca broncoconstricción. In vitro, la adenosina no provoca la liberación de mediadores de las células cebadas pero potencia la liberación de mediadores de células cebadas inducidas por IgE por medio de los receptores A2. La adenosina es también capaz de inducir secreción de líquidos y electrólitos del epitelio intestinal.

Mediadores Enzimáticos.

Los mediadores enzimáticos (enzimas), se encuentran en los gránulos de células cebadas y basófilos, éstas enzimas se liberan por la activación de estas células. Se liberan enzimas de tipo proteasas neutras e hidrolasas lisosomales.

Las proteasas neutras, son útiles para identificar las células en el tejido, identifica una proteasa trípica que se presenta en todas las

células cebadas de mucosas y tejido conectivo, ésta enzima constituye del 25 al 50 % de proteína granular de los gránulos de las células cebadas. Otra proteasa neutral es específica de quimiotripsina también identificada en las células cebadas y constituye del 10 al 20% de la proteína, los gránulos en las células cebadas del tejido conectivo. Al igual que la carboxipeptidasa que está presente abundantemente en los gránulos de células cebadas.

Otro tipo de enzimas son las hidrolasas ácidas que están distribuidas ampliamente en los lisosomas de diversas células.

Proteoglucanos.

Los proteoglucanos son compuestos químicos que se encuentran en la matriz estructural de los gránulos citoplásmicos de las células cebadas y basófilos, son importantes en el almacenamiento y liberación de mediadores por estas células. El proteoglucano granular principal en las células cebadas es la heparina, ésta es un anticoagulante capaz de modular la acción de la triptasa, también está presente en éstas células una parte de

proteoglucano granular muy sulfatada llamado condroitinsulfato E, y los condroitinsulfato A y C se encuentran en los basófilos. Estos condroitinsulfatos a parte de actuar como moléculas estructurales, proporcionan sitios de unión para otros mediadores presentes dentro de la célula cebada.

Mediadores de las Moléculas tóxicas de Oxígeno.

Los mediadores que funcionan como moléculas tóxicas de oxígeno, son liberadas de la acción de neutrófilos, eosinófilos y quizá también células cebadas. Las moléculas quimiotácticas de células cebadas permiten que estas células interactúen con neutrófilos y eosinófilos. La activación quimiotáctica de los neutrófilos se asocia con la liberación de mediadores tóxicos del oxígeno.

En la fase inmediata de la reacción, hay edema de la mucosa bronquial, eritema, secreción de moco y broncoconstricción, esta reacción es acompañada de liberación de histamina y diversos quimiotácticos de leucocitos, como prostaglandinas y leucotrienos.

La reacción inflamatoria bronquial se acompaña en sangre, de factores quimiotácticos para neutrófilos y eosinófilos y por una evidencia de infiltración de neutrófilos y particularmente de eosinófilos en las vías respiratorias. Por lo tanto la reacción inmediata depende de mediadores vasoactivos y broncospásticos, particularmente histamina, prostaglandina, PAF, leucotrienos, sulfidopéptidos y adenosina.

Las citocinas que promueven crecimiento y diferenciación de células cebadas, así como otras citocinas tales como factor liberador de histamina generadas por macrófagos y linfocitos pueden activar las células cebadas para liberar mediadores.

CAPITULO IV

HIPERSENSIBILIDAD A LOS GLUCOCORTICOIDES (HIDROCORTISONA)

POSIBLES CAUSAS DE LA HIPERSENSIBILIDAD A LA HIDROCORTISONA.

Es bien sabido que los corticosteroides son medicamentos muy utilizados en el tratamiento de reacciones alérgicas, tratamiento a personas que sufren asma bronquial, rinitis alérgica, artritis reumatoide y otros tipos de enfermedades en donde son empleados los corticosteroides, pero que a su vez desarrollan reacciones anafilácticas después de administrados por vía intravenosa. Es importante saber que éstas reacciones se presentan raramente y pueden llegar a ser potencialmente amenazadoras para la vida de los pacientes que necesitan tratamiento corticosteroide.

