

353

Universidad Nacional Autónoma de México



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

IDIOSINCRASIA A LOS **AINE**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

MARÍA GUADALUPE MONROY HERNÁNDEZ

DIRECTORA: MTRA. VIOLETA ZURITA MURILLO  
ASESOR: MC ALFREDO LAURRABAQUIO MIRANDA

*Bo*  
*Zurita*





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

---

---

## Agradecimientos

### *A Dios*

*Por darme la vida y por haberme permitido culminar otra de mis metas propuestas brindándome la fortaleza, paciencia y dedicación a lo largo del camino emprendido.*

### *A mis padres*

*No tengo como agradecer el amor, cariño y sobre todo paciencia y apoyo que me han brindado a lo largo de toda mi vida. Les doy las gracias desde el fondo de mi corazón por haberme dado la oportunidad de seguir estudiando y por que a pesar de todo siempre han creído en mí. Para ustedes mi amor, respeto y admiración. Los quiero mucho.*

### *A mi abuelita Chayo*

*Que siempre ha estado en mi corazón y desde donde está me acompaña, me protege e intercede por mí.*

---

*A mis hijas Cynthia, Brenda y Gaby*

*Porque desde que nacieron han sido el motor que impulsa mi vida y por quienes me he esforzado para seguir adelante. Gracias por su presencia, amor y paciencia.*

*A mi esposo Sergio*

*En reconocimiento a todo el apoyo, paciencia y comprensión a través de todo este tiempo y por estar a mi lado en todo momento, con todo mi amor, gracias.*

*A mis hermanos Gabriela, Guillermo y Rodrigo*

*Por su ayuda y apoyo, en especial a ti Gaby por todo el amor que tienes para mis hijas, Gracias*

*A mis tias Coyo, Toña y Tere*

*Porque puedo contar con ustedes en todo momento.*

*A mi abuela Josefina y mis tíos Eugenia, Gerardo y Alfonso*

*Por su apoyo y su cariño, Gracias.*

---

*A mi prima Susy*

*Gracias por su cariño, su confianza y por la ayuda prestada en la realización de este trabajo.*

*Y a todas las personas que contribuyeron de alguna manera para la realización de esta tesina, especialmente al Dr. Alfredo Laurrabaquio Miranda por su valiosa orientación y asesoría.*

---

## ÍNDICE

	página
INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	3

### CAPÍTULO I

#### INFLAMACIÓN AGUDA

1.1 Generalidades.....	6
1.2 Mediadores de la inflamación: autacoides.....	7
1.3 Mediadores preformados.....	9
a) Histamina	
b) Cininas	
1.4 Mediadores neoformados.....	13
a) Prostaglandinas	
b) Tromboxanos	
c) Leucotrienos	
d) Factor activador de plaquetas	
1.5 Metabolismo del ácido araquidónico.....	18

- 
- a) Vía de la ciclooxygenasa
  - b) Vía de la lipooxygenasa

## **CAPÍTULO II**

### **ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS**

2.1 Generalidades.....	24
2.2 Mecanismo de acción: farmacodinamia.....	25
a)Efecto antiinflamatorio	
b)Efecto analgésico	
c)Efecto antipirético	
2.3 Selectividad.....	28
2.4 Uso terapéutico en odontología.....	29

## **CAPITULO III**

### **IDIOSINCRASIA**

3.1 Generalidades .....	31
-------------------------	----

---

---

3.2 Mecanismo de idiosincrasia.....	32
3.3 Manifestaciones clínicas.....	34
a) Rinitis	
b) Urticaria	
c) Angioedema	
d) Asma	
e) Reacción anafilactoide	
3.4 Diagnóstico.....	41
a) Historia clínica	
b) Prueba de provocación	
3.5 Tratamiento.....	43
a) Tx de rinitis y urticaria	
b) Tx de constricción bronquial (asma)	
c) Tx de edema de laringe	
d) Tx de reacción anafilactoide	
3.6 Mecanismo de alergia.....	48



---

## CAPÍTULO IV

### MEDICAMENTOS ALTERNATIVOS

4.1 Acetaminofén.....	53
4.2 Nimesulide.....	55
4.3 Glucocorticoides.....	56
4.4 Dextropropoxifeno.....	59
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>60</b>
<b>REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>61</b>

---

## INTRODUCCION

El dolor constituye la causa más frecuente de consulta dentro del campo de la odontología. Las algias de origen estomatológico son provocadas principalmente por lesión, infección o intervención quirúrgica en la mucosa oral, dientes, periodonto y glándulas. Independientemente de la causa que lo provoque, este dolor generalmente de tipo agudo, suele ir acompañado de inflamación. En realidad, dicha inflamación es una reacción de defensa del organismo contra distintos tipos de agresiones físicas, químicas o biológicas que trata de limitar la difusión o expulsar el agente agresor. Se trata por lo tanto de un proceso habitualmente útil y necesario para el organismo. Sin embargo, la patología existe porque los mecanismos normales del individuo para protegerse y adaptarse a los cambios, pueden fallar. Así, a veces, la inflamación se transforma en una respuesta desmedida, ya sea porque persiste cuando ha desaparecido su causa, se traduce en manifestaciones exageradas, o perturba el funcionamiento normal más de lo que beneficia al organismo. En esos casos tratamos de evitarla o atenuarla con diversas medidas terapéuticas.

Algunas medidas terapéuticas son quirúrgicas, como el drenaje de un absceso para reducir la inflamación o la extirpación del tejido inflamado en el caso de una pulpectomía. Otras son físicas y tienden a la protección, como las obturaciones dentanas. Y finalmente está el tratamiento farmacológico que es el que aquí interesa y será considerado.

Los fármacos de elección para este propósito son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) debido a que pueden aliviar por completo los signos y síntomas molestos de la inflamación. Los AINE actúan a nivel de enzima ciclooxigenasa (COX), la cual es importante para la producción de múltiples

---

mediadores que juegan un papel importante en los diversos eventos tanto fisiológicos como patológicos dentro del organismo

Este grupo de medicamentos pudieran considerarse como inocuos debido a que la gran mayoría pueden ser adquiridos sin receta médica. Sin embargo, se ha sugerido que son la segunda causa de reacciones adversas, posterior a la penicilina. Dichas reacciones se clasifican en dos tipos. 1. las reacciones predecibles que incluyen toxicidad, efectos colaterales y secundarios e interacciones farmacológicas y 2. las reacciones imprevisibles. idiosincrasia, pseudoalergia y alergia.

El objetivo de esta tesina, es dar a conocer una de las reacciones adversas de tipo imprevisible: la idiosincrasia, ésta es el mecanismo por el cual los AINE pueden provocar diversas manifestaciones clínicas que pueden ser leves como en el caso de una rinitis, hasta muy graves como en el caso de un shock de tipo anafilactoide. Dichas reacciones pueden ser confundidas fácilmente con las de tipo alérgico debido a que clínicamente son idénticas. Con el fin de poder diferenciarlas, se hará referencia en el mecanismo de ambas.

Además, se abordarán diversos temas relacionados, como antecedentes históricos de la aspirina y tratamiento de las reacciones por idiosincrasia a AINE. Finalmente se mencionarán alternativas farmacológicas para el manejo de los pacientes con este problema.

---

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La experiencia del dolor ha sido siempre una realidad para el hombre y buscar algún alivio para éste ha sido desde sus orígenes una respuesta natural.

Desde la antigüedad los pueblos chinos, egipcios, griegos y romanos utilizaron la corteza del sauce para aliviar los dolores

En el siglo V a C. Hipócrates, el padre de la medicina, recomendaba la corteza de sauce para aliviar el dolor.

En 1763 el reverendo Edmund Stone, de Oxfordshire; tras seis años de cuidadosos estudios, comunicó que en la corteza del sauce existían extractos astringentes eficaces contra la fiebre y el dolor. Aunque el reverendo no lo supiera, estas propiedades de la corteza del sauce se debían a su contenido en salicilina.

En 1828 Andreas Bruchner, de la universidad de Munich identifica como salicilina el compuesto curativo del sauce.

En 1853, el químico francés Charles Gerhardt sintetizó el ácido acetilsalicílico, un derivado de la salicilina. Pero la sustancia sólo despertó un interés pasajero.

En 1897, un químico de Bayer, el Dr. Félix Hoffmann redescubre el método de obtención del ácido acetilsalicílico y lo mejora obteniendo un compuesto más puro y menos agresivo 1,3,5,29

---

En 1930 Stricker encuentra que los salicilatos no solo reducían la fiebre y el dolor, sino también el enrojecimiento y la tumefacción (inflamación).

En 1938 se comunican, las primeras reacciones adversas producidas por el ácido acetilsalicílico. Dado el elevado consumo de este medicamento, se deben tener en cuenta los problemas que nos pueden producir estos antiinflamatorios.

En 1971 Jonh R Vane estudia el mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico y de los otros AINE, llegando a sugerir que éstos fármacos actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas endógenas.

En 1997 se descubre que existen dos tipos de ciclooxigenasa (COX-I y COX-II), lo que nos ayuda a comprender con mayor exactitud el papel que juegan estas dos enzimas en los eventos tanto fisiológicos como patológicos.

En la actualidad existen medicamentos más selectivos para la COX- II y se llevan a cabo estudios para encontrar fármacos específicos para inhibir a la misma y así evitar los efectos adversos que se producen por la inhibición de ciclooxigenasa tipo I. 1,3,5,29

# CAPÍTULO I

## INFLAMACIÓN AGUDA

---

## 1.1 GENERALIDADES

La respuesta inflamatoria celular es el mecanismo mediante el cual el organismo se defiende contra diversos tipos de agresión. Sin embargo la inflamación persistente puede dar como resultado estados patológicos y por lo tanto ser nociva para el individuo. Dicha inflamación se genera a partir de células (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, células cebadas, plaquetas, macrófagos y células del endotelio) y se caracteriza por alteraciones en la microcirculación con presencia de exudado y emigración de leucocitos desde los vasos sanguíneos hasta el área de la lesión. . . 6,8

Desde el punto de vista clínico la inflamación aguda presenta cinco signos cardinales: rubor (enrojecimiento), calor (aumento de la temperatura local), tumor (edema) dolor y functio laesa (pérdida de la función). El enrojecimiento y calor se deben a un aumento en el flujo sanguíneo del área inflamada; el edema es producido por la acumulación de líquido; el dolor es ocasionado por la producción y liberación de sustancias químicas que estimulan las terminaciones nerviosas y la pérdida de función es provocada por una combinación de factores. La expresión clínica depende del sitio donde se lleve a cabo el daño (pulmón , vasos sanguíneos), y de la naturaleza celular (neutrófilos o eosinófilos) de la respuesta inflamatoria.

Estos sucesos son originados por la acción de agentes químicos específicos (mediadores), que pueden existir como precursores inactivos en las células inflamatorias o ser sintetizados y liberados de las mismas cuando se produce un estímulo capaz de originar inflamación (cuadro 1.1). 8,9,18

---

## 1.2 MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN: AUTACOIDES

Los autacoides son sustancias que poseen diversas actividades tanto fisiológicas como fisiopatológicas, por lo que se les agrupa en una sola categoría, ya que participan durante los procesos de inflamación o eventos fisiológicos que se llevan a cabo en el organismo.

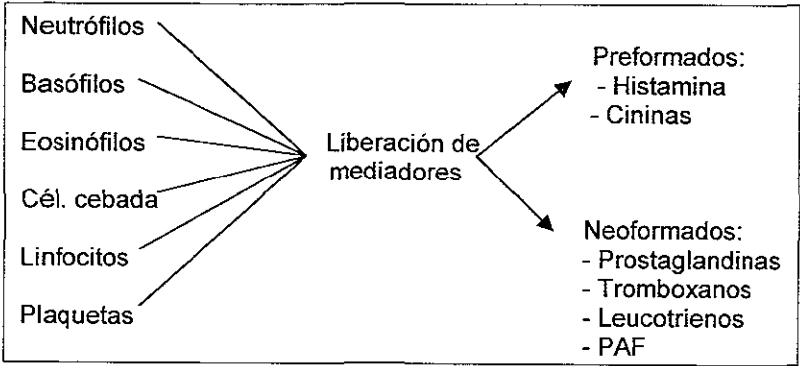
Las sustancias en cuestión tienen una vida media breve y actúan cerca de sus sitios de síntesis, razones por las cuales se les ha descrito como hormonas locales. Se les denomina autacoides (del griego autos, propio y akos, agente medicinal o remedio) por que se supone que actúan en el sitio de su síntesis. Tal vez, dicho término es arbitrario para agrupar las sustancias comentadas, ya que muchos de éstos materiales también son distribuidos por la circulación para tener otras acciones en sitios más distantes. 2,4,8,18,21

Los autacoides y sustancias afines, sea cual sea su definición son parte de los fenómenos fisiológicos y patológicos en que se basa la farmacoterapia; su existencia brinda innumerables posibilidades para intervención terapéutica por el empleo de medicamentos que remedan o antagonicen sus acciones o interfieran en su síntesis.

