



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO I EN EL  
CONSULTORIO DENTAL COMO EMERGENCIA MÉDICO  
ODONTOLÓGICA.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

ANDREA PABLO MORENO

TUTOR: Esp. RICARDO MICHIGAN ITO MEDINA

MÉXICO, Cd. Mx.

2016



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.



*A mi madre Karina por ser mi primer y más grande ejemplo en la vida. Por ser una gran persona y aún más una gran mujer.  
Te amo mamá.*

*A mi padre Martín por enseñarme que en la vida el trabajo siempre te dará frutos. Te amo papá.*

*A mi hermano por tu buen corazón y porque sé que siempre vas a estar ahí para mí.*

*A mi abuela Guadalupe por su apoyo y amor incondicional.*

*A mi abuelo Juan Ángel, aunque hoy no estás aquí para ver mi triunfo, siempre creíste en mí. Nunca olvidaré mis tardes de estudio de la infancia y oírte decir “vas a ser doctora”.*

*A mi familia por su confianza y apoyo.*

*A César por protegerme, cuidarme y amarme. Por ser mi mejor amigo y mi cómplice.*

*A mis amigos por llenarme de vivencias, en especial a José, Laura y Mónica por su apoyo durante estos cinco años, en las buenas y en las malas.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México, por darme un lugar para desarrollarme como persona y profesional. Es un orgullo pertenecer a la mejor universidad de México.*

*¡Gracias!*



## ÍNDICE

<b>Introducción</b> .....	6
<b>Objetivo</b> .....	8
<b>1. Antecedentes</b> .....	9
<b>2. Sistema Inmunológico</b> .....	13
<b>2.1. La inmunidad innata</b> .....	13
<b>2.1.1. Primera línea de defensa</b> .....	14
<b>2.1.2. Segunda línea de defensa</b> .....	14
<b>2.1.2.1. Sustancias antimicrobianas</b> .....	15
<b>2.1.2.2. Fagocitos</b> .....	15
<b>2.1.2.3. Neutrófilos</b> .....	16
<b>2.1.2.4. Macrófagos</b> .....	16
<b>2.1.2.5. Células natural Killer</b> .....	17
<b>2.1.3. Inflamación</b> .....	17
<b>2.1.3.1. Células inflamatorias</b> .....	18
<b>2.1.3.2. Inflamación aguda</b> .....	18
<b>2.1.3.2.1. Fase vascular</b> .....	19
<b>2.1.3.2.2. Fase celular</b> .....	20
<b>2.1.3.2.2.1. Eosinófilos</b> .....	20
<b>2.1.3.2.2.1. Células cebadas</b> .....	21
<b>2.1.3.2.2.2. Mediadores inflamatorios</b> .....	22
<b>2.1.3.2.2.3. Sistema de Complemento</b> .....	25
<b>2.1.3.2. Inflamación crónica</b> .....	25
<b>2.2. Inmunidad adaptativa</b> .....	26
<b>2.2.1. Tipos de inmunidad adaptativa</b> .....	26
<b>2.2.1.1. Inmunidad celular</b> .....	27
<b>2.2.1.1.1. Linfocitos T</b> .....	28
<b>2.2.1.1.1.1. Mecanismos de acción de los linfocitos T</b> .....	28
<b>2.2.1.1.1.2. Activación de las células T</b> .....	29
<b>2.2.1.1.2. Células presentadoras de antígeno</b> .....	30
<b>2.2.1.1.3. Complejo mayor de histocompatibilidad</b> .....	31



2.2.1.2. Inmunidad humoral .....	32
2.2.1.2.1. Linfocitos B .....	32
2.2.1.2.1.1. Inmunoglobulinas (anticuerpos).....	33
2.2.1.2.1.1.1. Mecanismos de acción de los anticuerpos .....	34
2.2.1.2.1.1.2. Sistema del complemento .....	35
2.3. Memoria inmunitaria .....	38
3. Reacciones de hipersensibilidad .....	39
3.1. Reacciones de hipersensibilidad tipo I .....	42
3.1.1. Fisiopatología.....	42
3.1.1.1. Activación de los linfocitos Th2 y producción de anticuerpo IgE. .....	45
3.1.1.2. Sensibilización y activación de los mastocitos .....	46
3.1.2. Mediadores de la hipersensibilidad inmediata .....	48
3.1.3. Manifestaciones clínicas de las reacciones de hipersensibilidad tipo I.....	50
3.1.3.1. Urticaria .....	51
3.1.3.1.1. Manifestaciones clínicas y tratamiento de la urticria .....	52
3.1.3.1.2. Tratamiento.....	52
3.1.3.2. Angioedema.....	55
3.1.3.2.1. Manifestaciones clínicas y tratamiento del angioedema.....	55
3.1.3.2.2. Tratamiento.....	56
3.1.3.3. Asma alérgico o asma bronquial .....	58
3.1.3.3.1. Manifestaciones clínicas y tratamiento del asma alérgico ...	58
3.1.3.3.2. Tratamiento.....	59
3.1.3.4. Anafilaxia.....	63
3.1.3.4.1 Epidemiología .....	64
3.1.3.4.2. Fisiopatología.....	64
3.1.3.4.3. Manifestaciones clínicas y tratamiento de anafilaxia.....	67
3.1.3.4.3.1. Signos y síntomas respiratorios .....	68
3.1.3.4.3.2. Signos y síntomas cardiovasculares .....	68
3.1.3.4.4. Tratamiento.....	69
3.1.3.4.4.1. Tratamiento de primera línea.....	69



3.1.3.4.4.2. Tratamiento de segunda línea .....	70
3.1.3.5. Choque anafiláctico .....	72
3.1.3.5.1 Tratamiento de choque anafiláctico .....	73
3.1.3.5.1.1 Medidas generales .....	74
3.1.3.5.1.2. Tratamiento reanimador .....	74
3.1.3.5.1.3. Tratamiento farmacológico .....	75
4. Reacciones de hipersensibilidad tipo I en el consultorio dental como emergencia médico odontológica .....	77
4.1. Prevención de las emergencias medicas .....	78
4.1.1. Preparación del odontólogo y su equipo de trabajo ante una emergencia médica.....	81
4.1.1. Técnica de reanimación cardiopulmonar básica.....	82
Conclusiones .....	85
Referencias bibliográficas .....	86



## Introducción

En condiciones normales la respuesta inmunitaria adaptativa es fundamental en la defensa del organismo contra microorganismos y sustancias tóxicas. El sistema inmunitario coordina la producción de anticuerpos y activación de las células T y B para la protección del organismo del ataque de estos microorganismos y sustancias tóxicas. Sin embargo este mismo sistema es capaz de causar lesión tisular y enfermedades debilitantes que pueden ser potencialmente mortales, conocidas como reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I o reacciones alérgicas son aquellas que están mediadas por IgE. La IgE es un anticuerpo que se encuentra pegado en las membranas de las células cebadas y mastocitos, que previamente ya fue sensibilizando a la exposición de una alérgeno o una sustancia que va a ser la causante de desencadenar la reacción de hipersensibilidad, por tanto a la segunda exposición del alérgeno, estos anticuerpos van a reaccionar de una manera exagerada, causando una cascada de respuestas del sistema inmunológico.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I que se pueden presentar en la consulta dental son la urticaria, el angioedema, el asma bronquial, la anafilaxia y el choque anafiláctico, que pueden ser mortales. Entre más rápido se desarrolle una reacción de hipersensibilidad tipo I más grave es, poniendo en riesgo la vida de paciente. La urticaria es la forma más leve y con menos riesgo de muerte, mientras tanto las demás manifestaciones si no son intervenidas a tiempo pueden finalizar con el deceso del paciente.

El odontólogo debe estar preparado intelectual y hábilmente para poder diagnosticar y dar el tratamiento adecuado a estas manifestaciones. Si bien muchas de estas complicaciones se resuelven a nivel hospitalario, el odontólogo y su equipo de trabajo (asistentes) deben estar bien capacitados,



para intervenir de inmediato, dar soporte vital y tratamiento farmacológico de ser necesario.

La finalidad de este trabajo es realizar una revisión de la prevención, diagnóstico y manejo de las reacciones de hipersensibilidad tipo I como emergencias médicas.





## Objetivo

Conocer, diagnosticar y dar el tratamiento adecuado de las reacciones de hipersensibilidad tipo I que se puedan presentar en el consultorio dental como emergencia médico odontológica.