Se ha escrito, que una de las causas probables que provocan la hipersensibilidad a la hidrocortisona, son la presencia de preservadores y estabilizadores, los cuales son añadidos a las ampulas de los corticosteroides, como la presencia del aditivo

carboximetilcelulosa, sin embargo la mayor parte de los casos que han sido reportados en la literatura, nos dicen que las reacciones alérgicas a los corticosteroides son por sí mismos más que por los propios aditivos, pero no deja de existir el caso de un paciente tratado con corticosteroides y el aditivo carboximetilcelulosa fué claramente responsable de la reacción.

Otras hipótesis para poder justificar la hipersensibilidad a los corticosteroides, una de ellas es que la hidrocortisona es una hormona esteroide endógena y su transformación en succinato probablemente altere su aceptabilidad en el organismo, tomando en cuenta también algo muy importante, que en la mayoría de los casos reportados en la literatura los pacientes presentan reacciones alérgicas sólo a los ésteres succinatos corticosteroides, mas no presentan reacciones a los acetatos ya sean de hidrocortisona o metilprednisolona. Como éstos compuestos provocan las reacciones anafilácticas tipo I, esto pudiera deberse a que éstos compuestos son de bajo peso

molecular, involucrándose en sus combinaciones de haptenos con proteínas para la formación de antígenos.

Esta especificidad de los haptenos sirven para enlazar proteínas y por lo tanto para la formación de complejos con antigenicidad selectiva, es decir, las sustancias con estructuras de ciclopentafenantreno y su molécula tal como la hidrocortisona, pueden actuar como antígenos incompletos ó haptenos, los cuales se convierten en antígenos completos cuando se combinan con las proteínas del cuerpo.

Ello puede explicarnos tal reacción en un paciente a dichos ésteres succinato de prednisolona e hidrocortisona, y la marcada ausencia de reacciones a los ésteres de acetato de hidrocortisona y de metilprednisolona.

Otro hallazgo para suponer la hipersensibilidad a los corticosteroides, es que en los pacientes cuando requieren de tratamiento corticosteroide, la vía de administración intravenosa es un factor importante o que debe considerarse influyente, ya que es un medio por el cuál, las reacciones pudieran presentarse

de manera inmediata, tal es el caso en que no se observaron reacciones inmediatas y ni siquiera tardías en soluciones administradas intradérmicamente (disoluciones 1:100), sin embargo, posteriormente se han administrado soluciones (solu-medrol) por vía intravenosa, una dosis inicial de 4mg sin presentar ninguna reacción en la siguiente hora, de tal manera que 40 mg más fueron administrados, entonces a los diez minutos siguientes, el paciente fué cuando manifestó reacciones anafilácticas.

Con esto queremos llegar a una cierta relación que sugiere que las reacciones son relativas a las dosis administradas, al igual que las vías de administración empleadas, ya que en algunos casos se han administrado soluciones (40 mg) sin causa y síntomas anormales.

La relación posible que se presenta, es porque se administran dosis de 4 mg de solu-medrol por vía intravenosa y no ocasiona ninguna reacción, pero al administrarse 40 mg de la misma droga intravenosamente, si hubo reacción inmediata.

Desde el punto de vista químico, la explicación posible de que la metilprednisolona produzca una reacción positiva, es que el grupo metilo en el carbono 6, parcialmente compensa la distribución electrónica causada por la doble fijación entre el carbono 1 y carbono 2, de la estructura química de la hidrocortisona.

Es decir, la estructura química de la metilprednisolona y la hidrocortisona difieren por la presencia de una doble unión entre el carbono 1 y carbono 2 del grupo metilo adherido al carbono 6 .

La falta de constancia del succinato de sodio de metilprednisolona en resultados dados por pruebas cutáneas, entre que si provoca o no reacciones alérgicas, se debe de hecho a que el succinato de sodio de metilprednisolona en solución, contiene una pequeña fracción de metilprednisolona que no está succinilatada. Entonces, puede existir suficiente metilprednisolona para causar una reacción anafiláctica cuando es administrada (40 mg).

Otras hipótesis nos plantean la posible relación que pudiera existir en los pacientes que son alérgicos ó sensibles a la aspirina, aquí es adecuado mencionar que los pacientes que son

sensibles a la aspirina, manifiestan reacciones similares a las reacciones por corticosteroides, ésto se debió a estudios realizados en la literatura como es el caso de personas que presentaron reacciones de broncoespasmo, angio-edema, erupciones, anafilaxia, se encontró atopia y que son sensibles en pruebas de piel a la hidrocortisona y por lo tanto resultaron ser alérgicos a la hidrocortisona y metilprednisolona.