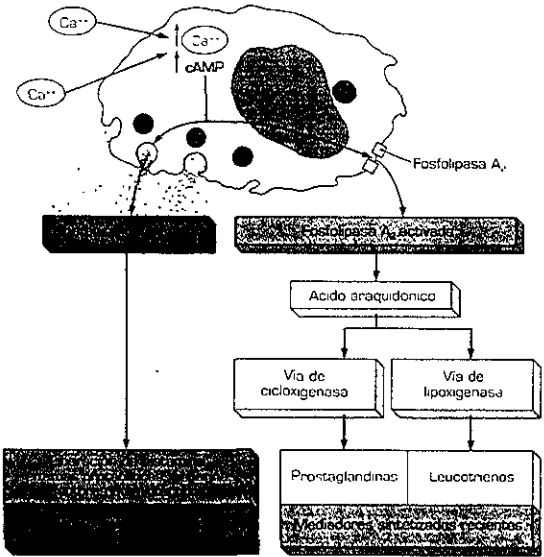
Los mediadores de la inflamación se clasifican en dos tipos (cuadro 1.1):

- a). Preformados entre los que se incluyen la histamina y las cininas
  
- b). Neoformados como las prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y el factor activador de plaquetas (PAF).





Cuadro 1.1. Mediadores de la inflamación: preformados y neoformados



---

## 1.3 MEDIADORES PREFORMADOS

Los mediadores preformados son los que se sintetizan previamente en la célula y se mantienen inactivos dentro de la misma hasta que un estímulo capaz de producir inflamación hace que sean liberados

### a) HISTAMINA

La histamina es una amina vasoactiva formada por descarboxilación de la histidina. Es un elemento normal y ampliamente distribuido de muchos de los tejidos corporales, como piel, pulmones, sistema nervioso y aparato gastrointestinal. Dichos tejidos almacenan a la histamina en forma fisiológicamente inactiva dentro de gránulos preformados que se encuentran en las células cebadas (células tisulares fijas) o en los basófilos, células sanguíneas circulantes. La histamina se activa cuando es liberada de dichas células.

La liberación de la histamina se determina en respuesta a varios estímulos; por ejemplo: Innumerables sustancias que incluyen un número grande de fármacos terapéuticos incitan su liberación en forma directa y sin sensibilización previa, al intensificar la permeabilidad de la membrana mediante el aumento del ión calcio intracelular. También se libera histamina durante los procesos de tipo alérgico y siempre que surge una lesión celular inespecífica de cualquier causa. 2,8,9,13,18,21

La histamina ejerce sus acciones biológicas combinándose con receptores celulares específicos localizados en la superficie de la membrana.

Los tres diferentes receptores de la histamina que se han caracterizado hasta la fecha se designan H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> y H<sub>3</sub>. Los receptores H<sub>1</sub> se encuentran en

---

músculo liso, endotelio y encéfalo, los receptores H2 están presentes en mucosa gástrica, músculo cardíaco, células cebadas y encéfalo, y los receptores H3, en el encéfalo y en algunas neuronas.

De particular importancia son sus acciones farmacológicas en el sistema cardiovascular, la musculatura lisa y las glándulas exocrina. La vasodilatación es la acción característica de la histamina en el árbol vascular, en ésta participan los receptores H1 y H2. Los receptores H1 poseen la mayor afinidad por la histamina y median una respuesta dilatadora de inicio relativamente rápido pero breve. A diferencia de ello, los receptores H2 generan dilatación que aparece con mayor lentitud y es más sostenida. Como consecuencia los antagonistas de H1 anulan eficazmente las respuestas dilatadoras en vasos delgados a concentraciones pequeñas de histamina, pero sólo aplacan la fase inicial de respuesta de los vasos de mayor calibre, a concentraciones mayores de la amina 2,4,5,21

El edema resulta de la acción de la histamina en los receptores H1 que se encuentran en los vasos de la microcirculación. Este efecto se relaciona con una mayor permeabilidad de la pared de los vasos que se ha atribuido a la separación de las células endoteliales, lo que permite la trasudación de líquido y moléculas hasta del tamaño de proteínas pequeñas dentro del tejido perivascular. Éste efecto es responsable de la urticaria que indica la liberación intradérmica de histamina. La separación de células endoteliales se produce por contracción de la actina y la miosina que contienen en su interior, dicha contracción se obtiene como respuesta a la entrada de calcio provocada por la histamina. 2,4,8,13

Debido a las acciones cardiovasculares de la histamina, se produce una disminución del retorno venoso y una significativa reducción de la tensión arterial sistémica. La hipotensión resultante suele ser de corta duración, debido a la rápida inactivación de la histamina y a otros reflejos compensadores como la liberación de catecolaminas.

---

La histamina contrae la mayoría de los músculos lisos no vasculares (H1), ésta contracción es más evidente en los bronquios. En sujetos normales este efecto no es muy intenso, sin embargo, en seres humanos con asma bronquial desencadenará broncoconstricción intensa. 2,4,5,13,2

Es un potente estimulante de las terminaciones nerviosas sensoriales en especial aquellas que modulan el dolor y la comezón. Éste efecto mediado por H1 es un componente importante de la reacción urticarial.

Las acciones de la histamina sobre las glándulas exocrinas implica la estimulación de secreciones (mucosas, gástricas, salivales, lacrimales, pancreáticas e intestinales). El aumento de secreción de las glándulas mucosas produce rinitis. 2,8,9,13,18

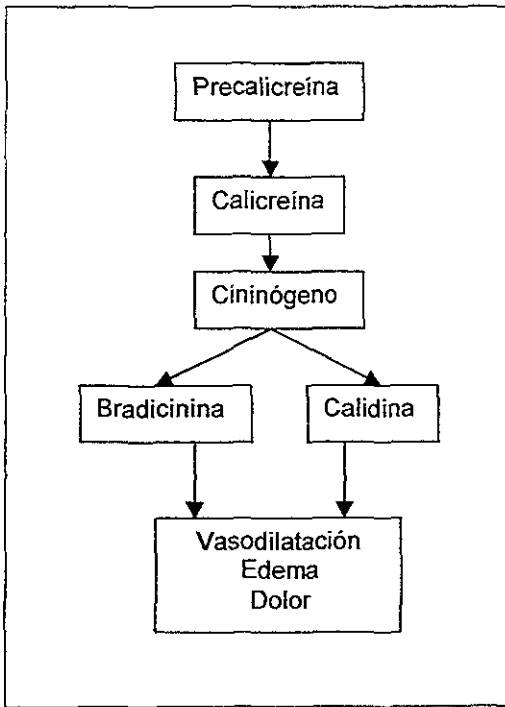
Además, la activación de receptores H1 hace que aumente la concentración de calcio intracelular y se active la fosfolipasa A2 favoreciendo la liberación de mediadores formados de novo (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos).

## **b) CININAS: BRADICININA Y CALIDINA**

La bradicinina y calidina son péptidos generados en los tejidos debido a diversos factores como lesión tisular, reacciones alérgicas, infecciones por virus y otros trastornos inflamatorios.

Dichos péptidos son los productos finales del sistema cinina y se forman por acción de la calicreína sobre una proteína plasmática precursora, el cininógeno (cuadro 1.2). La calicreína está presente en su forma inactiva de precalicreína en el plasma y se activa mediante el factor XII (factor de Hageman) de la cascada de la coagulación. El cininógeno es desdoblado por la calicreína para generar bradicinina y calidina que tienen una vida media en el plasma de aproximadamente 15 segundos.

Las cininas son potentes algésicos, son mediadores de la contracción del músculo liso, aumentan la secreción de las glándulas mucosas, estimulan las fibras del dolor, intensifican la permeabilidad en la microcirculación que entrafía la separación de las uniones entre células endoteliales (efecto similar al observado con la histamina). Lo anterior, aunado a un mayor gradiente de presión hidrostática genera edema. También, producen vasodilatación cuya potencia es unas 10 veces mayor que la de la histamina. Además tienen la capacidad de estimular la liberación de histamina y otros metabolitos vasoactivos. 2,4,8,13



Cuadro 1.2. Formación de cininas

---

---

## 1.4 MEDIADORES NEOFORMADOS

Estos mediadores se sintetizan según las necesidades inmediatas y no son almacenados en cantidades significativas para su posterior liberación

Se han identificado dos familias de autacoides derivados de los fosfolípidos de la membrana:

a). Los eicosanoides formados a partir de algunos ácidos grasos poliinsaturados (en particular ácido araquidónico) que incluyen prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos

b) Fosfolípidos modificados representados por el factor activador de plaquetas (PAF). 2,3,5

Las familias de prostaglandinas, leucotrienos y compuestos similares se denominan eicosanoides, debido a que se derivan de ácidos grasos esenciales de 20 carbonos. En seres humanos, el ácido araquidónico (5, 8, 11, 14-eicosatetraenoico) es el precursor más abundante. Estos metabolitos producen gran cantidad de efectos biológicos al fijarse a receptores de superficie de células específicas; su mayor biosíntesis es regulada en forma precisa y surge en reacción a muy diversos estímulos físicos, químicos, biológicos y de otro orden de tipo lesivo. 2,3,5,13,18,21

### a) PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas son una familia especial de ácidos lipídicos estrechamente relacionados presentes en todos los tejidos. Fueron los primeros metabolitos descubiertos del ácido araquidónico, recibieron este nombre porque se identificaron en el semen y se creyó que eran secretados por la próstata. Son sintetizadas a partir del ácido araquidónico por la vía de

---

la ciclooxigenasa (COX). Las diferentes prostaglandinas se clasifican en varias clases: D, E, F, I; según la estructura del anillo de ciclopentano.

Estos compuestos además se identifican por un subíndice que indica el número de dobles enlaces de la cadena lateral. 3,5,8,9,21

**La prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>)** es el principal producto de COX en las células cebadas y un producto menor de COX plaquetario. Produce vasodilatación en casi todos los lechos vasculares, incluidos el mesentérico, el coronario y el renal. Una excepción sería la circulación pulmonar en la que ocasiona broncoconstricción. Aumenta la permeabilidad vascular produciendo reacción de pápula y eritema sin prurito (efecto más prolongado que con la histamina) e inhibe la agregación plaquetaria.

**La prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)** se sintetiza principalmente en monocitos, células de la mucosa gástrica, células endoteliales de pequeños vasos y eosinófilos. Es un potente vasodilatador. Dicha dilatación abarca arteriolas, esfínteres precapilares y vénulas poscapilares, no afectando venas de gran calibre. Por lo general, la presión arterial disminuye y aumenta la corriente sanguínea en casi todos los órganos.

Disminuye la respuesta humoral a base de anticuerpos inhibiendo la diferenciación de linfocitos B en células cebadas que secretan anticuerpos. En el músculo liso de bronquios y tráquea produce relajación (broncodilatación). Posee efecto citoprotector ya que inhibe la secreción de ácido en el estómago, estimulada por alimentos, histamina o gastrina y aumenta la secreción de moco en estómago e intestino delgado, dichos efectos permiten conservar la integridad de la mucosa gástrica. 2,3,5,9,19,26

La PGE<sub>2</sub> inhibe el daño gástrico causado por diversos agentes ulcerógenos y estimulan la cicatrización de úlceras duodenales y gástricas.

---

Combinada con cininas o histamina produce hiperaigesia ya que sensibiliza las terminaciones nerviosas aferentes a los efectos de estímulos químicos o mecánicos al disminuir el umbral de los nociceptores. Además produce aumento de la temperatura (hipertermia). 2,3,9,18,19,26

**La prostaglandina F<sub>2</sub> (PGF<sub>2</sub>)** es un constrictor potente de arterias y venas pulmonares en seres humanos. Contrae el músculo liso de bronquios y tráquea. Los pacientes asmáticos son particularmente sensibles a esta prostaglandina que puede causar intenso broncospasmo.

**La prostaglandina I<sub>2</sub> o prostaciclina (PGI<sub>2</sub>)** es el principal producto de COX en células endoteliales vasculares (de grandes vasos) y de músculo liso. Es una prostaglandina vasodilatadora que puede producir hipotensión profunda (cinco veces más potente que PGE<sub>2</sub>). No es inactivada en grado importante durante su paso por los pulmones y constituye un modulador fisiológico del tono vascular que se opone a las acciones de los vasoconstrictores.