## 1. Antecedentes

Desde tiempos inmemorables se ha reconocido respuestas idiosincrásicas a estímulos dados y con frecuencia en algunos individuos se observaron reacciones de hipersensibilidad contra agentes medioambientales por lo común inocuos. El primero en comentarlo hace dos mil años, fue Lucrecio “las diferencias son tan grandes que lo que es carne para un hombre es veneno para otro”. Sir Thomas More registró que el futuro Rey Ricardo III era consciente de que las frutillas le ocasionaban urticaria y dispuso que se le sirviera una copa de esa fruta en un banquete al que asistía un archienemigo. Esto ocasionó una espectacular erupción, acusando a su invitado de intentar envenenarlo y lo mandó ejecutar. <sup>(1)</sup>

El interés científico en la hipersensibilidad fue despertado por las observaciones de Richet y Portier en 1902. Durante un crucero por el Mar de Sur, en el yate del príncipe Alberto de Mónaco, el príncipe que fue “picado” por un encuentro con *Physalia* (medusa conocida como el Guerrero Portugués), con tentáculos muy desagradables, sugirió que la producción de toxina por el pez podría ser de interés. Durante su viaje en el yate se llevaron a cabo experimentos que demostraron que un extracto de glicerina de los filamentos de *physalia* era sumamente tóxico para patos y conejos. A su regreso a Francia, no pudieron obtener *physalia* y decidieron estudiar de manera comparativa los tentáculos de *Actinaria* (anémona de mar), se dieron cuenta que pasaban varios días antes de que se fijará, ya que en el caso de varios perros, se murieron hasta el cuarto o quinto día después de la administración o incluso más tarde. Conservaron aquellos en que la dosis había resultado insuficiente para producirles la muerte, y seguir una segunda investigación cuando ellos se hubieran recuperado. En ese momento se produjo un evento imprevisto. Los perros que se habían recuperado eran



intensamente sensibles y murieron unos minutos después de la administración de dosis pequeñas. Se le administro a un perro perfectamente sano 0,1mL de extracto de glicerina sin enfermar, 22 días después, cuando se encontraba en perfecto estado de salud, se le administro una segunda dosis de la misma cantidad y en pocos segundos el perro se presentó muy enfermo; la respiración se tornó dificultosa; sólo podía arrastrarse en una corta distancia, yacía sobre un costado, comenzó con diarrea, vómitos con sangre y murió en 25 min.

El desarrollo de la sensibilidad a sustancias relativamente inocuas fue denominado por Richet y Portier como anafilaxia. <sup>(1)</sup>

En 1906, Clemens Freiherr von Pirquet acuña el término “alergia” que viene del griego allos (extraño) y ergos (trabajo o actividad). Él era un médico pediatra en Viena, Austria. El termino alergia se usó para describir la reacción temprana de la piel a la vacuna por ántrax, encontrada 24 horas después de la inoculación, definiendo las reacciones de tipo anafiláctico a sustancias no tóxicas.

En 1910, los americanos John Auer y Paul Lewis constatan que la mayor lesión que sufre un animal en el choque anafiláctico es el espasmo bronquial y sugieren que quizás el asma bronquial se deba también a una reacción alérgica. Poco tiempo después, M. Maurice Arthus describió la anafilaxia local como una lesión necrótica de la piel de conejos sensibilizados al suero de caballo, luego de la inyección de éste último; aportando el concepto de que la reacción anafiláctica no guarda relación con la toxicidad de la sustancia inyectada. <sup>(2)</sup>

En 1911, H.H. Dale y P.P. Laidlaw demostraron que la histamina era causa de síntomas muy similares a los que se registran durante la anafilaxia. E. Friedberger nombró estas sustancias del suero como anafilotoxinas, que ahora se sabe son componentes del sistema de complemento activado.



En 1921, Carl Prausnitz y Heinz Küstner realizaron su experimento clásico, donde Prausnitz se sensibiliza pasivamente inyectándose en la piel del brazo, suero de su colaborador Kustner quien era alérgico al pescado, teniendo 24 horas después, una reacción inmediata de roncha y eritema, la reacción llamada P-K.

En 1925, Arthur Fernández Coca y Robert Anderson Cooke, introdujeron el término “atopia”, que se derivó de la palabra griega a topos que significa “sin lugar”, para explicar hipersensibilidades anormales asociadas con infección o anafilaxis. El factor inmunológico de la atopia es la presencia de anticuerpo IgE. Después de que el primer contacto de un individuo con un antígeno (Ag) induce una rápida respuesta del sistema inmune, el contacto posterior con ese Ag causa una respuesta más aumentada. <sup>(2)</sup>

Posteriormente Gell y Coombs describen 4 tipos de hipersensibilidad, es decir de reacciones inmunológicas exageradas, basadas en mecanismos normales de defensa del cuerpo humano para protegerse contra agentes infecciosos, que pueden causar daño en los tejidos y en casos de exposición excesiva, generar respuesta humoral o celular intensificada. La subdivisión del cuarto tipo se realizó más tarde.

Hasta 1950, se mantiene la confusión entre anafilaxia y alergia; pero a partir de ese momento, los estudios clínicos definen las diferencias. La alergia tiene un sentido más restringido y sólo designa la hipersensibilidad a ciertas sustancias; se debe a una sensibilización previa o a una intolerancia inmediata. La anafilaxia es rara en el hombre, en tanto que la alergia es mucho más frecuente. En los años sesenta se establece que puede haber factores psicológicos en la alergia, lo cual no es factible en la anafilaxia.

Una vez que se conoció que el suero humano contiene reaginas, varios investigadores intentaron por un período de 40 años identificarlas. Eventualmente dos grupos utilizaron los métodos analíticos recientemente



desarrollados, para la fracción de proteínas séricas y la disponibilidad de las proteínas de mieloma del tipo IgE y la IgE absorbida antiséptica específica (reagin-E-ND).

Fue recién a fines de la década de 1960 que los trabajos pioneros de Kimishige Ishizaka y su esposa culminaron con la caracterización molecular de dicha "reagina", como una nueva clase de inmunoglobulina. Paralelamente, en Uppsala, Johansson y Bennich encontraron una inmunoglobulina atípica en el suero de un paciente con mieloma. No se demoró mucho en comprobar que se hablaba del mismo anticuerpo y, en 1968, en la conferencia de la Organización Mundial de la Salud llevada a cabo en Lausana se acordó la denominación de esta nueva inmunoglobulina como IgE. <sup>(2)(3)</sup>



## 2. Sistema Inmunológico

A pesar de la constante exposición a una amplia variedad de microorganismos, toxinas y sustancias, el cuerpo humano tiene la capacidad de defender y resistir las lesiones de éstos en tejidos y órganos mediante la respuesta del sistema inmunitario. <sup>(4)(5)</sup>

El sistema inmune está compuesto por órganos, vasos y células (células y moléculas) efectoras especializadas que perciben y responden a antígenos ajenos, al igual se encargan de la eliminación de las células propias del cuerpo que envejecieron o que son anormales, como las células cancerosas e incluso en algunas situaciones ataca a los tejidos normales del cuerpo. <sup>(6)</sup>

El término inmunidad deriva de la palabra latina *immunitas* que se refiere a la protección frente a procesos legales, históricamente el término inmunidad ha hecho referencia a la protección frente a las enfermedades infecciosas. Por lo tanto la inmunidad es la capacidad de protegerse de las lesiones o de las enfermedades por medio de las propias defensas. La respuesta inmunitaria es una reacción a los componentes de los microorganismos, así como a macromoléculas, como proteínas y polisacáridos y pequeñas sustancias químicas, que son reconocidos como extraños, independientemente de la consecuencia fisiológica o patológica de tal reacción. Las defensas contra los microorganismos están mediadas por las reacciones tempranas de la inmunidad innata y las respuestas tardías de la inmunidad adquirida. <sup>(7)(5)</sup>

### 2.1. La inmunidad innata

La inmunidad innata o inespecífica incluye los mecanismos de defensa celulares y bioquímicos presentes desde el nacimiento y no implica el reconocimiento específico de un microorganismo para poder actuar con



rapidez ante ellos. La primera línea de defensa son las barreras físicas y químicas, como la piel, el epitelio y las mucosas, la segunda línea de defensa son las células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos), células dendríticas y las células natural killer, y la inflamación.

Las células existen en un estado funcional completo antes de encontrarse con los microorganismos o se activan antes de que se desarrolle la inmunidad adaptativa. <sup>(5)(7)</sup>

### **2.1.1. Primera línea de defensa**

La piel y las mucosas son la primera línea de defensa que actúan como barreras físicas y químicas.