En otros pacientes fué evidente el broncoespasmo, no se presentó angio-edema, reacciones cutáneas, anafilaxia, no se encontró atopia, no se encontraron respuestas de sensibilidad en piel, pero sin embargo resultaron ser alérgicos a la hidrocortisona y a la aspirina. De ahí la suposición de la posible relación de que los pacientes que son sensibles a la aspirina, pudieran serlo también a la hidrocortisona. Pero esto han sido sólo suposiciones. Al igual que generalmente éstas situaciones han ocurrido en pacientes con estado asmático y que tienen que recurrir a estos fármacos, deduciendo de ahí que tal vez éstos pacientes llegan a un límite de tolerancia (sensibilizados) y cuando se les vuelve a

presentar dicha crisis asmática y tienen que acudir a la administración de hidrocortisona, es cuando manifiestan reacciones anafiláticas severas (hipersensibilidad). Pero éstas son sólo conjeturas, ya que dicha hipersensibilidad también se ha presentado en pacientes que no son asmáticos y en pacientes atópicos.

Una nota importante, es que a veces los pacientes con asma no toleran los agentes corticosteroides por la vía intravenosa, pudiendo existir una tolerancia por vía oral o intradérmica.

SIGNOS, SINTOMAS Y MANIFESTACIONES CLINICAS.

Durante la administración ya sea intravenosa (una de las posibles causas), oral ó local de corticosteroides, específicamente la hidrocortisona, se presentan reacciones de hipersensibilidad tipo I; o sea, reacciones anafiláticas. Como se mencionó anteriormente, éstas reacciones son potencialmente amenazadoras para la vida de un paciente con asma, por ejemplo.

Es importante saber distinguir, cuándo la administración de hidrocortisona está provocando reacciones anafilácticas, es decir, sabemos que en un paciente asmático, el síntoma de broncoespasmo es típico de un asma bronquial. Sin embargo la severidad del broncoespasmo que usualmente conduce al uso de terapia corticosteroide administrada intravenosamente puede **enmascarar de manera adversa el broncoespasmo** causado por éste tratamiento (corticosteroide) en ciertos casos.

En la mayoría de los casos el broncoespasmo aumentado o de tipo severo es el primer signo que suele manifestarse en reacciones de hipersensibilidad a los corticosteroides, sabemos que el broncoespasmo es una manifestación verdaderamente grave, ya que ello implica la falta de respiración o mejor dicho la obstrucción de las vías aéreas y la incapacidad de poder respirar y por consiguiente la angustia de sentirse asfixiado.

Por lo tanto, cobra importancia ya que el paciente dañado si no es atendido a tiempo puede llegar a la muerte. El signo de broncoespasmo, en grados variables se puede distinguir

fácilmente en pacientes que no padecen de asma, en esos casos se presenta inicialmente con tos, respiración difícil, tensión y dolor en el pecho, mientras que en pacientes que sufren ya de un broncoespasmo pre-existente, el signo sería una severidad o aumento del mismo.

En ambos casos, las complicaciones serían una dificultad ó alteración respiratoria severa, es decir, una caída rápida de FEV, seguida por un cuadro disneico y en algunos casos se manifiesta claramente la reacción cianótica, hasta alcanzar una pérdida de la consciencia, se puede observar también que la respiración se hace más superficial, sin embargo, puede o no detectarse pulso radial o detectar un pulso muy leve.

En el aspecto circulatorio, a partir del signo cianótico a medida que el paciente va empeorando, se pueden presentar algunas petequias, shock, hipotensión, taquicardias con la posibilidad de provocar embolo pulmonar, al igual que en un infarto al miocardio o lo que es un paro cardío respiratorio.

Otra manifestación como la urticaria generalizada, seguida en algunas veces por angio-edema, muchas veces se presenta en la zona misma donde se aplicó la inyección y gradualmente se va diseminando a los lugares adyacentes. Otros lugares donde se ha manifestado la urticaria es la zona de la espalda, área de glúteos, brazos, tronco, piernas, cara y abdomen. La urticaria que aparece va acompañada en algunos de los casos por un salpullido o erupciones rojizas y hasta a veces purpúricas. La generalización de la urticaria se puede lograr a veces hasta las veinticuatro horas, sin olvidar también que éstas erupciones cutáneas son tipo macular y papular.