La PGI<sub>2</sub> inhibe la agregación de plaquetas y contribuye a las propiedades antitrombogénicas de la pared vascular intacta. Esta prostaglandina ocasiona broncodilatación. Dicha acción, antagoniza la broncoconstricción inducida por otros agentes. Tiene efecto citoprotector ya que inhibe la secreción de ácido en el estómago y también produce hiperalgesia. 2,3,4,5,9,19,26,28

#### **b) TROMBOXANO A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)**

El tromboxano también es un metabolito del ácido araquidónico sintetizado por la vía de la ciclooxigenasa. Es el principal producto del metabolismo del



---

ácido araquidónico en plaquetas. Como inductor potente de la agregación plaquetaria y de la reacción de liberación de plaquetas, es un mediador fisiológico de la agregación mencionada.

Las vías de ésta última que dependen de la generación de TXA<sub>2</sub> son sensibles a la acción inhibitoria del ácido acetilsalicílico. En seres humanos produce contracción del músculo liso bronquial y vascular (broncoconstricción y vasoconstricción).

### **c) LEUCOTRIENOS (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>)**

Los leucotrienos son el producto principal del ácido araquidónico a partir de la vía de la 5-lipooxigenasa. Se sintetizan en neutrófilos, mastocitos, células cebadas y basófilos principalmente en los pulmones. 2,3,4,5,9,18,19,28

El **LTB<sub>4</sub>** es un mediador natural de la inflamación, es producido por los leucocitos presentes en el exudado que se produce en el proceso inflamatorio en desarrollo; es un potente quimioatrayente de neutrófilos, eosinófilos y monocitos; otros leucotrienos no poseen dicha acción. Su potencia es similar a la de PAF, a concentraciones más altas estimula la agregación de polimorfonucleares y también su desgranulación. También, estimula la adherencia de neutrófilos al endotelio vascular y su migración transendotelial. Además, produce hiperalgesia que al unirse con el efecto de las prostaglandinas, se torna en un sistema de amplificación del mecanismo del dolor.

**LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>** son los principales constituyentes de la sustancia de liberación lenta de la anafilaxis (SRS-A), son potentes broncoconstrictores; actúan en músculo liso de vías respiratorias

---

periféricas. Actúan en el revestimiento endotelial de las vénulas poscapilares de modo que hay exudado de plasma, en este sentido, también son más potentes que la histamina (1000 veces). Además, estimulan la secreción de moco por bronquios y causan edema de la mucosa 2,3,8,9,18,19,28

#### **d) FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS (PAF)**

Es un lípido cuyo precursor se encuentra en gran concentración en las membranas celulares. El PAF es sintetizado a partir de dicho sustrato por la acción de la fosfolipasa A2 con la formación de liso-PAF y ácido graso libre (por lo general ácido araquidónico). 2,3,8,9,13,21

La síntesis de PAF puede ser estimulada durante las reacciones antígeno-anticuerpo o por diversos agentes como trombina o colágena y por otros autacoides, el PAF también autoestimula su formación. La fosfolipasa es una enzima que depende del calcio y la síntesis de PAF es regulada por la disponibilidad de dicho ión. A semejanza de los eicosanoides, el PAF no es almacenado en las células, sino que es sintetizado en reacción a la estimulación, por plaquetas, neutrófilos, monocitos, células cebadas, eosinófilos, células medulares y del endotelio vascular, pero no por basófilos..

Es un vasodilatador potente que aminora la resistencia vascular periférica y la presión arterial sistémica, intensifica la permeabilidad vascular y estimula la salida de líquido desde los vasos, en este sentido, es 1000 veces más potente que la histamina y las cininas. Es un estimulador potente de la agregación plaquetaria, que se acompaña de liberación de TXA2 y del contenido granular de la plaqueta (contribuye a la formación de trombos).

---

Sin embargo, el PAF no necesita la presencia de un tromboxano u otros agentes agregantes para producir dicho efecto.

El PAF es un factor quimiotáctico de eosinófilos, neutrófilos y monocitos; también estimula la adherencia de los neutrófilos a las células endoteliales y su diapedésis. El factor en cuestión casi siempre contrae el músculo liso de vías gastrointestinales, útero y pulmones, no afecta al músculo liso de la tráquea, pero contrae el de las vías respiratorias periféricas. También intensifica la secreción de moco y la permeabilidad de los vasos pulmonares finos; ello ocasiona acumulación de líquido en la mucosa y submucosa de tráquea y bronquios. Además induce la formación del factor de Hageman (factor XII) que produce la formación de cininas 2,3,8,9,13,21

## **1.5 METABOLISMO DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO: SÍNTESIS DE EICOSANOIDES**

El ácido araquidónico (AA) es un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos derivado principalmente del ácido linoleico de la dieta y presente en el cuerpo como componente de los fosfolípidos de la membrana celular. Se libera de estos fosfolípidos por medio de fosfolipasas celulares, principalmente la fosfolipasa A<sub>2</sub>. Ésta se puede activar de dos formas:

- a) Los autacoides y otras sustancias intensifican la biosíntesis de eicosanoides al interactuar con los receptores en la membrana plasmática que se acoplan con las proteínas reguladoras de unión; el resultado es la activación directa de la fosfolipasas.

- 
- b) Estímulos de diversa índole (físicos, químicos o biológicos) hacen que penetre el ión calcio a la célula al alterar su membrana, así activan a la fosfolipasa A2. Esta última hidroliza los fosfolípidos de la membrana produciendo dos metabolitos diferentes: el ácido araquidónico y el PAF 3,4,5,8.

Una vez liberado, el AA se metaboliza por dos vías enzimáticas divergentes, la vía de la ciclooxigenasa y la vía de la lipooxigenasa, que están distribuidas de manera variable entre las diversas células y que reciben su nombre por las enzimas que inician las reacciones. Con dependencia de la disponibilidad de dichas enzimas (ciclooxigenasa y lipooxigenasa) en la célula estimulada, el ácido araquidónico es convertido en uno o más compuestos, los cuales pueden ser usados para regular o mediar distintas funciones biológicas (cuadro 1.3). 3,4,5,8,19

Las prostaglandinas y leucotrienos, productos de la ciclooxigenación y lipooxigenación enzimática respectivamente, son las dos familias principales de mediadores de la inflamación. Sus acciones son muy amplias y varían con el tejido diana; abarcan propiedades vasoactivas, activas sobre músculo liso y quimiotácticas.

### **a) VÍA DE LA CICLOOXIGENASA (COX)**

La ciclooxigenasa es la primera enzima en la formación de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. Dicha enzima se expresa en las células en dos isoformas distintas:

- a) La COX-I es la enzima fisiológica o constitutiva (no inducida y es responsable de la síntesis de prostaglandinas en el estómago, riñón y vasos para mantener el buen funcionamiento de estos órganos.

---

b) La COX-II es la enzima patológica o inducida y su expresión ocurre ante un proceso patológico.

La actividad de la ciclooxigenasa I y II resulta en la producción de una variedad de potentes mediadores que regulan procesos fisiológicos y patológicos del organismo.

La vía de la ciclooxigenasa se inicia cuando la enzima ciclooxigenasa convierte el ácido araquidónico en endoperóxido cíclico (PGG<sub>2</sub>) por introducción de oxígeno molecular. El segundo endoperóxido cíclico (PGH<sub>2</sub>) es generado enzimáticamente a partir de PGG<sub>2</sub> por reducción del grupo peróxido a grupo hidroxilo 2,18,19,22,24,26,30

El endoperóxido PGH<sub>2</sub> es químicamente inestable, pero por acción enzimática se transforma en diversos productos fisiológicamente activos que incluyen prostaglandinas (PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub>) y TXA<sub>2</sub>.

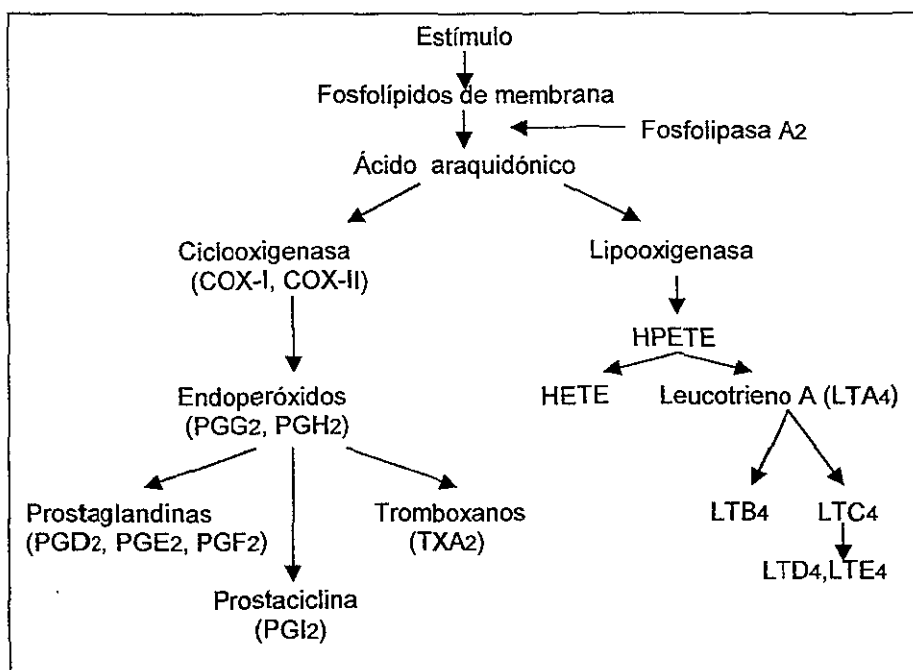
Casi todos los tejidos pueden sintetizar los productos intermedios PGG y PGH a partir del ácido araquidónico libre, pero su biotransformación posterior varía en cada tejido y depende del conjunto de enzimas que exista en él y de su abundancia relativa. Por ejemplo, pulmón y bazo pueden sintetizar toda la gama de productos. A diferencia de ello, las plaquetas contienen tromboxano sintetasa, enzima que metaboliza los endoperóxidos en tromboxanos.

Las células del endotelio contienen más prostaglandina sintetasa, que transforma los endoperóxidos en prostaciclina (PGI<sub>2</sub>). 2,3,18,19,21

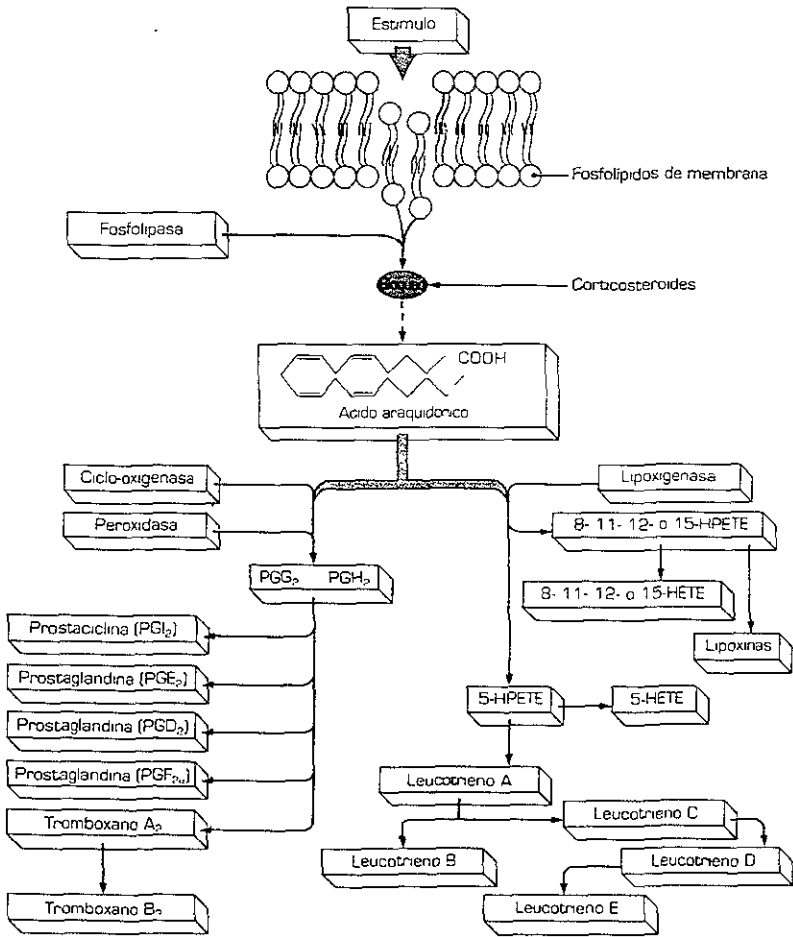
## **b) VÍA DE LA LIPOOXIGENASA (LOX)**

Las lipooxigenasas son enzimas que inician la vía de la conversión del ácido araquidónico en hidroperóxidos (HPETE). En los distintos sistemas celulares existen lipooxigenasas específicas que dan origen a diversos mediadores lipídicos.