Sus numerosas capas de células unidas entre sí, representan una excelente barrera física contra el ingreso de microorganismo, si esta superficie sufre alguna lesión es posible el ingreso de los patógenos, invadiendo tejidos adyacente o el ingreso en el flujo sanguíneo. <sup>(5)</sup>

La capa epitelial de las mucosas, secreta moco que lubrica y humecta la superficie de las cavidades (respiratorias, digestivas y urogenitales). El moco dificulta físicamente la invasión microbiana y facilita su eliminación mediante la acción ciliar en el árbol bronquial y peristaltismo en el intestino. <sup>(7)</sup>

### **2.1.2. Segunda línea de defensa**

Cuando los patógenos logran atravesar las barreras físicas, se enfrenta a una segunda línea de defensa: sustancias antimicrobianas internas, los fagocitos, las células natural killer y la inflamación.



### 2.1.2.1. Sustancias antimicrobianas

Las sustancias antimicrobianas son las que inhiben el crecimiento de los microorganismos: interferones, complemento, proteínas fijadoras de hierro y proteínas antimicrobianas.

1. Los linfocitos, los macrófagos y los fibroblastos infectados por virus producen proteínas llamadas interferones (INF), cuando las células infectadas liberan INF, éstos se difunden hacia las células vecinas no infectadas, donde inducen la síntesis de proteínas antivirales que interfieren en la replicación de los virus, aunque no evitan la infección, si detienen su replicación.
2. En el plasma y la membrana hay grupos de proteínas inactivas que conforman el sistema de complemento, cuando se activan “complementan” o aceleran ciertas reacciones inmunitarias, y provocan la citolisis de los microorganismos, promueve la fagocitosis y contribuye al desarrollo de la respuesta inflamatoria.
3. Las proteínas fijadoras de hierro inhibe el crecimiento de ciertas bacterias, al disminuir la cantidad de hierro disponible.
4. Las proteínas antimicrobianas son péptidos cortos, que poseen un amplio espectro de actividad microbiana. Además de destruir una amplia variedad de microorganismos, pueden atraer células dendríticas y mastocitos, que participan en las respuestas inmunitarias.<sup>(7)(8)</sup>

### 2.1.2.2. Fagocitos

Las células fagocíticas; neutrófilos y macrófagos son la primera línea de defensa contra los microorganismos que han logrado romper las barreras





físicas, son capaces de matar microorganismos y responden ante ellos produciendo varias citocinas que promueven la inflamación y que potencializan la función antimicrobiana de las células del anfitrión en la zona de la infección. <sup>(7)</sup>

### **2.1.2.3. Neutrófilos**

Son la población más abundante de leucocitos circulantes y median las primeras fases de las reacciones inflamatorias. Se producen en la médula ósea, en un adulto se producen más de 1 000 000 millones al día y circulan en la sangre durante unas 6 horas. Pueden migrar a los lugares de infección en unas horas, después de la infección. Al entrar a los tejidos, llevan a cabo su acción y mueren, tienen una vida corta de 24 a 48 h hasta que llegan los mastocitos que tienen una vida más larga. Si un neutrófilo no actúa sufre apoptosis, posteriormente serán fagocitados. <sup>(8)</sup>

### **2.1.2.4. Macrófagos**

Los monocitos migran de la médula ósea al lugar de la infección, durante la migración se transforman en macrófagos activos llamados macrófagos circulantes. Otros macrófagos activos llamados macrófagos fijos, permanecen en tejidos específicos. Su función principal es la fagocitosis o sea ingerir y matar microbios y células muertas del anfitrión. También secretan citocinas y la promoción de la reparación de tejidos dañados. <sup>(5)(8)</sup>



### 2.1.2.5. Células natural Killer

Las células natural Killer corresponde entre el 5% y el 15% de los linfocitos sanguíneos, están presentes en el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea roja. Son capaces de destruir una amplia variedad de células corporales infectadas y ciertas células tumorales. Atacan a cualquier célula del cuerpo que exprese en su membrana proteínas anómalas o extrañas. Las NK liberan gránulos, algunos contienen una proteína llamada perforina, que facilita la entrada de otras proteínas de los gránulos llamadas granzimas, éstas ocasionan transmisiones de señales que causan la muerte de la célula infectada.<sup>(5)(8)(7)</sup>

### 2.1.3 Inflamación

Es una respuesta defensiva inespecífica del cuerpo ante una lesión tisular. Los cuatro signos y síntomas que caracterizan el proceso inflamatorio son rubor, dolor, calor y tumefacción, en algunos casos hay pérdida de la función. La inflamación intenta eliminar a los microorganismos, las toxinas o las sustancias extrañas presentes e impedir la invasión hacia otros tejidos y reparar el sitio lesionado.

Es una respuesta fundamental protectora; sin embargo, la inflamación también puede ser perjudicial, como al causar reacciones de hipersensibilidad peligrosas para la vida.<sup>(8)</sup>

El grado de la respuesta inflamatoria depende de factores múltiples como la duración de la agresión, el tipo de agente alérgeno, el grado de la lesión y el microambiente. Puede dividirse en inflamación aguda y crónica.

### 2.1.3.1. Células inflamatorias

Muchos tejidos y reacciones participan en estas reacciones, como las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos, los leucocitos circundantes, las células del tejido conectivo (células cebadas, fibroblastos, macrófagos tisulares, linfocitos y los componentes de la matriz extracelular.<sup>(8)</sup> Fig. 1.

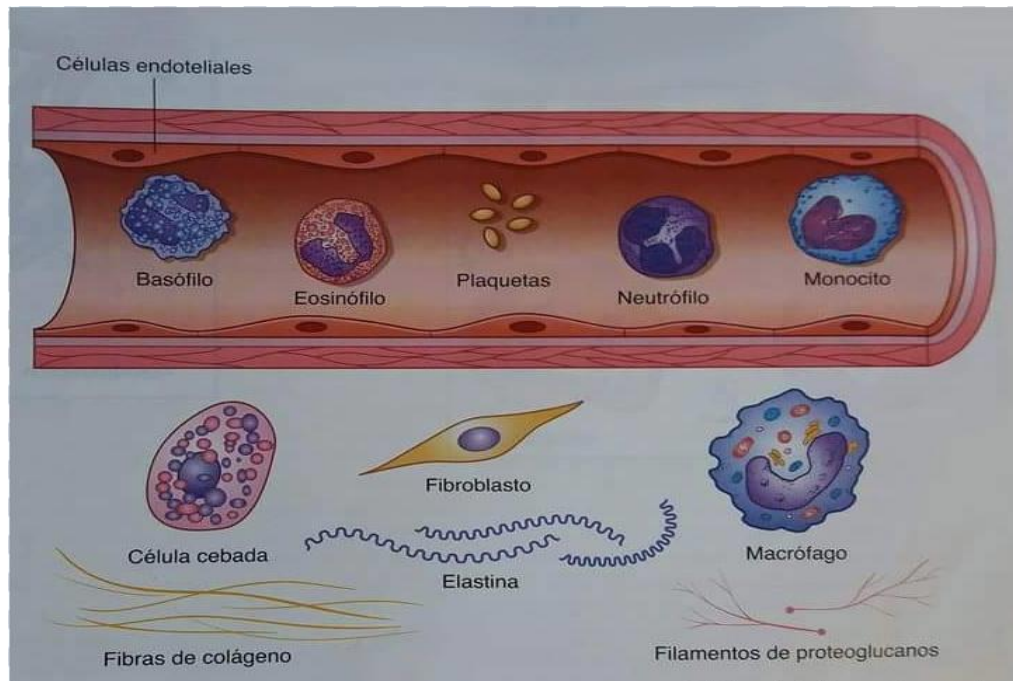


Fig. 1. Células de la inflamación.<sup>(8)</sup>

### 2.1.3.2. Inflamación aguda

La inflamación aguda es una reacción temprana, casi inmediata de los tejidos locales y sus vasos sanguíneos, de duración corta, con exudación de líquidos, y migración de células polimorfonucleares.<sup>(9)</sup>

Tiene tres componentes principales:

- Alteración del calibre vascular, lo que aumenta el flujo de la sangre.

- Cambios estructurales de los microvasos, lo que permite que las proteínas plasmáticas y los leucocitos abandonen la circulación para producir exudados inflamatorios.
- Migración de los leucocitos de los vasos sanguíneos y acumulación de los mismos en el lugar de la lesión.<sup>(8)</sup> Fig. 2.