Es de interés mencionar que los intervalos de tiempo muchas veces son relativos, ya que en algunos casos las manifestaciones se presentan a los pocos segundos o minutos y en otros casos las reacciones se han presentado en intervalos que van desde treinta minutos hasta una hora ó más y sin embargo las reacciones no dejan de ser amenazadoras para la vida.

Otros signos no menos importantes, son el dolor abdominal en la zona del hígado, dolor lumbar irradiando a los genitales, en caso de eritema en la cara se ha manifestado una sensación de quemazón, generalmente el paciente se siente indispuesto.

Las náuseas y el vómito se presentan en muy pocos de los casos, así como la parestesia y temblor, igual que un salpullido en el paladar duro.

Estos últimos signos, se relacionan en casos en que se ha administrado fosfato de sodio de hidrocortisona por vía intravenosa, con la diferencia que en un caso sólo manifestó parestesia y en otro se manifestaron parestesia, temblor, náusea, vómito y erupción macular.

Las reacciones mencionadas podrían ser del tipo I inmunológicas clasificadas por Gell y Coombs, en las cuales existe una reacción entre antígeno y anticuerpo específico de la IgE.

CAPITULO V

TRATAMIENTO DE SEGUNDA ELECCION EN PACIENTES HIPERSENSIBLES A LOS CORTICOSTEROIDES.

Las reacciones manifestadas que mencionamos anteriormente pueden ser reversibles si se tiene un conocimiento pronto y un manejo adecuado emergente.

El propósito es llamar la atención a complicaciones que son poco frecuentes a la terapéutica parenteral con hidrocortisona. Los médicos quienes la administran deben estar preparados de que existe una reacción anafiláctica que pueda ocurrir. Sin embargo, tal reacción puede ser reversible si se administran ciertos fármacos de manera inmediata, que a continuación mencionamos para poder prevenir las reacciones anafilácticas o iatrogénicas, que en algunos casos se han aplicado obteniendo respuestas satisfactorias.

MEDICAMENTOS INMEDIATOS A LA HIPERSENSIBILIDAD.

Adrenalina o Epinefrina.

La adrenalina o epinefrina por vía subcutánea de 0.2 a 0.5 ml de 1:1000 para revertir la reacción, entonces el paciente empieza a recuperarse lentamente. La adrenalina se utiliza en pacientes sanos con broncoespasmo espontáneo por vía subcutánea. En el asma bronquial humano, la adrenalina es capaz de suprimir el acceso, especialmente por broncodilatación (efecto B₂), y también por disminución de la congestión (edema), bronquial por su acción vasoconstrictora (efecto alfa), en esos casos, el alivio sintomático coincide con el aumento de la capacidad vital y del volúmen de espiración forzada (disminuidos en el asma y con la reducción del volúmen residual), aumentado en el asma.

Es decir, cuando se administra por vía intravenosa (lentamente y por goteo), en el paciente produce un discreto aumento de la frecuencia y amplitud respiratoria, por estimulación del centro respiratorio.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Salbutamol Nebulizado.

O beta-agonistas nebulizados, el Salbutamol está indicado para el tratamiento y profilaxis del asma bronquial, así como, para el tratamiento de las obstrucciones reversibles de las vías respiratorias asociadas a asma y bronquitis crónica. El Salbutamol, posee una potencia B1 muy inferior a la B2, de manera que posee poca acción estimulante cardíaca y taquicardizante, a pesar de poseer poca acción vasodilatadora periférica.

Sulfato de Terbutalina.

La Terbutalina, en forma semejante al Salbutamol, produce efectos B2 preponderantes con respecto a los B1, de modo que posee poca acción estimulante cardíaca (taquicardia), siendo activa por todas las vías de administración. Este fármaco es utilizado especialmente en pacientes con trastornos cardíacos, a una dosis de 0.25mg por vía parenteral.

Aminofilina.