La vía más importante de la lipooxigenasa es la 5-lipooxigenasa. El primer producto de dicha vía es el ácido 5-hidroxi-peroxieicosatetranoico (5-HPETE), éste ácido es muy inestable y se reduce a 5- HETE (ácido 5-hidroxi-eicosatetranoico) o forma una familia de compuestos denominados leucotrienos. El 5-HPETE es reducido por una deshidrasa a leucotrieno A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>) que a su vez da lugar a LTB<sub>4</sub> mediante hidrólisis enzimática o a LTC<sub>4</sub> por adición de glutatión. El LTC<sub>4</sub> se convierte en el ambiente extracelular en sus metabolitos subsecuentes, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub> 2,3,9,19,21



**Cuadro 1.3. Metabolismo del ácido araquidónico: Síntesis de eicosanoides**



## CAPÍTULO II

### ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS



---

---

## 2.1 GENERALIDADES

Se llaman fármacos antiinflamatorios a los que administrados por vía general inhiben o aceleran la resolución del proceso inflamatorio en una o en todas sus partes.

Los AINE son compuestos que casi nunca tienen relación química alguna (aunque casi todos son ácidos orgánicos) pero comparten algunos efectos terapéuticos y colaterales, que a continuación se mencionan:

- Son antiálgicos y antipiréticos a dosis bajas y antiinflamatorios a dosis altas y repetidas.

- Son eficaces en las reacciones inflamatorias agudas.

- Modifican la hemostasia por su efecto antiagregante plaquetario.

- Originan problemas digestivos. gastritis, lesión ulcerosa y hemorragia digestiva.

- Pueden prolongar la gestación y la duración del parto e inducir el cierre prematuro en el útero del conducto arterial del producto cuando se administran en el último trimestre de embarazo.

- Pueden provocar reacciones de idiosincrasia.

Los objetivos principales de éstos fármacos son: 1. El alivio del dolor y 2. Disminuir, en teoría, el proceso lesivo tisular 2,6,9,19,25

Los AINE poseen características farmacocinéticas muy similares. En general, estos agentes se absorben rápidamente después de su administración oral o rectal. La distribución tisular es escasa, sobre todo debido a la gran unión a proteínas que existe. Se metabolizan de forma importante en el hígado, desempeñando la excreción renal un papel menos importante.

Estos fármacos no están exentos de efectos adversos graves, incluyéndose la muerte

---

En la actualidad se les coloca como los fármacos más frecuentemente utilizados, por lo cual, se les considera como la fuente principal de reacciones adversas serias. Según los resultados de los estudios realizados por la FDA se estima que más de 30 millones de personas en el mundo consumen AINE diariamente, de los cuales entre un 30 –40% va a presentar un tipo de efecto adverso 25

## **2.2 MECANISMO DE ACCIÓN : FARMACODINAMIA**

La eficacia de la aspirina y de todos los antiinflamatorios no esteroideos se debe en gran medida a que bloquean a la enzima ciclooxigenasa y como consecuencia inhiben la síntesis de PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub> y de todos los siguientes metabolitos. Además todos los AINE, excepto el acetaminofén, inhiben la agregación de célula con célula de neutrófilos humanos inducida por quimioatrayentes

Los AINE inhiben a la COX-II en el sitio de inflamación para producir sus beneficios terapéuticos, pero también pueden producir efectos adversos al inhibir a la COX-I. Por ejemplo, si inhiben a COX-I en la mucosa gástrica producen daño gástrico, también pueden inhibir la agregación plaquetaria al actuar sobre la COX-I de las plaquetas. 2,3,4,5,6,22,25

### **a) EFECTO ANTIINFLAMATORIO**

En la inflamación intervienen de manera esencial diversos tipos de leucocitos que contienen moléculas que favorecen e intensifican la adherencia. El reclutamiento de células de la inflamación en sitios de lesión incluye las interacciones concertadas de algún tipo de mediadores.

---

Además de las moléculas de adherencia que ya se han señalado; dichos mediadores incluyen el factor activador de plaquetas (PAF) y el leucotrieno B<sub>4</sub> que son agonistas quimiotácticos. La prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) y la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) ocasionan eritema e incremento de la corriente sanguínea local, estos efectos persisten incluso 10 horas e incluyen la propiedad de antagonizar las manifestaciones vasoconstrictoras de sustancias como la noradrenalina. La vasodilatación inducida por prostaglandina, a diferencia de los efectos perdurables en vasos sanguíneos cutáneos y venas superficiales desaparece en cuestión de minutos en otros lechos vasculares. Además esta prostaglandina potencia los efectos de la histamina y bradicinina para causar edema.

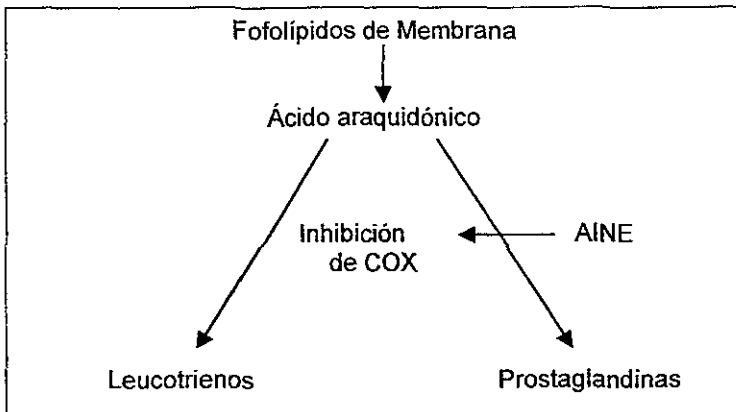
Los AINE son capaces de inhibir la expresión o actividad de algunas moléculas de adherencia celular, inhiben la agregación y activación de neutrófilos provocada por estímulos solubles (quimioatrayentes) y reducen la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos.

## **b) EFECTO ANALGÉSICO**

Las prostaglandinas solas inducen dolor únicamente a concentraciones fisiológicamente improbables. Sin embargo, potencian a las sustancias algésicas, como la bradicinina y la histamina, que estimulan las terminaciones nerviosas para provocar una entrada aferente nociva. Además, la bradicinina y la histamina estimulan la formación y liberación de prostaglandinas. Así pues, la acción analgésica de los AINE es principalmente por una reducción de la actividad algésica de las prostaglandinas. El ácido acetilsalicílico es el más eficaz para aliviar el dolor leve a moderado, otros AINE pueden aliviar el más grave. Son particularmente eficaces en situaciones en que la inflamación ha sensibilizado a los receptores del dolor a estímulos mecánicos o químicos. 2.3

### c) EFECTO ANTIPIRÉTICO

En contraste con la analgesia el lugar de la acción antipirética de los AINE es central. En la fiebre, el sistema regulador de la temperatura la mantiene a un nivel superior al normal. El estímulo para que cambie a un nivel mayor es la acción de un pirógeno endógeno, como la interleucina-1, en las neuronas del sistema termorregulador del hipotálamo. El ácido acetilsalicílico no actúa directamente sobre el sistema termorregulador ni afecta la liberación de pirógenos; sino que reduce el efecto del pirógeno. La inhibición de la síntesis de prostaglandina no responde adecuadamente a la acción antipirética de los AINE. Las dosis terapéuticas de ácido acetilsalicílico no afectan a la temperatura normal del cuerpo ni a una temperatura elevada (hipertermia) asociada al ejercicio, fármacos o lesiones hipotalámicas, a las que no contribuye el pirógeno. Los salicilatos, el paracetamol y el ibuprofeno son los únicos fármacos aprobados como antipiréticos en Estados Unidos. 3,4,5,9



Cuadro 2.1. Mecanismo de acción de los AINE

---

## 2.3 SELECTIVIDAD

La selectividad es la capacidad intrínseca de un fármaco para producir un efecto particular y para actuar en sitios específicos (receptores) y a bajas dosis. Recientemente se han desarrollado e introducido fármacos inhibidores más selectivos para COX-II en el tratamiento de la inflamación, con estos medicamentos es posible evitar muchos de los efectos adversos provocados por la inhibición de COX-I.

Muchos AINE inhiben selectivamente a COX-I o COX-II; por ejemplo Piroxicam, indometacina y sulfuro de sulindac son 10 a 40 veces más selectivos para COX-I. En cambio, Meloxicam es 1 a 7 veces más selectivo para COX-II, nimesulida es 1 a 6 veces más selectivo para COX-II, y rofecoxib es 1 a 800 veces más selectivo para COX-II. Otros agentes inhiben por igual a COX-I y COX-II como ibuprofen, aspirina y diclofenaco.

Todos excepto la aspirina inactivan de manera reversible a la COX. La aspirina inactiva de manera irreversible la sintetasa, por lo tanto, cuando la COX es la de las plaquetas (anucleadas), permanece inactiva por toda la vida de la célula y no puede elaborar tromboxano, por lo tanto, inhibe la agregación plaquetaria. 2,3,5

INHIBIDOR	COX-I	COX-II
Piroxicam, indometacina	40	10
Meloxicam	1	7
Nimesulida	1	6
Rofecoxib	1	800
Aspirina, ibuprofén	igual	igual

---

---

## 2.4 USO TERAPEÚTICO EN ODONTOLOGÍA

Las propiedades antiinflamatorias de los AINE se emplean en clínica en una gran variedad de condiciones inflamatorias que van desde la aguda y leve, hasta la grave y crónica.

El principal empleo de antiinflamatorios no esteroideos en odontología es para aliviar el dolor asociado con procesos patológicos como pulpitis, absesos dentoalveolares y otros, o en procesos quirúrgicos. En ambas situaciones, las acciones antiinflamatorias de dichos fármacos pueden contribuir de modo significativo en su efecto terapéutico deseado.

La selección de fármacos en niños muestra restricciones notables y en ellos habrá que usar sólo productos que han sido probados extensamente y autorizados por la FDA. Los fármacos más utilizados son: el ácido acetilsalicílico, paracetamol, ibuprofeno, metamizol y naproxeno. 2,5,7,13,27

NOMBRE GENÉRICO	DOSIS (adulto)	DOSIS MAXIMA DIARIA
Acetaminofén	325-500 mg cada 4-6 h	6000 mg
Aspirina	350-700 mg cada 4-6 h	6000 mg
Ibuprofeno	300-800 mg cada 6-8 h	3200 mg
Naproxeno	250 mg cada 6-8 h	1250mg

## CAPÍTULO III

### IDIOSINCRASIA

---

---

### 3.1 GENERALIDADES

El término idiosincrasia se define como una reacción adversa genéticamente determinada que se caracteriza por la respuesta "anormal" que ciertos individuos tienen frente a un fármaco y que debido a su mecanismo no se puede prever. Estas reacciones son dependientes de la dosis: La gravedad de la reacción es inversamente proporcional a la cantidad de medicamento. Debido a que es determinada genéticamente puede presentarse en familias enteras. 6,7,

La idiosincrasia al ácido acetilsalicílico se debe a un bloqueo enzimático, lo cual causa una reacción inusitada que no se relaciona con los efectos farmacológicos del medicamento. Aunque los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no están estructuralmente relacionados con el ácido acetilsalicílico, sus efectos sobre el metabolismo del ácido araquidónico son similares. Por lo tanto, los pacientes que presentan reacción de idiosincrasia al ácido acetilsalicílico también presentarán dicha reacción con otros antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno, naproxeno, dipirona, etc. 2,7,11

La incidencia es relativamente elevada, se estima en el 2-9%, con síntomas que van desde rinitis y urticaria hasta crisis de asma y en los casos más graves, reacción anafilactoide. El asma es la principal manifestación en la mayoría de las personas. Cerca de 10% de los pacientes asmáticos presenta idiosincrasia a los AINE. En estos pacientes, la ingestión de aspirina o de cualquier antiinflamatorio no esteroideo es seguida por un ataque de asma. En los sujetos que además de asma presentan poliposis nasal y pansinusitis, la incidencia es del 30-40%. 6,7,9,10,15



---

## 3.2 MECANISMO DE IDIOSINCRASIA :

### PATOGÉNESIS

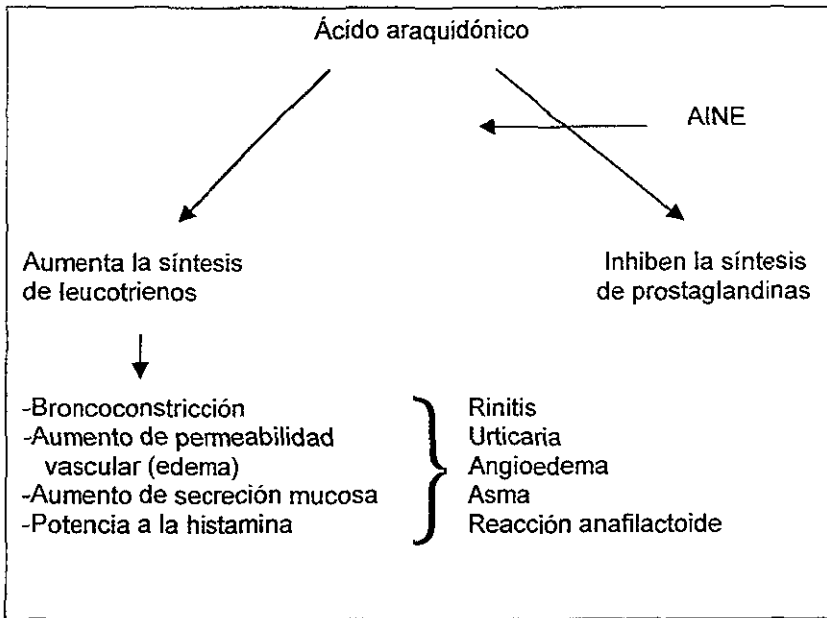
Las personas que presentan idiosincrasia a los AINE puede reaccionar cuando entran en contacto con cualquier miembro de este grupo de agentes, a pesar de sus diferencias químicas.