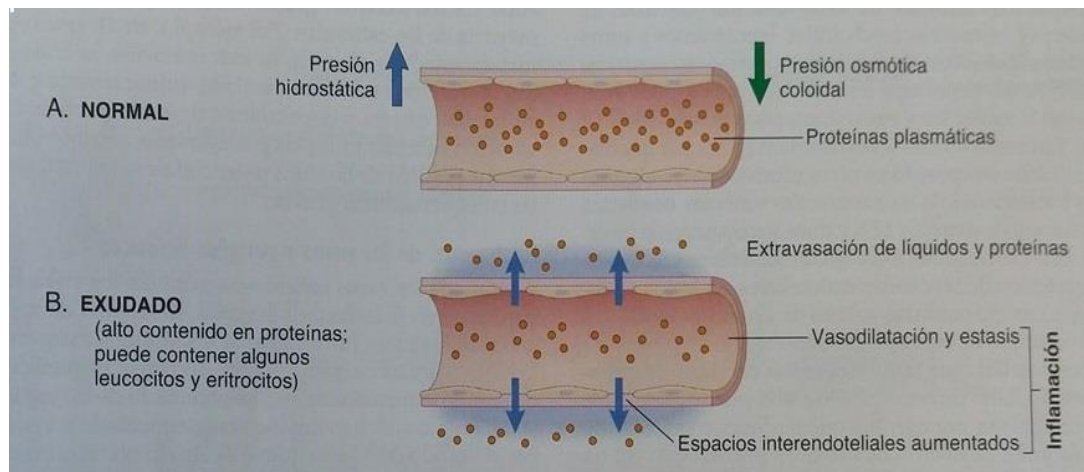


Fig. 2. Formación de exudado. **A.** La presión hidrostática normal (flecha azul) es de unos 32mmHg en el extremo de un lecho capilar y de 12mmHg en el extremo venoso la presión osmótica coloidal es de uno 25mmHg (flecha verde) lo que equivale a la presión media. **B.** Un exudado se forma en la inflamación debido a que la permeabilidad vascular aumenta por incremento de los espacios intraendoteliales.<sup>(8)</sup>

La inflamación aguda incluye dos componentes principales: la fase vascular y celular.

### 2.1.3.2.1. Fase vascular

La fase vascular se caracteriza por cambios en los vasos sanguíneos en el lugar de la lesión. Comienza con una vasoconstricción a la que le sigue con rapidez la vasodilatación que genera calor y eritema que se acompaña con un aumento de la permeabilidad vascular y exudado, lo que provoca un



desequilibrio osmótico, donde hay menor presión osmótica capilar y aumenta la presión intersticial, lo que provocando un flujo de salida intenso de fluidos y acumulación de esto en los tejidos, lo que se conoce como edema, dolor y algunas veces pérdida de la función.<sup>(9)(8)</sup>

### **2.1.3.2.2. Fase celular**

La fase celular de la inflamación consiste en llevar a los leucocitos al lugar de la lesión especialmente neutrófilos y macrófagos y deben reconocer a los alérgenos y combatirlos. El tipo de leucocito que migra a la zona de la lesión depende del tiempo de evolución de la respuesta inflamatoria y del estímulo. En la mayoría de las formas de inflamación aguda predominan los neutrófilos, durante las primeras 6 a 24 h y después son reemplazados por los mastocitos tras 24 y 48 h. Esto se debe a que hay más neutrófilos en la sangre que mastocitos y responden más rápido a las quimiocinas. No obstante, existen excepciones a este patrón, en las reacciones alérgicas el tipo celular principal son los eosinófilos.<sup>(7)</sup> Fig.3.

#### **2.1.3.2.2.1. Eosinófilos**

Los eosinófilos presentan un núcleo bilobulado, sus citoplasmas contienen grandes gránulos refractiles que se tiñen de color rojo en los cortes tisulares, representan del 2 al 4% de los leucocitos circundantes y pueden abandonar el torrente sanguíneo para ir a los tejidos. Aumentan su concentración durante las reacciones alérgicas al controlar la liberación de mediadores químicos específicos. Los eosinófilos contribuyen con el desarrollo de lesión tisular.<sup>(10)(8)</sup>

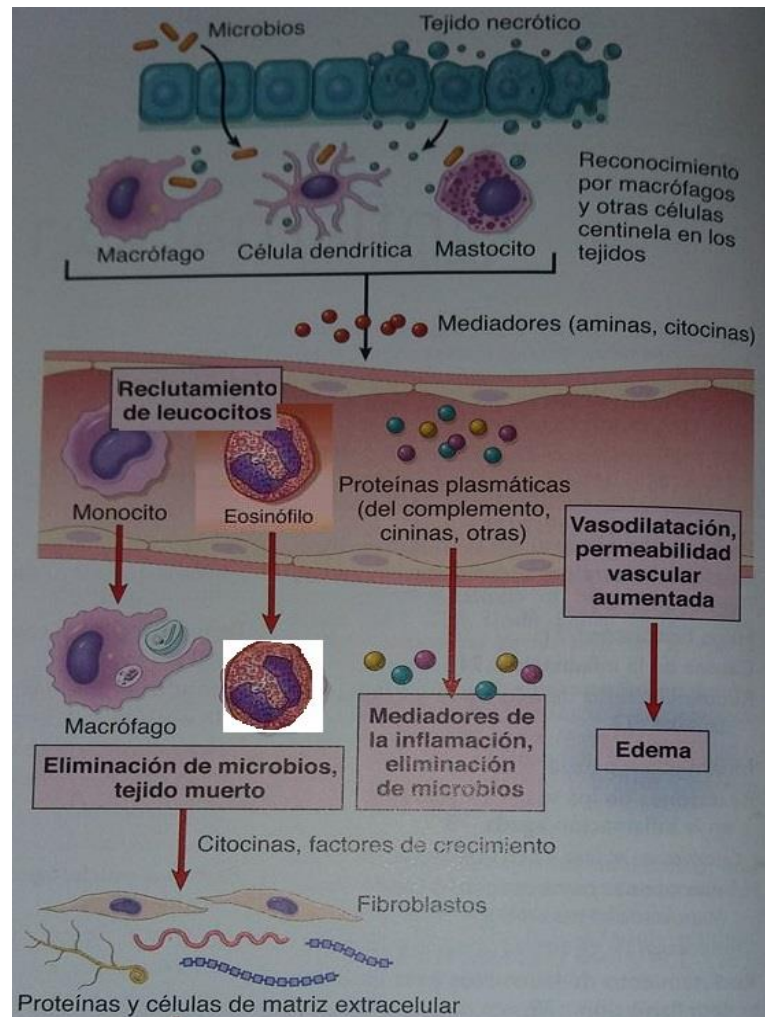


Fig.3. Secuencia de una reacción inflamatoria en la alergia. Los macrófagos y los neutrófilo, reconocen el alérgeno y liberan mediadores, que desencadenan reacciones vasculares y celulares. <sup>(8)</sup>

### 2.1.3.2.2.1. Células cebadas

Derivan de la médula ósea y se desarrollan hasta que dejan la circulación y se alojan en los espacios tisulares. Su activación da lugar a la liberación de los contenidos preformados de sus gránulos (histamina, proteoglicanos, proteasas y citocinas) a la síntesis de mediadores lipídicos derivados de precursores de la membrana celular (metabolitos del ácido araquidónico,



como las prostaglandinas y a la estimulación de la síntesis de citocinas y quimiocinas a cargo de otras células inflamatorias. Las células cebadas participan en las reacciones desencadenadas por IgE. <sup>(9)</sup>

El proceso de obtención de células a partir de la luz vascular hacia el intersticio tisular se llama extravasación y se divide en tres pasos:

Marginación, rodamiento y adhesión de los leucocitos al endotelio, transmigración a través del endotelio, migración en tejidos intersticiales hacia el estímulo quimiotáctico. Esto es posible por las interacciones entre moléculas de adhesión complementarias situadas en los leucocitos y el endotelio que se ven potenciadas por las citocinas. Las principales son las selectinas (E, P y L), la familia de las inmunoglobulinas situadas sobre las células endoteliales son las moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y la molécula de la adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) estas se unen a las integrinas situadas en los leucocitos. Las integrinas, las sustancias quimiotácticas (quimiocinas) y las citocinas influyen en la adhesión. <sup>(8)</sup>

#### 2.1.3.2.2.2. Mediadores inflamatorios

Son sustancias que inician y regulan las reacciones inflamatorias. Pueden originarse ya sea en el plasma o las células. <sup>(8) (9)</sup>

La **histamina** es una amina vasoactiva que se almacena como molécula preformada en las células cebadas, basófilos y plaquetas. Se libera de los gránulos de las células en respuesta a diferentes estímulos, como fragmentos de la C3a y C5a del complemento denominadas anafilotoxinas. La histamina causa vasodilatación al unirse a los receptores de histamina 2 (H2) y es el principal mediador de la fase inmediata del aumento de la



permeabilidad vascular. Actúa en la microcirculación al unirse a los receptores de histamina tipo I (H1) en las células endoteliales.<sup>(8) (7)(9)</sup>