En otros casos, se ha requerido la administración de Aminofilina, que se ha empleado en el tratamiento del asma bronquial, durante las crisis asmáticas, cuando las crisis asmáticas son prolongadas y graves, no ceden con las drogas simpaticomiméticas. Se emplea la Aminofilina como broncodilatador por vía intravenosa, dosis de 250mg en 10ml por vía intravenosa, si el acceso dura de menos de doce horas, o dosis de 500mg en 2ml por vía intramuscular, si es más prolongado, en inyección lenta (cinco a diez minutos). En algunos casos en que el paciente no responda a la administración intravenosa, puede ser útil emplear la Aminofilina en aerosol, nebulizaciones de una dosis de 250mg en 10ml. Los resultados son satisfactorios la droga es muy eficaz y en la mayoría de los casos los síntomas ceden (disnea obstructiva).

Se debe tomar en cuenta, que muchas veces se encuentran pacientes en estado asmático que no toleran los agentes corticosteroides por vía intravenosa, sin embargo, hay pacientes

que se les administran corticosteroides por vía oral sin tener consecuencias funestas.

Otro medio por el cuál se podrían tratar estos pacientes, sería administrar los acetatos de metilprednisolona y de hidrocortisona, de igual manera la triamcinolona, dexametasona y prednisolona.

Ya que en algunos casos, como

se mencionó anteriormente se presenta hipersensibilidad a los succinatos, más no a los acetatos y a la prednisolona anhidro.

Los mediadores que son liberados por la acción que ejercen los corticosteroides que traen como consecuencia, las reacciones de tipo I (inmediatas), estos mediadores pueden ser inhibidos, cuando los receptores que están localizados en el citoplasma de las células involucradas, se combinan con fármacos que bloquean las acciones, en éste caso de los corticosteroides.

Por ejemplo, la broncoconstricción producida por la histamina en los fenómenos de hipersensibilidad inmediata tipo I es prevenida por los antihistamínicos, ya que éstos evitan la contracción producida por acción del antígeno. Las drogas antihistamínicas,

son activas para suprimir los fenómenos alérgicos en el paciente, siendo muy poco eficaces en el asma bronquial, a pesar de que éstas drogas inhiben la broncoconstricción producida por la histamina. Eso se debe a que en la reacción antígeno-anticuerpo que desencadena el ataque de asma, no sólo se libera histamina, sino otros mediadores, sobre toda la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (leucotrienos), vasoconstrictor potente que se libera en mayor cantidad que la histamina en los asmáticos, y que no es antagonizada por los antihistamínicos. Es decir, los antihistamínicos antagonizan a dosis muy pequeñas el broncoespasmo histamínico.

Los antihistamínicos, actúan directamente sobre las células efectoras, es decir, tienen una acción directa sobre dichas células impidiendo o bloqueando la acción de la histamina por lo tanto, los antihistamínicos por su semejanza química con la histamina se fijan en los receptores histamínicos bloqueando la unión de éstos con la histamina, que por si sola no puede actuar.

Otra forma de evitar la hipersensibilidad por el uso de corticosteroides, es suspender por completo y de manera definitiva cualquier solución que esté compuesta de corticosteroides o hidrocortisona.

CONCLUSIONES

Se concluye que en las reacciones de tipo I (inmediatas), se presentan fenómenos en los cuáles interactúan múltiples mecanismos y factores inmunológicos que deben tomarse en cuenta, es decir, tomar precauciones durante la administración intravenosa de corticosteroides. Se refiere que la hipersensibilidad a los corticosteroides es una entidad la cuál debe considerarse en ciertos pacientes que desarrollan reacciones inusuales durante el curso de tratamiento con corticosteroides.

Se sabe que la hidrocortisona, es comúnmente utilizada en tratamientos para asma y reacciones alérgicas. Es de importancia saber, que ésta misma pueda producir una reacción anafiláctica.

Existe poca información acerca de la hipersensibilidad a los glucocorticoides (hidrocortisona), creemos que ésto se deba a que las reacciones causadas por éstos fármacos, muchas veces por no saber distinguir la sintomatología, pasan desapercibidas tales reacciones de hipersensibilidad, creyendo

que éstas (en el caso de pacientes con asma o alergias), son propias de dichas enfermedades.