Lo anterior se debe a que todos los fármacos que se incluyen en dicho grupo tienen la habilidad de inhibir la actividad de la enzima ciclooxigenasa(COX), que sintetiza prostaglandinas y tromboxanos.

Al ser inhibida dicha enzima todos los metabolitos del ácido araquidónico se desvían hacia la vía de la lipooxigenasa(LOX) aumentando la producción de leucotrienos que son los mediadores de la reacción de idiosincrasia al ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos(cuadro 3.1). La importancia biológica de los leucotrienos constituyentes de la SRS-A (leucotrienos C, D y E) reside principalmente en los efectos sobre las vías respiratorias y por lo tanto como mediadores de hipersensibilidad y asma. También funcionan como importantes mediadores químicos de la inflamación por su acción en el lecho microvascular. Así, los leucotrienos LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>, producen una marcada y prolongada contracción del músculo liso bronquial, éste efecto es 6000 veces más potente que el de la histamina. Esta acción broncoconstrictora es más lenta al principio, de ahí su nombre original, y más duradera que la de la histamina

La SRA también produce exudación de plasma de vénulas poscapilares, con una eficacia 100 veces mayor que la de la histamina. El aumento de permeabilidad producido por estos leucotrienos es directo sobre las células

endoteliales, ocurre rápidamente y no requiere liberación de histamina, prostaglandinas, ni presencia de neutrófilos. Por lo tanto, la presencia única de leucotrienos C, D y E produce edema. Además es capaz de aumentar la potencia de la histamina, aumentar la secreción mucosa y disminuir el aclaramiento mucoso. Todos estos efectos producen diferentes manifestaciones clínicas entre las que se incluyen rinitis, urticaria, angioedema, asma y shock anafilactoide. 2,9,11,19,25,26



**Cuadro 3.1. Mecanismo de idiosincrasia: Patogénesis**

---

### 3.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La reacción de idiosincrasia a los AINE puede ocurrir con la primera exposición a estímulos, a diferencia de la alergia donde la reacción se produce con la segunda o posteriores exposiciones al estímulo

Aunque se producen por mecanismos diferentes, la reacción de idiosincrasia es clínicamente idéntica a la reacción alérgica, esto se debe a que en ambas participan los mismos mediadores. Posterior a la ingesta de AINE se pueden presentar diversas manifestaciones que pueden afectar diversos órganos como nariz, ojos, piel y, en caso más graves aparato respiratorio y cardiovascular. 13,14,15,20

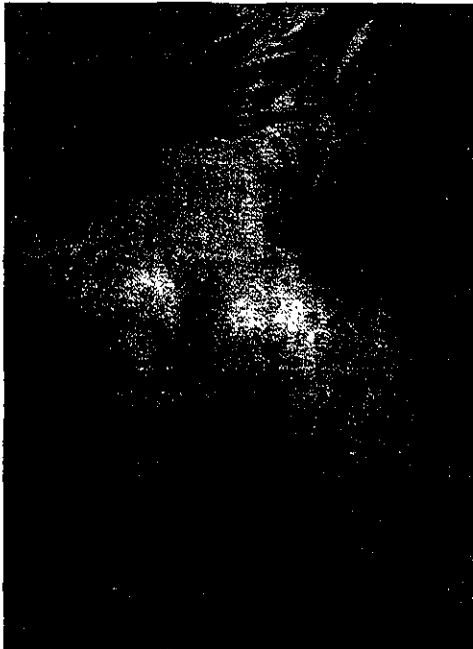
#### a) RINITIS

La manifestación más leve es la **rinitis** que se caracteriza por presencia de rinorrea hialina profusa, estornudo en salba (número de 5), obstrucción nasal en balanza y prurito nasal, ocular o palatino. El drenaje mucoso posnasal puede causar dolor de garganta. Debido a la obstrucción nasal, el paciente respira por la boca y cuando la obstrucción es intensa es posible que se vean afectados los senos adyacentes (sinusitis), lo que provoca malestar facial o cefaleas. 14,15,16,19,20

---

## b) URTICARIA

La **urticaria** aparece como áreas múltiples de placas edematosas bien demarcadas cuyo tamaño oscila entre unos pocos milímetros hasta varios centímetros de diámetro, son muy pruriginosas y pueden ser blancas con halo eritematoso; o bien, de color rojo que se hacen blancas al presionar. La superficie cutánea es normal (ausencia de descamación). Tiene predilección por áreas de presión. Lo más frecuente es que la urticaria sea diseminada, las lesiones individuales son evanescentes y duran de 1 a 48 horas.  
10,14,16,20



---

### c) ANGIOEDEMA

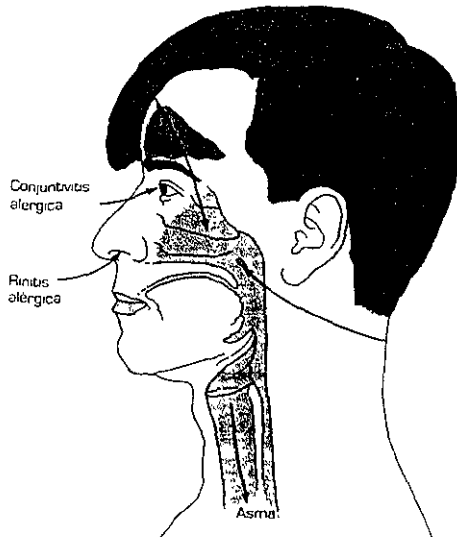
El **angioedema** aparece como inflamación de toda una zona anatómica con predilección por la cara, en especial áreas periorbital y peribucal. Dichas áreas de inflamación son difusas, indoloras, no pruriginosas. La piel suele tener una temperatura y un color normales, a menos que vaya acompañado de urticaria y/o eritema, la superficie cutánea es normal (sin descamación), las lesiones suelen ser asimétricas y generalmente duran varios días. La invasión de la laringe es una complicación grave del angioedema porque puede obstruir la vía aérea y llevar al paciente hasta la muerte 13 14,15 16,20



---

#### d) ASMA

El asma es la principal manifestación de idiosincrasia a AINE en la mayoría de las personas con dicho padecimiento, los signos y síntomas pueden desarrollarse de forma gradual o súbita. En el episodio típico, el paciente nota una sensación de opresión en el pecho, produciéndose después una crisis de tos asociada o no con producción de esputo y respiración sibilante. Estos síntomas aumentan de intensidad al continuar el proceso. En la obstrucción grave de la vía aérea, desaparecen las sibilancias, ya que la velocidad del movimiento del aire es insuficiente para producir ruidos, produciéndose el llamado silencio respiratorio que es una entidad de gravedad. Debido a la disminución de la eficiencia respiratoria puede haber disnea creciente y posible cianosis. La tasa de mortalidad en esta etapa es elevada debido a que se puede producir insuficiencia respiratoria. 10,13,14,16,20



---

## e). REACCIÓN ANAFILACTOIDE

La **reacción anafilactoide** es la manifestación más grave de la idiosincrasia a AINE, dicha reacción recuerda las verdaderas reacciones anafilácticas mediadas por IgE. La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad generalizada (alergia) mediada por IgE causada por reexposición a un alérgeno o sustancia sensibilizadora. Este mecanismo distingue el shock anafiláctico de las reacciones anafilactoides, que resultan de efecto vasoactivo de sustancias liberadas por basófilos y células cebadas, pero sin mediación de IgE.

Las reacciones anafilactoides pueden ocurrir con la primera exposición a ciertos estímulos (fármacos). Se caracteriza por afectar a múltiples sistemas orgánicos, como la piel y los sistemas respiratorio, gastrointestinal, genital, cardíaco y nervioso. En la reacción generalizada típica, los signos evolucionan progresivamente en dichas áreas; sin embargo en los casos más graves predominan las alteraciones respiratorias y cardiovasculares desde el principio de la reacción.

Al inicio de una reacción típica puede haber sensación de miedo o angustia impulsiva, seguida con rapidez de síntomas de uno o más órganos.  
13,15,20

La piel es el órgano más frecuentemente afectado. El paciente experimenta un calor generalizado, con hormigueo en la cara, boca y parte superior del tórax. El prurito es una característica fija, pudiéndose acompañar de eritema y urticaria, aunque inicialmente también se puede evidenciar un angioedema no pruriginoso. Otras reacciones que se observan en la fase precoz son conjuntivitis y piloerección.

Al desarrollo de los síntomas cutáneos también se asocian varios disturbios gastrointestinales y genitourinarios debido al espasmo de musculatura lisa, lo que origina cólicos, náusea y vómito.

---

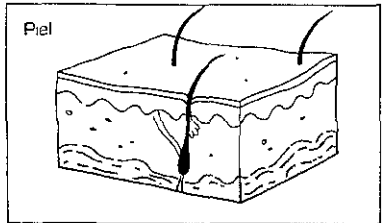
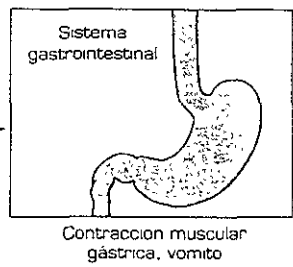
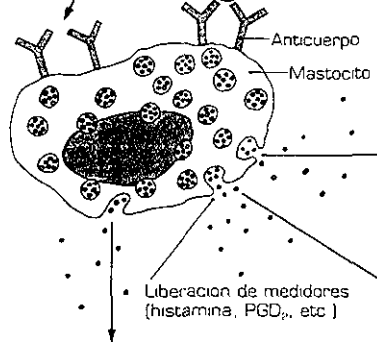
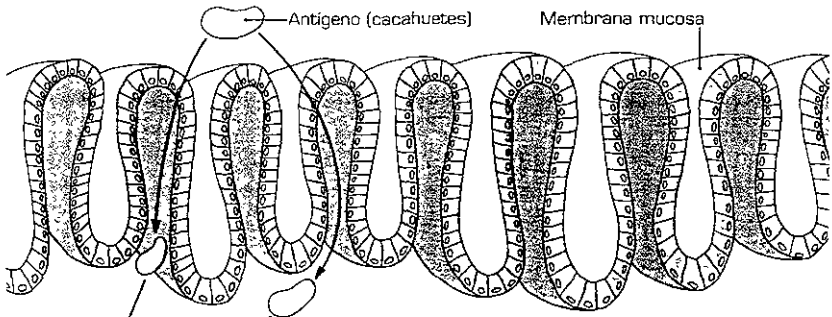
También puede suceder la incontinencia fecal o urinaria. Después de las reacciones cutáneas se presentan los síntomas respiratorios que pueden afectar desde la mucosa nasal hasta los bronquiolos.

Los pacientes pueden presentar rinitis, edema de mucosa, tos, hipersecreción de moco, obstrucción bronquial y disnea sibilante. Posteriormente aparecen los signos y síntomas cardiovasculares que incluyen palidez, mareo, taquicardia, hipotensión y arritmias cardíacas, seguidos de pérdida del conocimiento y paro cardíaco.