Las **cininas** son péptidos vasoactivos derivados de proteínas plasmáticas llamadas cininógenos, por acción de las proteasas calicreínas. La enzima calicreína descompone un precursor de la glucoproteína plasmática, el cininógeno de alto peso molecular, para producir bradicinina. La bradicinina aumenta la permeabilidad vascular e induce contracción del músculo liso, dilatación vascular y dolor cuando se inyecta en la piel, efectos similares a los de la histamina, la bradicinina interviene como mediador en ciertas reacciones alérgicas como la anafilaxia.<sup>(8)</sup>

**Metabolitos del ácido araquidónico.** El ácido araquidónico es un ácido graso insaturado de 20 carbonos que se encuentra en los fosfolípidos de la membrana. Produce prostaglandinas y leucotrienos. También llamados eicosanoides que son sintetizados por dos enzimas: la ciclooxigenasa (que genera prostaglandinas) y lipooxigenasa (que genera leucotrienos).<sup>(9)</sup>

Prostaglandinas (PG) son producidas por mastocitos, macrófagos, células endoteliales y otros tipos celulares y participan en las reacciones vasculares y sistémicas de la inflamación. Se dividen en series, en función de sus características estructurales y se codifican con letras (PGD, PGE, PGF, PGG y PGH) y un subíndice numérico, que indica el número de dobles enlaces del compuesto. La PGD<sub>2</sub> es la principal prostaglandina producida por los mastocitos, junto con la PGE<sub>2</sub>, causan vasodilatación y aumentan la permeabilidad de las vénulas poscapilares, favoreciendo el edema. Además la PGE<sub>2</sub> es hiperalérgica induce hipersensibilidad cutánea ante los estímulos dolorosos, como los causados por inyección subóptimas de bradicinina e histamina.<sup>(8)</sup>

Leucotrienos son producidos por leucocitos y mastocitos por acción de la lipooxigenasa y se ve implicado en las reacciones de músculo liso y el



reclutamiento de leucocitos. La histamina y los leucotrienos son complementarios, tienen funciones similares. Los leucotrienos afectan la permeabilidad de las vénulas poscapilares, las propiedades de adhesión de las células endoteliales y la extravasación y la quimiotaxis de los neutrófilos, los eosinófilos y los mastocitos. Los leucotrienos LT C<sub>4</sub> LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub> que en conjunto se conocen como sustancias de reacción lenta de la anafilaxia, producen una constricción lenta y sostenida de los bronquiolos, y son mediadores inflamatorios importantes en el asma bronquial y la anafilaxia.<sup>(8)</sup>

Fig. 4.

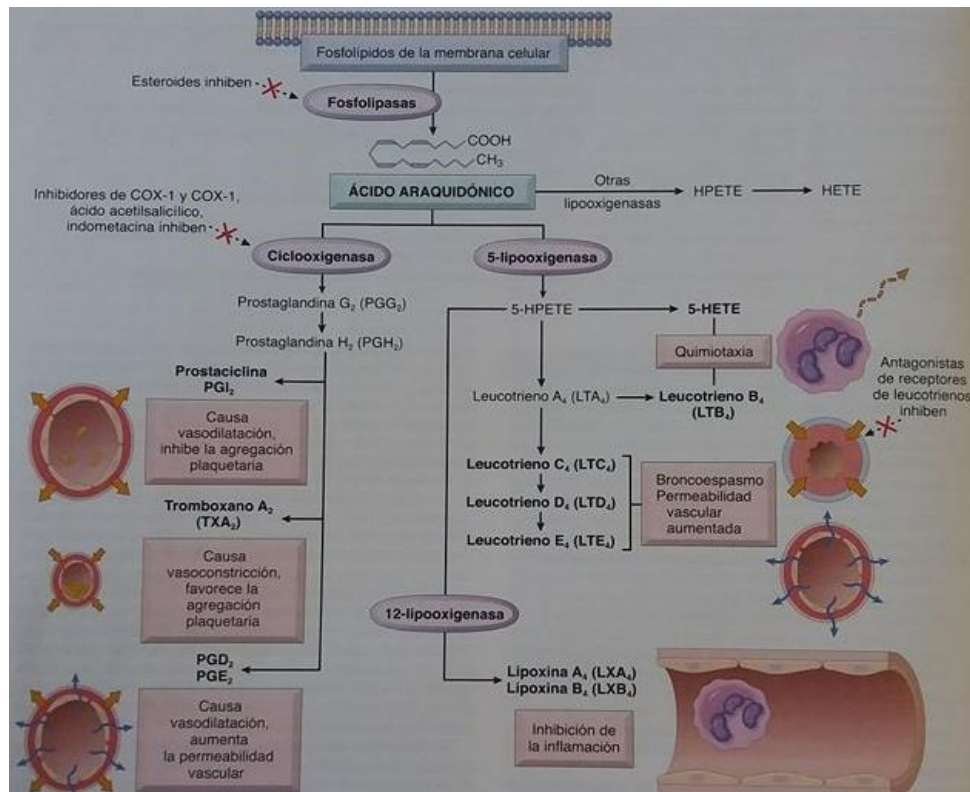


Fig.4. Producción de los metabolitos del ácido araquidónico y funciones de estos en la inflamación.<sup>(8)</sup>



### **2.1.3.2.2.3. Sistema de Complemento**

El sistema de complemento es un conjunto de proteínas solubles y receptores de membrana que funciona fundamentalmente en defensa del anfitrión, se verá más adelante.

En la inflamación las proteínas C3a C5a, y en menor medida, C4a son productos de escisión de los correspondientes componentes del complemento, que estimulan la liberación de histamina por parte de los mastocitos y por consiguiente, aumentan la permeabilidad vascular y causan vasodilatación, se denominan anafilotoxinas, ya que ejercen efectos similares a los mediadores en la anafilaxia. C5a es quimiotáctico para neutrófilos, eosinófilos, mastocitos y basófilos. Activa la vía de la lipooxigenasa en neutrófilos y mastocitos. <sup>(7)</sup>

### **2.1.3.2. Inflamación crónica**

La inflamación crónica es una respuesta de duración prolongada (semanas, meses) en la que la inflamación, la lesión de los tejidos y los intentos de reparación coexisten. Una de las causas puede ser por enfermedades alérgicas, dado que se desencadenan de manera inapropiada contra antígenos normalmente inocuos, presentan patrones agudos y crónicos y en fases tardías predomina la fibrosis.

Se caracteriza por infiltración de células mononucleares, destrucción de los tejidos e intentos de reparación. <sup>(8)(7)</sup>



## 2.2. Inmunidad adaptativa

El cuerpo humano tiene la capacidad de desarrollar una inmunidad específica extremadamente potente frente a microorganismos, se le denomina inmunidad adaptativa o adquirida, ésta forma anticuerpos, linfocitos activados o ambos que atacan y destruyen a los microorganismos invasores. Hay dos propiedades que diferencian la inmunidad adaptativa de la innata, la primera es la especificidad que desarrolla para las moléculas extrañas y la distinción entre las moléculas propias de las ajenas y la segunda propiedad, desarrolla memoria, de manera tal que ante un segundo encuentro se ponga en marcha una respuesta más rápida y de mayor intensidad. Las respuestas inmunitarias humoral y celular con frecuencia operan juntas para eliminar a los antígenos del cuerpo. <sup>(4)(5)</sup>

### 2.2.1. Tipos de inmunidad adaptativa

En el cuerpo hay dos tipos de inmunidad adaptativa. En uno de ellos se producen anticuerpos circulantes, que son moléculas de globulinas presentes en el plasma sanguíneo, llamada inmunidad humoral. El segundo se consigue mediante la formación de un gran número de linfocitos T, para destruir el microorganismo extraño, se le llama inmunidad celular. Los dos tipos de inmunidad adquirida la van a iniciar los antígenos. <sup>(4)</sup>

La inmunidad adquirida compromete linfocitos llamados células B y células T que se desarrollan en los órganos linfáticos primarios. Reciben su nombre en función del sitio donde maduran. Los linfocitos B fueron vistos por primera vez en las aves, en la *bolsa de Fabricio*, en ese lugar maduran, por ésta razón se les llamo células B. los linfocitos T maduran en el Timo, de ahí reciben su nombre. Antes de que abandonen la medula ósea roja las células



B y T, desarrollan inmunocompetencia, que es la capacidad de otorgar las respuestas inmunitarias adaptativas para reconocer antígenos específicos por medio de receptores antigénicos. <sup>(5)</sup>