También creemos que la frecuencia con que se presenta la hipersensibilidad a los corticosteroides, es muy disminuída. Como no se sabe aún, cuáles son los factores predisponentes definitivos para pensar si los pacientes son o no hipersensibles a los corticosteroides (hidrocortisona), debemos estar conscientes que la hidrocortisona puede inducir a un estado anafiláctico.

Un medio de prevención a éstas reacciones pudiera ser mantener al tanto a profesionistas involucrados en el campo médico y odontológico, ésta investigación y reportes encontrados en la literatura, son puestos al alcance de quién desee consultar dicha información.

BIBLIOGRAFIA

AL MAHDY H, HALL M.: Anaphylaxis and Hydrocortisone. *Ann Int Med* 108: 487-488, 1988.

BACH JF, *Inmunología*, Primera edición, Ed. Limusa, México D.F., 1984.

BAXTER JD, FORSHAM PH: Tissue effects of glucocorticoids, *American Journal of Medicine* 53: 573-584, 1972.

BELLANTI JA, *Inmunología II*, Segunda edición, Ed. Interamericana, México D.F., 1984

BOWMAN Y RAND, *Farmacología, bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas*, Quinta edición, Ed. Interamericana, México D.F., 1985.

COMAISH S: A case of hypersensitivity to corticosteroids, *Br. J. Derm.* 81: 919-925, 1969.

DAJANI BM, SLIMAN NA, SHUBAIR KS, et al: Bronchospasm caused by intravenous hydrocortisone sodium succinate (Solu-Cortef) in aspirin-sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol.* 68: 201-204, 1981.

FAUCI AS, DALE DC, BALOW JE: Glucocorticoid therapy: Mechanisms of action and clinical considerations. *Ann Int Med.* 84: 304-315, 1976.

FREEDMAN MD, SHOCKET AL, CHAPEL N, et al: Anaphylaxis after intravenous methylprednisolone administration. *J Amm Med Assoc.* 245: 607-608, 1981.

GOTH A, *Farmacología Clínica, Décimo-segunda edición, Ed.Médica Panamericana, México D.F., 1991.*

HAM WA, *Tratado de Histología, Séptima edición, Ed. Interamericana, México D.F., 1975.*

JUNQUEIRA LC, *Histología Básica, Tercera edición, Ed. Salvat Editores, México D.F., 1987.*

KING RA: A severe anaphylactoid reaction to hydrocortisone, *Lancet* 2: 1093-1094, 1960.

KOUNIS NG: Untoward reactions to corticosteroids: Intolerance to hydrocortisone. *Ann Allergy* 36: 203-206, 1976.

LITTER M, *Farmacología Experimental y Clínica, Séptima edición, Ed. El Ateneo, Buenos Aires, Argentina, 1988.*

MALAMED SF, *Urgencias Médicas en la consulta de Odontología, Primera edición, Mosby/Doyma Libros, España, 1994.*

MENDELSON LM, MELTZER EO, HAMBURGER RN: Anaphylaxis-like reactions to cortocosteroid therapy, J Allergy Clin Immun 54: 125-131, 1974.

MURRIETA AM, MICHELEN V, LEYNADIER F, et al: Systemic Allergy reactions to cortocosteroids, Journal of Asthma 28 (5): 329-339, 1991.

O'GARRA JA: Anaphylactic reactions to hydrocortisone injections, British Medical Journal 1: 615, 1962.

PARTRIDGE MR, GIBSON GJ: Adverse bronchial reactions to intravenous hydrocortisone in two aspirine sensitive asthmatic patients, British Medical Journal 1: 1521-1522, 1978.

RODGER RS: Anaphylaxis following treatment with a corticosteroid report of one case, Clin Allergy 13: 499-500, 1983.

ROMANKIEWICZ JA, FRANKLIN JE: Allergy reactions to corticosteroid therapy, J Am Med Assoc 236: 1939, 1976.

SHU CHAN C, BROWN IG, OLIVER WA, et al: Hydrocortisone induced anaphylaxis, Med J Aust 141: 444-446, 1984.

STITES DP, TERR AL, Inmunología Básica y Clínica, Séptima edición, Ed. Manual Moderno, México D.F., 1993.

TORRES V, TAVARES-BELLO R, MELO H et al: Sistemic contact dermatitis from hydrocortisone. *Contact Dermatitis* 29 (2):106. 1993.