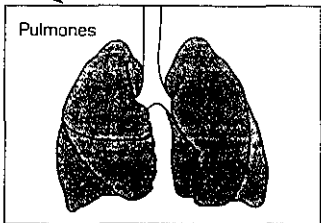
Cuando se pierde el conocimiento, la reacción se debe denominar con más propiedad "shock anafilactoide". Éste puede ser resultado secundario a la vasodilatación generalizada y al incremento de la permeabilidad capilar, que conducen a una disminución del volumen de sangre circulante por fuga de plasma hacia el espacio extravascular. 13,15,16,20

Con un tratamiento precoz y apropiado, 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 más habitual la obstrucción de la vía aérea superior producida por el edema de laringe. 13,14,15,20





Dilatación vascular, urticaria, angioedema



Contracción vascular, broncospasmo

---

## 3.4 DIAGNÓSTICO

### a) HISTORIA CLÍNICA

Primordialmente, el diagnóstico se lleva a cabo basándose en la historia clínica en la cual se deberán hacer varias preguntas relacionadas con la alergia. Es importante saber si el paciente tiene antecedente personal de "alergia" al ácido acetilsalicílico. Se debe preguntar si ha experimentado prurito, exantema, hinchazón o se pone enfermo cuando se le administra algún medicamento. Esta pregunta pretende determinar si se han producido reacciones farmacológicas adversas, las cuales no son infrecuentes y lo más habitual es que se cataloguen de "alergia". Debido a que la reacción de idiosincrasia es determinada genéticamente debemos investigar los antecedentes familiares.

Se debe preguntar al paciente el nombre del fármaco que utilizó y que le provocó la reacción adversa. Una persona realmente alérgica a un fármaco puede decir el nombre genérico exacto de la sustancia. Incluso, algunas personas con historia documentada de alergia portan una pulsera de alerta médica, que lleva la lista de las sustancias a las que es sensible. También debe preguntarse la cantidad de fármaco que se administró y si estaba tomando algún otro medicamento a la vez. Esto, para determinar la existencia de una relación dosis-respuesta y para determinar la posibilidad de interacción medicamentosa o de que otro fármaco fuera el responsable de la reacción adversa.

Se debe investigar como se manifestó la reacción. Las reacciones alérgicas afectan normalmente uno o más de estos sistemas: piel (prurito, tumefacción, exantema), gastrointestinal (cólicos, náusea, diarrea), glándulas exócrinas (moqueo, ojos llorosos), respiratorio (sibilancias, edema laríngeo) y

---

cardiovascular (hipotensión, taquicardia). Lo más habitual es que los pacientes describan sus reacciones alérgicas como palpitaciones, cefalea, sudoración y temblor, éstas reacciones suelen tener otro origen y no son de naturaleza alérgica. Como Las reacciones de idiosincrasia son siempre reproducibles dentro de cualquier individuo, un simple episodio de reacción grave debe ser suficiente para evitar el uso futuro del agente que inicia la reacción. 15

Por último debemos conocer el tratamiento que se le administró para llegar a un diagnóstico preciso. Los fármacos para tratar la alergia son de tres tipos: adrenalina; antihistamínicos, como difenhidramina o clorfeniramina, y corticoides, como hidrocortisona. La utilización de uno o más de estos agentes aumenta mucho la posibilidad de que se haya producido una "reacción alérgica".

En pacientes cuyas historias clínicas no sean claras puede realizarse una prueba de provocación oral. 9,10

### **b) PRUEBA DE PROVOCACIÓN (STANDARD DE ORO)**

Es la única prueba que puede confirmar un diagnóstico de idiosincrasia a los AINE. Es un método en el cual se reta al paciente con dosis crecientes del medicamento. La provocación se inicia con dosis muy bajas (es decir, menos de 30 mg) y se elevan gradualmente, cada una o dos horas, hasta la dosis terapéutica total (500mg).

El objetivo de esta prueba es reproducir los síntomas, por lo que deberá llevarse a cabo por un alergólogo que cuente con material adecuado y personal experto para resolver cualquier eventualidad. 11,15

---

### 3.5 TRATAMIENTO

La terapia adecuada implica dos consideraciones generales:

- a) Evitar por completo el uso de ácido acetilsalicílico y de otros antiinflamatorios no esteroides.
- b) Tratamiento farmacológico. Se procederá a tratar la reacción de acuerdo a los síntomas presentes.

#### a) TRATAMIENTO DE RINITIS Y URTICARIA

El tratamiento, tanto de la rinitis como de la urticaria, depende de la gravedad de la reacción y la velocidad con que se desarrolle. Si la respuesta fuera muy localizada, el tratamiento inicial será la observación. Una alternativa en caso de reacción muy leve y localizada es prescribir un antihistamínico oral y hacer que el paciente lo tome inmediatamente o que no lo tome a no ser que la reacción empeore. Cuando se toman por vía oral, se recomienda el empleo del antihistamínico por 2-3 días. La dosis oral de difenhidramina en adultos es de 50 mg, 3 veces al día y para niños 2 mg/Kg de peso. En su lugar se puede administrar clorfeniramina, 2-4 mg en adultos, 3-4 veces al día y en niños mayores de 7 años 2 mg cada 6 horas.

Cuando se desarrolla una reacción más generalizada, es recomendable un tratamiento algo más agresivo. El tratamiento de este paciente se basará en la administración IV o IM de un antihistamínico como la difenhidramina (50 mg para adultos y para niños, 2 mg/Kg de peso). El comienzo de acción del antihistamínico administrado por vía intravenosa puede aparecer a los pocos minutos, mientras que tras la administración IM es necesario que pasen entre 10 y 30 minutos para que se alivien los síntomas. A continuación se

---

---

prescribirá difenhidramina o clorfeniramina oral cada 4-6 horas durante 2-3 días. 2,14,15

No se debe permitir que el paciente abandone la consulta hasta que se hayan resuelto los signos y síntomas clínicos. Además al paciente que reciba un antihistamínico oral no se le puede permitir abandonar solo la consulta, ni que conduzca un vehículo. Tras la administración de antihistamínicos por cualquier vía, se observan distintos grados de depresión del sistema nervioso central (somnia, fatiga, sedación), aunque son mucho más aparentes tras la administración parenteral.

## **b) TRATAMIENTO DE CONSTRICCIÓN BRONQUIAL (ASMA)**

En estos casos se debe hacer la valoración inicial de la vía aérea y de la circulación. La respiración muestra a veces diferentes grados de inadecuación, desde el broncospasmo moderado o la obstrucción casi completa con cianosis. Ante un sufrimiento respiratorio clínicamente evidente, con sibilancias y cianosis, es necesario solicitar asistencia médica urgente.

Se debe administrar un broncodilatador, puede administrarse salbutamol que es un broncodilatador de acción rápida y prolongada, asociado con mínimos efectos colaterales. Su acción es evidente dentro de los primeros 15 minutos y alcanza su efecto máximo a las 3 horas aproximadamente. En aerosol son 2 inhalaciones cada 4-6 horas y por vía oral se recomienda una o dos tabletas de 2 mg o una o dos cucharaditas de jarabe, 3-4 veces al día en adultos; en niños de 3-6 años, ½ a 1 tableta o ½ a 1 cucharadita de jarabe y en niños de 6-12 años 1 tableta o 1 cucharadita de jarabe. Una vez controlada la fase aguda se administra un antihistamínico por vía IM para minimizar el riesgo de recurrencia del broncospasmo, ya que ocupa el receptor de la histamina, evitando la recidiva. 2,4,13,17

---

Se recomienda difenhidramina, 50 mg IM en adultos o 2 mg/Kg IM en niños. También es necesario un tratamiento adicional con esteroides para evitar la fase tardía de la reacción, estos pueden ser inhalados, por vía oral, IM o IV dependiendo de la gravedad de la reacción. Se recomienda beclometasona en aerosol nasal, 1 aplicación en cada fosa nasal 2-4 veces al día en adultos y 1 aplicación en cada fosa nasal al día en niños. Por vía oral se puede administrar prednisona 5-60 mg por día en adultos y de 0.14 a 2 mg. Diarios por Kg de peso en niños y por vía IM o IV hidrocortisona a dosis de 5 mg por Kg de peso (no más de 100 mg). En caso de que el broncoespasmo sea persistente y grave pueden ser necesarias la intubación y ventilación. En la mayoría de los casos en que el paciente muestra una reacción que consiste sobre todo en signos y síntomas respiratorios, será necesaria la hospitalización.

### **c) TRATAMIENTO DE EDEMA DE LARINGE**

El edema de laringe es probablemente la manifestación más amenazante para la vida del paciente. El primer paso a realizar será mantener la vía aérea permeable. Se recomienda la administración inmediata de adrenalina, 0.3-0.5 ml de adrenalina 1:1000 IM en adultos, 0.15 ml para niños y 0.075 ml para lactantes. No se debe superar la dosis de 5.0 ml cada 15-30 minutos. Se administrará oxígeno tan pronto como se pueda disponer de él.

Tras la recuperación clínica inicial, que se advertirá por la mejoría de la vía aérea (ruidos respiratorios normales, o al menos mejorados; ausencia de cianosis; trabajo respiratorio menos exagerado), se administrará por vía IM o IV un antihistamínico (difenhidramina, 50 mg para adultos y 2 mg/Kg de peso en niños) para evitar el riesgo de recurrencia del broncoespasmo y un corticoide (hidrocortisona 5mg por Kg. de peso, máximo 100 mg). 2,4,13,17

---

Los corticoides comienzan su acción aproximadamente 6 horas después de su administración, la función de éstos es evitar la fase tardía de la reacción.

Antes de que llegue la asistencia médica, los fármacos administrados pueden detener la progresión del edema faríngeo, e incluso revertirlo en cierto grado, aún así, el paciente requerirá hospitalización.

#### **d) TRATAMIENTO DE REACCIÓN ANAFILACTOIDE**

Aunque la reacción anafilactoide no está mediada inmunológicamente, su tratamiento de urgencia es el mismo que el de anafilaxia (mediada inmunológicamente.). Si aparecen signos clínicos del tipo de urticaria, prurito o sibilancias previas al colapso del paciente, el diagnóstico es evidente. El primer paso es colocar al paciente en posición supina con las piernas ligeramente elevadas, se debe mantener la vía aérea permeable y solicitar asistencia médica.

En este caso el fármaco de elección es la adrenalina (se administra lo antes posible) debido a sus efectos tanto en el aparato cardiovascular como en el músculo liso bronquial. La adrenalina es un estimulante cardíaco poderoso; sus reacciones directas incluyen incremento de la fuerza contráctil, menor tiempo para alcanzar la tensión máxima, mayor excitabilidad y frecuencia más alta en el latido espontáneo. En el músculo liso de bronquios causa relajación, ejerce una acción broncodilatadora potente.

Sus efectos beneficiosos se pueden originar también por inhibición en la descarga de mediadores inflamatorios desde las células cebadas y por la disminución de secreciones bronquiales y la congestión dentro de la mucosa. La adrenalina no es eficaz en administración oral; porque se conjuga y oxida con rapidez en la mucosa del tubo digestivo y en el hígado. 2,4,13,17

---

Por lo que se recomienda como inyección intramuscular a dosis de 0.3 a 0.5 ml al 1:1000 en adultos, 0.15 ml para niños y 0.075 para lactantes cada 20 minutos x 3 si es necesario. También puede administrarse en el cuerpo de la lengua (intralingual) o en el piso de la boca (sublingual). La aguja puede entrar desde un lugar de punción intra o extra oral. La vascularización de la cavidad oral, aunque exista hipotensión, proporcionará un comienzo de acción más rápido que el que se obtiene en lugares de inyección IM más tradicionales.

Se debe suministrar oxígeno lo más rápido posible, si es necesario. Una vez que se aprecia la mejoría clínica (p. Ej., aumento de la tensión arterial, disminución del broncoespasmo), habrá que iniciar un tratamiento farmacológico adicional. Con el fin de evitar la recidiva se administrará un antihistamínico como difenhidramina por vía intramuscular o intravenosa (50 mg para adultos y 2mg por Kg de peso en niños). y para evitar la fase tardía de la reacción se administrarán corticoides como hidrocortisona IV (5 mg por Kg de peso, máximo 100 mg a lo largo de 20 minutos). Estos fármacos no se administran durante la fase aguda de la reacción, ya que su comienzo de acción es muy lento y su acción beneficiosa no es tan inmediata como para justificar su empleo en ese momento. En caso de que la presión arterial se encuentre disminuida, esta se podrá mantener con líquidos (solución salina o expansores de volumen) por vía intravenosa. 2,4,13,17



---

### 3.6 MECANISMO DE ALERGIA

El término alergia (hipersensibilidad tipo I) se refiere a ciertas enfermedades en las cuales la respuesta inmunitaria a antígenos provoca inflamación tisular y disfunción orgánica.