Las sustancias que generan o son reconocidos por anticuerpos se llaman antígenos. Son moléculas grandes y complejas, en general de origen proteico. La mayoría de los antígenos contienen varios epítopos que son pequeñas porciones de moléculas antigénicas que desencadenan una respuesta inmunitaria y cada uno de ellos induce la producción de un anticuerpo específico. <sup>(7)(5)</sup>

Las citocinas son moléculas semejantes a hormonas proteicas encargadas de estimular o inhibir varias funciones celulares normales como el crecimiento y la diferenciación celular. Se les denomina interleucinas. Una de las más importantes son la interleucina-2 que tiene un efecto estimulador especialmente fuerte del crecimiento y la proliferación de los linfocitos T citotóxicos y supresores. Casi todas la interleucinas participan en la respuesta del linfocito B, en especial la 4, 5 y 6, tienen potentes efectos sobre los linfocitos B. <sup>(4)(5)</sup>

### **2.2.1.1. Inmunidad celular**

La inmunidad celular siempre involucra el ataque de célula contra célula, es el tipo de defensa del anfitrión mediada por los linfocitos T que sirve de mecanismo de defensa contra los microorganismos (virus y bacterias) que sobreviven y replican dentro de los fagocitos y de las células no fagocíticas, algunas células cancerosas y tejidos trasplantados. La inmunidad celular es específica de los microorganismos asociados a las células. <sup>(5)(7)</sup>



### **2.2.1.1.1. Linfocitos T**

Los linfocitos T se desarrollan a partir de las células pre-T, que migran desde la médula ósea roja hacia el timo, donde maduran. La mayoría de las células T se forman antes de la pubertad, pero continúan su maduración y abandonan el timo, pero antes desarrollan inmunocompetencia, que es la capacidad de otorgar las respuestas inmunitarias adaptativas. Después de abandonar el timo se alojan por todo el tejido linfático. <sup>(5)(4)</sup>

El timo se asegura de que los linfocitos T que abandonan el timo no reaccionen frente a proteínas u otros antígenos propios, si uno reacciona, es destruido y fagocitado en lugar de ser liberado. <sup>(4)</sup>

Los linfocitos T constan de poblaciones con funciones diferentes, los linfocitos T citotóxicos, los linfocitos T cooperadores y los linfocitos T supresores. Los linfocitos T cooperadores presentan glucoproteína CD4 en su superficie y secretan proteínas llamadas citocinas, que actúan como “moléculas mensajeras” del sistema inmunitario. Los linfocitos T citotóxicos presentan en su superficie la glucoproteína CD8, destruyen a las células trasplantadas y otras células extrañas.

Existen dos subgrupos de linfocitos T cooperadores: TH1 que se diferencian en respuesta a los microbios y estimulan la diferenciación de las células B. La diferenciación de los linfocitos TH2 tiene lugar como respuesta a alérgenos. <sup>(5) (8)</sup>

#### **2.2.1.1.1.1. Mecanismos de acción de los linfocitos T**

Los linfocitos T reaccionan a su vez de forma muy específica frente a los tipos particulares de antígenos que inician su desarrollo, cada uno es capaz



de formar un solo tipo de linfocito T con un solo tipo de especificidad, y sólo ese tipo de antígeno específico puede activarlo. Una vez activado el linfocito experimenta selección clonal, que es el proceso por medio del cual un linfocito prolifera y se diferencia. Algunas de las células T clon se convierten en efectoras y otras en células de memoria. <sup>(4)(5)</sup>

#### Linfocitos T colaboradores

Los linfocitos T cooperadores secretan proteínas llamadas citocinas, que actúan como moléculas mensajeras del sistema inmunitario. Las citocinas secretadas por los linfocitos T cooperadores estimulan la proliferación y diferenciación (expansión clonal) de los propios linfocitos y activan otras células, incluidos los linfocitos B, los macrófagos y otros leucocitos. <sup>(7)</sup>

Los linfocitos T citotóxicos destruyen las células infectadas por los microorganismos que son inaccesibles a los anticuerpos y a la destrucción de los fagocitos. <sup>(4)</sup>

Los linfocitos T supresores son los encargados de regular la respuesta inmunitaria, llegan a inactivar a los linfocitos T citotóxicos, es muy probable que intervengan en la limitación de la capacidad del sistema inmunitario de atacar a los tejidos propios, lo que se llama tolerancia inmunitaria. <sup>(8)</sup> Fig.5

#### **2.2.1.1.1.2. Activación de las células T**

En un momento determinado las células T se encuentran inactivas y solo se activan si se unen con el antígeno y en forma simultánea, recibe una segunda señal “coestimulación”, para que experimenten la selección clonal. Hay más de 20 coestimuladores, algunos de los cuales son citocinas, como las interleucinas. La necesidad de coestimulación impedirá que las

respuestas inmunitarias se desencadenen en forma accidental. Esto sucede en los linfocitos T y B. <sup>(5)(4)</sup>

Los linfocitos T sólo responden a los antígenos cuando están unidos a moléculas específicas llamadas proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) situadas en la superficie de las células presentadoras de antígeno de los tejidos linfáticos. Las tres principales son los macrófagos, los linfocitos B y las células dendríticas. Su única función es presentar el antígeno a los linfocitos T. <sup>(4)</sup> Fig. 5

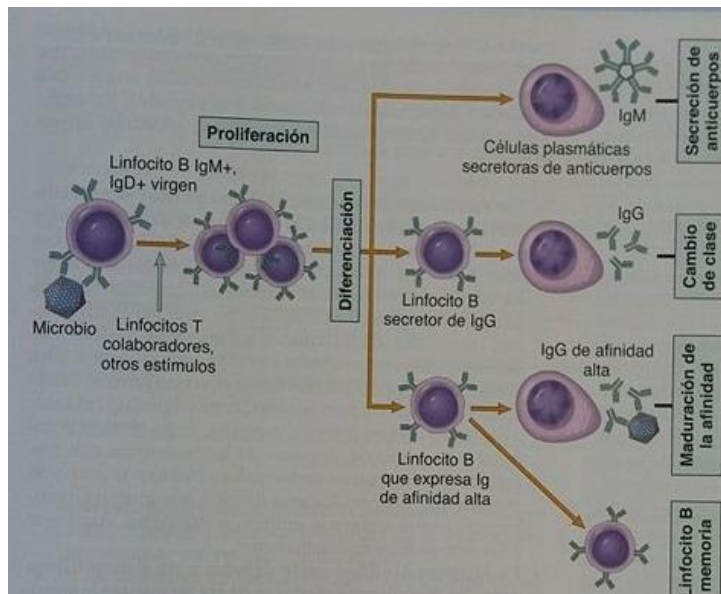


Fig.5. Activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos T. <sup>(8)</sup>

### 2.2.1.1.2. Células presentadoras de antígeno

Las células presentadoras de antígeno son poblaciones celulares especializadas en la captura de antígenos microbianos y de otros tipos, que los muestran a los linfocitos y producen señales que estimulan la proliferación y diferenciación de los linfocitos. El tipo principal de células que



participa es la célula dendrítica, los macrófagos y los linfocitos B también funcionan como células presentadoras de antígeno.<sup>(7)</sup>

En éstas células los productos polipeptídicos de la digestión del antígeno se une con los productos proteínicos de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad. Los antígenos que hay en la superficie de las células presentadoras de antígeno se unen a receptores moleculares presentes en las superficies de los linfocitos T. Las células presentadoras de antígeno ligan las respuestas del sistema inmunitario innato con las respuestas del sistema inmunitario adaptativo.<sup>(6)(4)</sup>

En respuesta a la activación por microorganismos, las células dendríticas de la piel, y de la mucosa adquieren movilidad y migran a los ganglios linfáticos y muestran antígenos microbianos a los linfocitos T cooperadores.<sup>(7)</sup>

### **2.2.1.1.3. Complejo mayor de histocompatibilidad**

El complejo mayor de histocompatibilidad es un grupo de genes llamado complejo principal de histocompatibilidad. Las proteínas del CMH ligan fragmentos peptídicos de proteínas antígenas que se degradan dentro de las células presentadoras de antígeno y los transportan a la superficie celular. Hay dos tipos de MHC.

- 1) Proteínas de MCH I que presentan antígenos a los linfocitos T citotóxicos.
- 2) Proteínas del MCH II que presentan antígenos a los linfocitos T colaboradores.

Los antígenos que hay en la superficie de las células presentadoras de antígenos se unen a receptores moleculares presentes en las superficies de los linfocitos T de la misma forma que se unen a los anticuerpos plasmáticos.





### 2.2.1.2. Inmunidad humoral

La inmunidad humoral recibe ese nombre porque compromete anticuerpos que se unen con antígenos en humores o líquidos corporales (sangre o linfa). Está mediada por anticuerpos circulantes, inmunoglobulinas, que corresponden a la fracción de globulinas y de las proteínas plasmáticas. Los linfocitos B diferenciados, conocidos como células plasmáticas, producen inmunoglobulinas, que activan al sistema de complemento, atacan antígenos y los neutralizan. <sup>(6)(5)</sup>

#### 2.2.1.2.1. Linfocitos B

Los linfocitos B se desarrollan en los órganos linfáticos primarios (medula ósea roja y timo) y completan su maduración en la medula ósea roja, proceso que continúa durante toda la vida. Permanecen en su sitio hasta que la presencia de un antígeno extraño las activa. Las responsable de la activación de los linfocitos B, son los linfocitos T *helper*, por medio de la secreción de interleucinas.

Durante la activación de una célula B, un antígeno se une al receptor de las células B (BCR), proliferan y se transforman en células de memoria y células plasmáticas. Las células plasmáticas secretan grandes cantidades de anticuerpos hacia la circulación. Circulan en fracción de globulina  $\gamma$ , se les denomina anticuerpos inmunoglobulinas, que son la forma secretada de los receptores de unión con antígeno en la membrana del linfocito B. Mientras las células B de memoria no secretan anticuerpos, sino que pueden proliferar con rapidez y diferenciarse para incrementar el número de células plasmáticas y de células B de memoria, en caso de que el mismo antígeno reaparezca en el futuro. <sup>(5)(6)</sup> Fig. 6

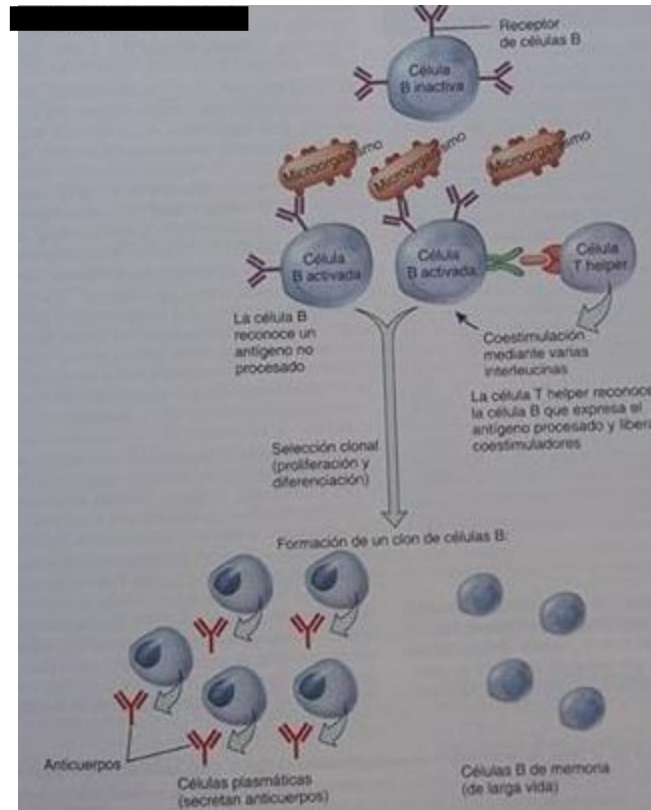


Fig.6. Diferenciación de los linfocitos B.<sup>(9)</sup>

### 2.2.1.2.1.1. Inmunoglobulinas (anticuerpos)

Un anticuerpo es capaz de combinarse específicamente con el epítipo del antígeno que estimuló su producción, como una llave a una cerradura. Protegen al anfitrión mediante la unión y neutralización de algunas toxinas proteínicas, el bloqueo de algunos virus y bacterias y por actividad del complemento.<sup>(6)</sup>

La mayoría de los anticuerpos contienen cuatro cadenas polipeptídicas. Dos de estas cadenas son idénticas entre sí y se denomina cadenas pesadas (H), las otras cadenas, también idénticas entre sí se denominan cadenas livianas (L), un enlace disulfuro (S-S) las une. Al igual un enlace disulfuro une la



poción central de ambas cadenas pesadas, a esta región se le llama región de bisagra. Dentro de las uniones H y L se diferencian dos regiones, sus extremos se denominan regiones variables y son los sitios de unión a los antígenos. El resto de las cadenas H y L, que constituyen la región constante es casi idéntica en todos los cuerpos y es responsable del tipo de reacción antígeno-anticuerpo. Sin embargo, la región constante de la cadena H difiere entre los tipos de anticuerpos y su estructura sirve para distinguir cinco clases de anticuerpos diferentes IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. <sup>(5)</sup>

La IgG, que es un anticuerpo bivalente, constituye alrededor del 75% de los anticuerpos de una persona normal, y la IgE constituye solo un pequeño porcentaje de anticuerpos, pero participa especialmente en la alergia.

Cada tipo de anticuerpo presenta una estructura química diferente y una función biológica diferente. <sup>(5)</sup> Fig. 7.

#### **2.2.1.2.1.1.1. Mecanismos de acción de los anticuerpos**

Los anticuerpos actúan directamente protegiendo al cuerpo frente a los microorganismos invasores mediante: 1) el ataque directo del invasor y 2) la activación del sistema de complemento.

Los anticuerpos tienen una acción directa sobre los microorganismos, inactivándolos de la siguiente manera:

1. Aglutinación, múltiples partículas grandes con antígenos en sus superficies, como las bacterias se unen en un grupo.
2. Precipitación, en la que el complejo molecular del antígeno soluble y el anticuerpo permanecen en un tamaño tan grande que se hacen insolubles y precipitan.

3. Neutralización, en la que los anticuerpos cubren los lugares tóxicos de las sustancias antigénicas.
4. Lisis, tiene un efecto directo de rotura de las membranas de las células. <sup>(4)</sup> Fig. 7

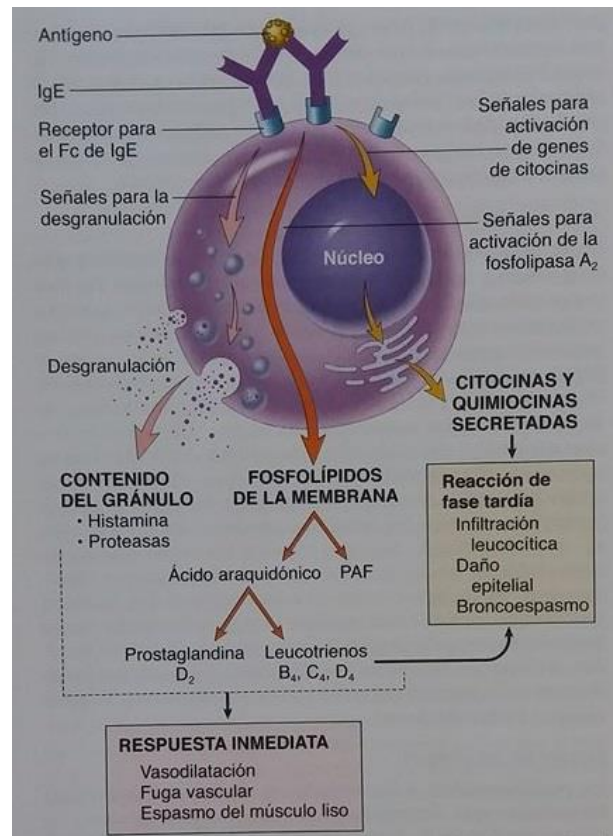


Fig. 7. Activación del mastocito, por medio de una IgE. <sup>(8)</sup>

### 2.2.1.2.1.1.2. Sistema del complemento

Es un sistema de más de 30 proteínas, sintetizadas en el hígado, que complementan los efectos de los anticuerpos. Destruyen los microorganismos a través de fagocitosis, citólisis e inflamación; asimismo previenen el daño excesivo a los tejidos. Las principales participantes de éste sistema son 11 proteínas denominadas C1 a C9, B y D. Normalmente son



precursores enzimáticos, que actúan en forma de cascada: una reacción desencadena otra reacción, de manera que el efecto neto es amplificado muchas veces. <sup>(6)(4)(5)</sup>

El sistema de complemento normalmente se activa mediante tres vías diferentes, responsables de la activación de la C3.