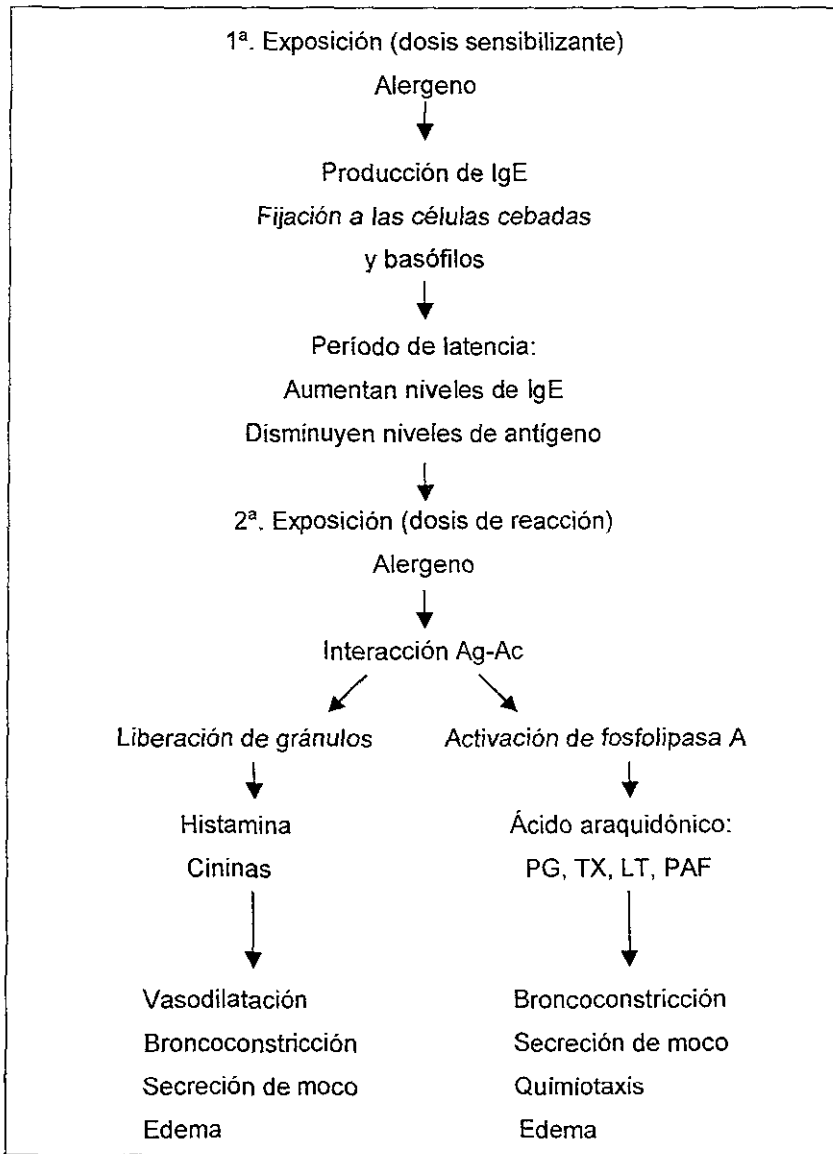
La reacción de tipo alérgico también es imprevisible como la idiosincrasia, sin embargo, a diferencia de ésta, la alergia es independiente de la dosis. Además, para que se produzca una reacción alérgica real, el paciente debe haber estado expuesto previamente al fármaco. Esto se denomina dosis sensibilizante, y a la exposición subsiguiente dosis de reacción (cuadro 3.2).

Durante la fase de sensibilización, el paciente experimenta la exposición inicial al antígeno (alérgeno), este penetra en el organismo a través de las superficies mucosas y son ingeridos por las células presentadoras de Ag locales (casi siempre macrófagos) que los procesan y los presentan a las células TH. Las células TH<sub>2</sub> secretan citocinas que estimulan a los linfocitos B para que se conviertan en células plasmáticas maduras, estas producen crecientes cantidades de inmunoglobulinas (IgE) específicas para ese antígeno (fármaco). Los anticuerpos IgE son citofílicos y se fijan selectivamente a las membranas celulares de los basófilos y de las células cebadas. 9,11

La sensibilización se produce cuando la porción fijadora (Fc) del anticuerpo IgE se acopla en los lugares receptores de las membranas celulares de las células cebadas del espacio intersticial y basófilos circulantes del espacio vascular. Se desarrolla entonces un periodo de latencia de duración variable durante el cual continúan produciéndose anticuerpos IgE (fijándose a basófilos y células cebadas) mientras los niveles de antígeno disminuyen progresivamente.

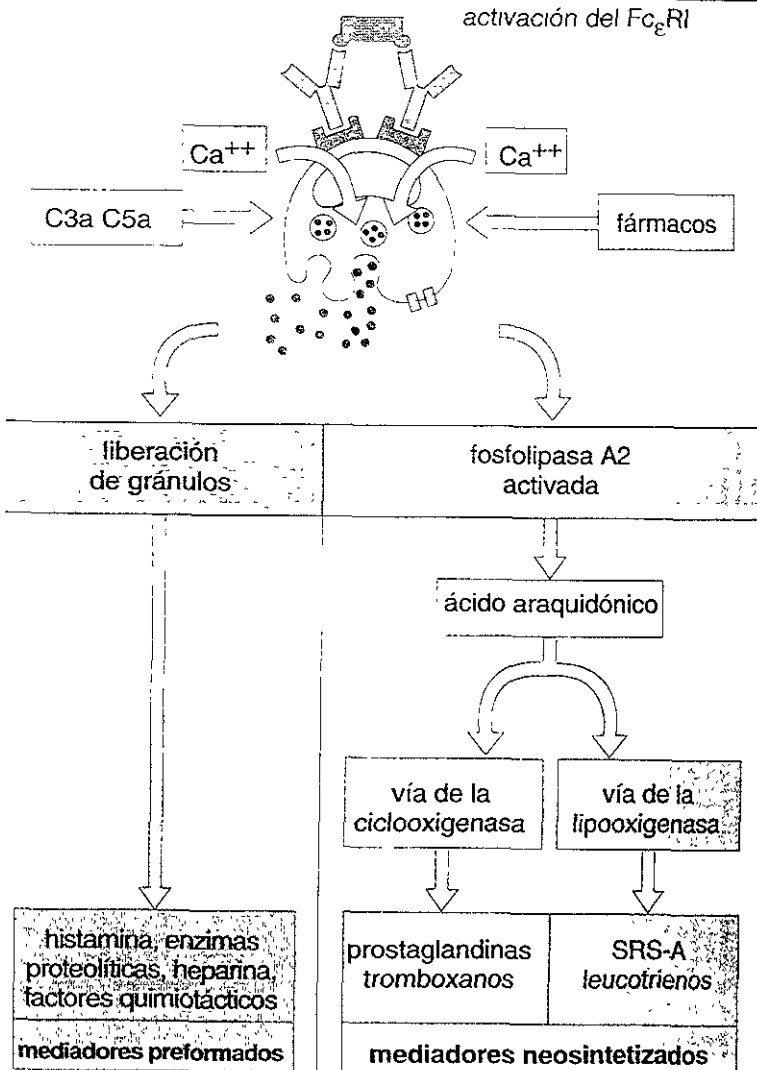
---

La posterior exposición al antígeno, llamada dosis de reacción, resulta en una interacción antígeno-anticuerpo, que se inicia al formarse puentes antigénicos entre los brazos fijadores de antígenos (Fab) de dos anticuerpos IgE adyacentes con el antígeno sobre la superficie de basófilos y células cebadas sensibilizados. Este entrecruzamiento induce un aumento de la concentración de calcio, en presencia de este los puentes mencionados inician una compleja serie de efectos dentro de la membrana y de la célula, que culminan con cambios estructurales de la membrana, solubilización granular, exocitosis y liberación de sustancias farmacológicamente activas (mediadores preformados). Los mediadores alérgicos preformados (histamina y calicreínas) pueden producir directamente efectos farmacológicos locales y sistémicos, pero también pueden provocar la liberación de factores que reclutan otras células hacia el sitio de la inflamación y dar lugar a la liberación de otros mediadores generados espontáneamente (prostaglandinas, leucotrienos y PAF) que actuarán sobre los tejidos diana, que son el músculo liso vascular, bronquial y gastrointestinal, el endotelio vascular y las glándulas exócrinas, para producir los síntomas principales de la respuesta alérgica: constricción bronquial, hipotensión arterial, secreción de moco, prurito, mayor permeabilidad capilar y formación de edema. Dicha reacción se clasifica en inmediata tardía y muy tardía, la reacción inmediata se desarrolla a los pocos minutos y en ella participan los mediadores preformados y la reacción tardía se presenta después de una hora y en esta intervienen los mediadores neoformados que son los que prolongan o mantienen la reacción 2,4,10,13,21



Cuadro 3.2. Mecanismo de alergia

## Activación mastocitaria



## CAPÍTULO IV

### MEDICAMENTOS ALTERNATIVOS

---

Los medicamentos alternativos son aquellos que se usan en lugar de los prototipos, cuando éstos son ineficaces en el tratamiento de alguna enfermedad, o bien, cuando su uso representa riesgos para el paciente. En el caso de idiosincrasia a los AINE, como ya habíamos explicado, la reacción es provocada por la inhibición de la ciclooxigenasa y la posterior desviación de los metabolitos del ácido araquidónico hacia la vía de la lipooxigenasa. Por lo tanto, los medicamentos alternativos de elección en este caso son los inhibidores débiles de la enzima ciclooxigenasa como el acetaminofén, nimesulida y glucocorticoides. Otra alternativa es el dextropropoxifeno, si sólo se requiere efecto analgésico y antipirético.

#### **4.1 ACETAMINOFÉN**

El acetaminofén (paracetamol) es un analgésico derivado de la anilina (alquitrán de hulla). Es un fármaco que puede utilizarse como sustituto de la aspirina cuando se busca un efecto analgésico-antipirético; sin embargo, es poca su actividad antiinflamatoria y por ello no es útil para combatir trastornos inflamatorios. Cuando se utiliza como alternativa en los pacientes con idiosincrasia a los AINE se debe demostrar previamente una perfecta tolerancia mediante prueba de provocación

El hecho de que el acetaminofén no posea actividad antiinflamatoria se debe a que constituye un inhibidor débil de la ciclooxigenasa. Además, dicho fármaco no inhibe la activación de neutrófilos como lo hacen otros antiinflamatorios no esteroideos. El efecto antipirético es el resultado de una acción directa sobre los centros hipotalámicos de regulación de la temperatura (es activo contra la COX del cerebro). El acetaminofén ha demostrado ser un inhibidor de la acción de pirógenos endógenos sobre el centro de regulación de la temperatura. No produce irritación gástrica, no causa erosión ni hemorragia y no interfiere en la función plaquetaria. 2,4,11

---

Después de ingerir el acetaminofén, éste se absorbe en forma rápida y casi completa en el intestino delgado y mucosa gástrica. Su concentración plasmática llega a un máximo en 30 a 60 minutos y la vida media en plasma es de unas dos horas después del consumo de dosis terapéuticas. Se distribuye de manera relativamente uniforme en casi todos los líquidos corporales. Es metabolizado por las enzimas hepáticas y sólo cerca del 3% se excreta sin modificaciones en la orina.

La dosis habitual en adultos es de 325-500 mg cada 4 a 6 horas; la dosis diaria total no debe rebasar los 4000 mg. En niños, la dosis es de 10 mg/Kg de peso cada 4 a 6 horas y es mejor no administrar más de 5 dosis en 24 horas. 2,4

El efecto colateral más grave de la sobredosificación aguda de acetaminofén es la necrosis hepática que depende de la dosis y que puede ser mortal. A dosis terapéuticas recomendadas, suele ser bien tolerado, en sujetos que muestran reacción de idiosincrasia a los salicilatos, en infrecuentes ocasiones son sensibles al acetaminofén, sin embargo, hay pacientes que con dosis acumulativas presentan la reacción. Por lo tanto, para poder usarlo con seguridad ha de demostrarse previamente una perfecta tolerancia mediante prueba de provocación 2,11

---

## 4.2 NIMESULIDA

Es un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas, pero bloquea la función de leucocitos cuando se agregan y en consecuencia inhiben la liberación de mediadores por parte de dichas células.

La nimesulida se absorbe en forma rápida y extensa después de su administración oral. Su concentración plasmática máxima surge en cuestión de una a cuatro horas. El compuesto se liga extensamente a proteínas plasmáticas (más del 95%). La vida media es de casi tres horas. Se metaboliza en el hígado y sus metabolitos se excretan de modo preferente (más del 80%) por los riñones. De manera característica, el producto se administra dos veces al día.

En un porcentaje muy bajo de pacientes se han observado efectos adversos que suelen ser de vías gastrointestinales.

La nimesulida es útil sobre todo en pacientes con idiosincrasia a la aspirina o a antiinflamatorios no esteroides 2



---

### 4.3 GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides también pueden utilizarse como medicamentos alternativos ya que tienen la propiedad de reducir de modo notable las manifestaciones de la inflamación.

Su acción antiinflamatoria se debe, en parte, a sus profundos efectos sobre la concentración, distribución y función de los leucocitos periféricos. Después de una sola dosis de un glucocorticoide de acción breve disminuye la cantidad de linfocitos (células T y B), monocitos, eosinófilos y basófilos en la circulación. Además, pueden influir en la respuesta inflamatoria al reducir la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos que se origina de la activación de la fosfolipasa A<sub>2</sub>. Incrementan la concentración de lipocortinas, integrantes de la familia anexina de proteínas que reducen la disponibilidad de sustratos de fosfolípidos de la fosfolipasa A<sub>2</sub>. Finalmente, los glucocorticoides bloquean la transcripción de la enzima ciclooxigenasa (COX), disminuyendo así la cantidad de enzimas disponibles para producir prostaglandinas. Son más selectivos para COX-II y tienen un efecto mucho menor para COX-I 2,4,5,28

Estas acciones son iniciadas por la fijación de los glucocorticoides a los receptores citoplasmáticos. Luego de la interacción entre el glucocorticoide y el receptor, el complejo atraviesa los poros nucleares y se une al DNA en sitios específicos, lo cual conduce a cambios en las velocidades de transcripción de genes sensibles a los glucocorticoides. Esto produce regulación de la síntesis de las proteínas que participan en la respuesta inflamatoria.

Se dispone de diversos preparados para empleo general que tienen diferencias en su potencia antiinflamatoria, su potencial para la retención de sodio y sus vidas medias plasmática y biológica. La vida media biológica es muy importante para seleccionar un glucocorticoide. 2,4,11,28

---

En general, los agentes de acción más breve como la prednisona y la prednisolona son preferibles a los de acción más prolongada como la dexametasona, para evitar la mayor posibilidad de efectos adversos. Así mismo, la hidrocortisona y la cortisona, raras veces se utilizan para tratar enfermedades inflamatorias debido a que tienen una considerable actividad mineralocorticoide.

Son eficaces cuando se administran por vía oral, se pueden administrar por vía endovenosa para alcanzar con rapidez cifras altas del medicamento en los líquidos corporales. Se obtienen efectos más prolongados mediante inyección por vía intramuscular. Cambios menores de la estructura química pueden alterar mucho la velocidad de absorción, el tiempo de inicio de la acción y la duración del efecto. También se absorben a la circulación sistémica desde sitios de administración local, como piel y vías respiratorias.

Luego de la absorción, bajo circunstancias normales, 90% o más del fármaco en plasma se une de manera reversible a proteína. Únicamente la fracción de glucocorticoide no unida puede entrar en las células para producir sus efectos. Posteriormente son metabolizados en el hígado y, en menor grado, en los riñones formando derivados hidrosolubles que se excretan en la orina. 2,4,5,28

El tratamiento puede ser una sola dosis oral matutina de prednisona (0.5 a 1.0 mg /Kg de peso corporal). Es preferible una dosis por la mañana ya que semeja la variación diurna natural en las concentraciones del cortisol.

Las complicaciones que sobrevienen por tratamiento prolongado con glucocorticoídes incluyen hipertensión (que puede estar relacionada con la reabsorción de Na), hiperglucemia (estimulan al hígado para que forme glucosa y aumentan el depósito de la misma como glucógeno hepático), incremento de la sensibilidad a la infección (inhiben el sistema inmunitario), miopatía (debilidad de los músculos de la parte proximal de las extremidades), alteraciones conductuales (nerviosismo, insomnio)

---

También pueden producir osteoporosis (antagonizan el efecto de la vitamina D sobre la absorción del calcio), retraso del crecimiento , así como el síndrome característico por dosis excesivas que incluye redistribución de grasa, estrías, equimosis, acné e hirsutismo. (Cushing) 2,4

Por lo anterior, deben utilizarse con mucha precaución en pacientes con hipertensión, cardiopatía, infecciones, psicosis, diabetes, osteoporosis o infección por herpes simple.

Una dosis única de glucocorticoides, incluso una grande, carece de efectos peligrosos, y un tratamiento breve (de hasta una semana), en ausencia de contraindicaciones específicas, tiene pocas probabilidades de resultar peligroso. Salvo en quienes reciben tratamiento de reemplazo o de sustitución, los glucocorticoides no son curativos y en su lugar proporcionan paliación en virtud de sus efectos antiinflamatorios. 2

En el tratamiento de trastornos inflamatorios puede ser más eficaz administrar dosis más grandes a intervalos grandes. Cuando se selecciona un fármaco para usarlo en grandes dosis, es recomendable un esteroide de acción breve y evitar medicamentos de depósito 2,4,5

---

---

#### 4.4 DEXTROPROPOXIFENO

El propoxifeno es un analgésico narcótico leve que actúa sobre el sistema nervioso central, se utiliza para el alivio del dolor leve a moderado.

Después de la administración de 65, 130 ó 195 mg de clorhidrato de dextropropoxifeno, la biodisponibilidad del propoxifeno es de 100,200 ó 300 mg, respectivamente. En el plasma sanguíneo se obtienen concentraciones máximas de propoxifeno dentro de 2 a 2 ½ horas. El propoxifeno se metaboliza en el hígado y se convierte en norpropoxifeno. El propoxifeno tiene una vida media de 6 a 12 horas, mientras que la del norpropoxifeno es de 30 a 36 horas. El norpropoxifeno ejerce mucho menos efecto depresor sobre el sistema nervioso central que el propoxifeno,

Los efectos adversos más frecuentes son: mareos, sedación, náuseas y vómitos. Otras reacciones secundarias son estreñimiento, dolor abdominal, erupciones cutáneas, vértigo, cefalea, euforia y alucinaciones. El efecto depresor del propoxifeno sobre el sistema nervioso central es aditivo al de otros depresores del sistema nervioso central, incluso el alcohol. Además puede retardar el metabolismo de un medicamento administrado en forma concomitante. Debe administrarse con cautela a los pacientes con insuficiencia hepática o renal ya que pueden presentarse concentraciones séricas más altas y una eliminación lenta.

Estos medicamentos se administran por vía oral. La dosis habitual es de 65 mg de clorhidrato de propoxifeno cada 4 horas, según sea necesario para el alivio del dolor. La dosis máxima recomendada es de 390 mg al día. 2.4

ESTABLECIMIENTO SAJÉ  
DE LA BIBLIOTECA

---

## CONCLUSIONES

Dentro de las conclusiones que podemos dar posterior a la terminación de este trabajo, es que todo el personal de salud, incluyéndonos a nosotros los odontólogos, tenemos que ampliar nuestro panorama en el estudio de los diversos mecanismos inmunoalérgicos que se llevan a cabo con las diversas sustancias que tenemos en el ambiente, incluyendo los fármacos que se administran a los pacientes para tratar las diversas patologías.

En nuestro campo, como se mencionó, una de las principales patologías que debemos atender es el dolor, ya que es un problema muy importante en nuestra área. Los medicamentos utilizados para tratar dicha patología (AINE), como ya se mencionó, tienen un mecanismo en común, inhibir la ciclooxigenasa en diferentes grados, por tal motivo el conocimiento de su forma de acción, así como de las reacciones adversas que pudiera traernos la administración de dichos fármacos, es muy importante.

Además, debemos conocer las manifestaciones clínicas que pudiera presentar el paciente posterior a la administración de estos fármacos y saber el tratamiento inmediato para revertir dichas manifestaciones y así evitar eventos indeseables que podrían llevar al paciente a una situación de urgencia, e incluso la muerte. Finalmente, es importante tener el conocimiento de los medicamentos alternativos que pudieran ser utilizados en estos pacientes.

---

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. ROBINOV MADIGAN SUSAN y RAJ PRITHVI, Estado actual y tratamiento del dolor, Ed. Mc Graw-Hill, 1a. edición, 1998.
2. HARDMAN JOEL G.; LEE E. LIMBIRD, GOODMAN GILMAN ALFRED y col., Las bases farmacológicas de la terapéutica, Ed. McGraw-Hill Interamericana, 9ª. Edición, 1997.
3. J. ISSELBACHER KURT; BRAUNWAL EUGENE, JEAN D. WILSON y col., Principios de medicina interna de Harrison, Ed. Interamericana Mc Graw-Hill, 13ª. Edición, vol. I.
4. G. KATZUNG BERTRAN, farmacología básica y clínica, Ed. El manual moderno, 6ª. Edición.
5. A. YAGIELA JOHN, A. NEIDLE ENID, Pharmacology and therapeutics for dentistry,
6. DIEN PHAM HUY, Farmacología odontológica, Ed. Masson S.A., 1994
7. W: PENNINGTON GEORGE, Farmacología dental, Editorial limusa, 4ª. Edición. México 1982.
8. VINAY KUMAR, S: COTRAN RAMZI, STANLEY L. ROBBINS, Patología humana, Ed. Mc Graw-Hill Interamericana, 6ª. Edición, México 2000

- 
9. P: STITES DANIEL y col., Inmunología básica y clínica, Ed. El manual moderno, 7ª. edición
  10. Dr. CORTÉS JOSE LUIS, Alergia e inmunología en la clínica, Clínicas de alergia S A:
  11. Dr.F. LOCKEY RICHARD, Compendio de enfermedades alérgicas e inmunológicas
  12. PÉREZ A. OLIVÉ, Manual de alergia medicamentosa, Ed. Jims.
  - 13 F. MALAMED STANLEY, Urgencias médicas en el consultorio dental, Ed. Mosby/Doyma Libros, 4ª. Edición, Madrid 1994
  14. HURST J. WILLIS, Medicina para práctica clínica, Ed. Panamericana, 4ª. Edición, Buenos Aires Argentina, 1998.
  15. FIREMAN PHILLIP, G. SLAVIN RAYMOND, Atlas de alergia, Ed. Harcourt Brace, 2a. edición
  - 16.ROUSE LOUIS F, Medicina interna en odontología, Ed. SALVAT, tomo I, Barcelona España, 1992.
  - 17.DR. LEE GORDON BENJAMÍN, Lo esencial de la inmunología, Ed. El manual moderno, 2ª. edición
  - 18 D.M. WEIR, Inmunología, Ed. El manual moderno

- 
19. MARGNI RICARDO A.; Inmunología e inmunoquímica, Ed. Panamericana, 4ª. Edición.
20. MIDDLETON, Allergy: Principles and practice, 5a. Edición, 1998.
21. J. ROCA TORRENT, Asma bronquial, Ed. Doyma, 1993.
22. D. GOLDEN BRIAN, ABRANSON STEVEN B.; Selective COX-2 inhibitors, Rheumatic diseases, Clinics of North América, vol. 25, number 2, New York, may 1999.
23. BARLES P: G.; PORTILLO OLMO F.; Adverse reaction of acetaminofen as an alternative analgesic in AAS triad, Journal article, departament of allergy Zaragoza, Spain
24. JANE A MITCHELL, WARNER D. TIMOTHY, Cyclo-oxigenase 2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy, British journal of farmacology, vol. 128:1121-1132, 1999.
25. MADRIDEJOS R: C. FLOR, Drug adversiting in medical journals, Vol. 17 number 6, 1996.
26. GUAZZI MARCO, PONTONE GIALUNCA, PIERGIUSEPPE, Aspirin, American Heart Journal, vol. 138, number 2, 1999.
27. GRAHAM D:Y.; NGUYEN A:M.; Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in dentistry, Journal article, Baylor College of Medicine, Houston Tex., USA, Vol. 4 number 6, 1999.



---

28. BENNETT CLAUDE, Tratado de medicina interna de Cecil, Mc Graw Hill Interamericana, 20ª. Edición, México 1996.

29. ANDERMANN ANNE ADINA JUDITH, A history of aspirin, Vol. 2 No 2

30. HAWKEY C. J., COX-2 inhibitors, University of Nottingham, Vol. 353