Vía clásica. La vía clásica inicia una reacción antígeno-anticuerpo. Cuando un anticuerpo se une a un antígeno, una porción reactiva queda descubierta que se une a la molécula C1, lo que establece una cascada que produce una respuesta amplificada. <sup>(4)</sup>

Vía alterna. No requiere la presencia de anticuerpos y se inicia por la interacción entre complejos de lípidos-hidratos de carbono sobre la superficie de los microorganismos y los factores del complemento B, D y P. <sup>(5)</sup>

Vía de la lectina. Se activa cuando la lectina se une a los hidratos de carbono en la superficie de las bacterias.

Una vez activa la C3, se inicia una cascada de reacciones, que forman productos finales y varios de ellos causan importantes efectos que ayudan a evitar lesión de los tejidos causada por los microorganismos o toxinas invasoras. Sus efectos más importantes son: <sup>(4)</sup>

1. Oponización y fagocitosis. Uno de los productos de la C3 activa la fagocitosis de los neutrófilos y los macrófagos hacia los microorganismos que se les ha unido el complejo antígeno-anticuerpo.
2. Lisis. Tiene un efecto directo de rotura en las membranas celulares de las bacterias y otros microorganismos invasores.
3. Aglutinación. Los productos del complemento también cargan las superficies de los microorganismos invasores, haciendo que se adhieran entre sí, lo que favorece la aglutinación

4. Neutralización de los virus. Los productos de complementos pueden atacar estructuras de algunos virus y hacerles perder la virulencia.
5. Quimiotaxia. El fragmento C5 inicia la quimiotaxia de los neutrófilos y los macrófagos haciendo que migren hacia la zona del tejido adyacente al antígeno.
6. Activación de mastocitos y basófilos. Los fragmentos de la C3, C4 y C5 activan a los mastocitos y a los basófilos haciéndolos liberar histamina, heparina y otras sustancias a los líquidos locales, que a su vez aumentan el flujo sanguíneo local, aumento de la fuga de líquidos y proteínas plasmáticas al tejido y otras reacciones tisulares que ayudan a inactivar o inmovilizar al antígeno. Los mismos factores intervienen en la inflamación y en la alergia.
7. Efectos inflamatorios. Influyen a la inflamación local <sup>(4)(5)</sup> Fig. 8.

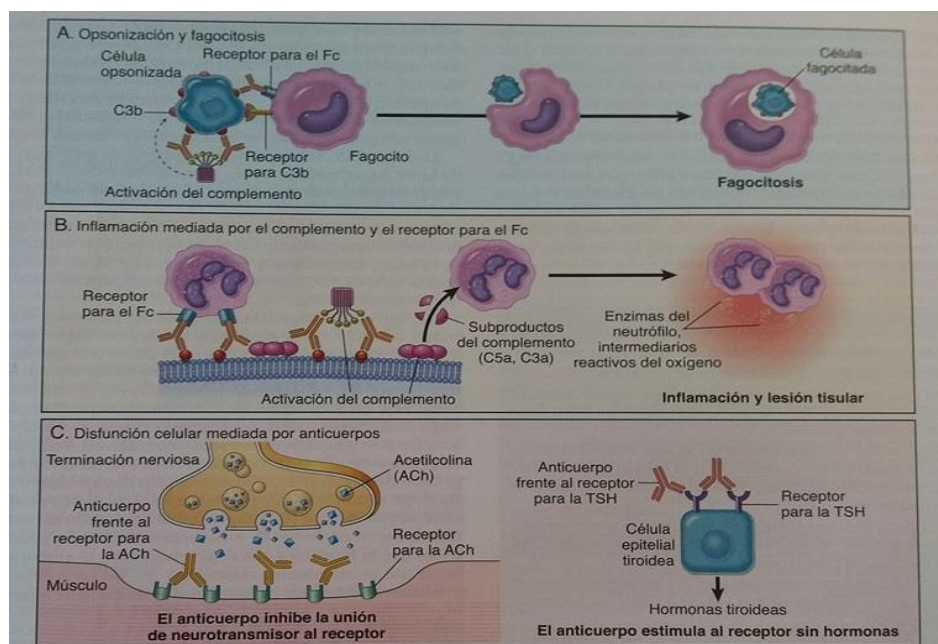


Fig. 8. Mecanismos de acción mediada por anticuerpos. <sup>(8)</sup>



### 2.3. Memoria inmunitaria

La memoria inmunitaria se basa en la presencia, durante un período prolongado de anticuerpos y linfocitos de vida larga, que se originan durante la selección clonal de las células B y T que entran en contacto con el antígeno

Las respuestas inmunitarias, celulares y humorales, se desarrollan con mayor rapidez e intensidad después de la segunda exposición u otra posterior a un antígeno. Al inicio solo unas pocas células tienen la especificidad correcta para responder, de manera que la respuesta inmunitaria puede tardar varios días para alcanzar su máxima intensidad. Como se crean miles de células de memoria después del encuentro con el antígeno, la próxima vez que el antígeno se presente, las células de la memoria pueden proliferar y diferenciarse en células helper o cooperadoras, células citotóxicas o células plasmáticas, en solo algunas horas.

Las células de memoria pueden permanecer durante décadas y con cada encuentro la respuesta es más rápida. <sup>(5)</sup>



### 3. Reacciones de hipersensibilidad

Un efecto adverso indeseable de la inmunidad es el desarrollo de alergias u otros tipos de hipersensibilidad inmunitaria.

La hipersensibilidad se define como una respuesta anómala, inadecuada y excesiva del sistema inmunitario que ocasiona lesión y daño a los tejidos del hospedero. <sup>(11)(7)</sup>

En las enfermedades de hipersensibilidad la respuesta que se desencadena se mantiene de forma inadecuada. Como estos estímulos son difíciles de eliminar y el sistema inmunitario tiene muchos mecanismos de amplificación, una vez que comienza una respuesta inmunitaria es difícil controlarla o terminarla. <sup>(7)</sup>

Las enfermedades por hipersensibilidad se clasifican con frecuencia en función del tipo de respuesta inmunitaria y de los mecanismos efectores responsables de las lesiones celular y tisular. Clasificación realizada por Philip Gell y Robin Coombs. Fig.9.

#### Hipersensibilidad inmediata (tipo I)

La hipersensibilidad inmediata, o de tipo I, es una reacción inmunitaria rápida que se produce en un sujeto previamente sensibilizado y que desencadena la unión de un antígeno a un anticuerpo IgE situado en la superficie de los mastocitos.

#### Hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II)

El anticuerpo IgG o IgM se forma contra el antígeno, por lo general una proteína de la superficie celular. Los anticuerpos que reaccionan con antígenos presentes en las superficies celulares o en la matriz extracelular





causan enfermedad al destruir estas células, desencadenar la inflamación o interferir con las funciones normales.

Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III)

El anticuerpo responsable de la lesión tística suele ser también la IgM o la IgE pero el mecanismo de la lesión tística difiere. El antígeno circula en el comportamiento vascular hasta que el anticuerpo los une, el complejo se deposita en un tejido y produce el reclutamiento leucocitos. Los complejos antígeno-anticuerpo producen daño tisular, sobre todo al desencadenar la inflamación en las zonas de depósito.

Hipersensibilidad mediada por linfocitos T (tipo IV)

Las reacciones de tipo IV, o reacciones de hipersensibilidad media por célula o de tipo retardado, no incluyen anticuerpos. La hipersensibilidad celular se debe a la inflamación causada por las citocinas producidas por los linfocitos T CD4+ y la muerte celular provocada por los linfocitos T CD8+. (7)(11)

Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad		
Tipo	Mecanismo inmunitarios	Ejemplos
Hipersensibilidad inmediata: tipo I	Producción de anticuerpos IgE -> liberación inmediata de aminas vasoactivas y de otros mediadores de los mastocitos, reclutamiento posterior de las células inflamatorias	Anafilaxia: alergia; asma bronquial (formas atópicas)
Hipersensibilidad mediada por anticuerpos: tipo II	Producción de IgG, IgM -> se une a la célula o tejido diana -> fagocitosis o lisis de célula diana por	Anemia hemolítica autoinmunitaria; síndrome de

	complemento activado o receptores para el Fc; reclutamiento de leucocitos	Goodpasture
Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos: tipo III	Depósito de antígeno anticuerpo -> activación del complemento -> reclutamiento de leucocitos por productos del complemento y receptores para el Fc -> liberación de enzimas y otras moléculas tóxicas	Lupus eritematoso sistémico; algunas formas de glomerulonefritis; enfermedad del suero; reacción de Arthus
Hipersensibilidad celular: tipo IV	Linfocitos T activados -> 1) liberación de citocinas, inflamación y activación del macrófago 2) citotoxicidad mediada por el linfocito T	Dermatitis de contacto; esclerosis múltiple; diabetes del tipo I; tuberculosis.

Fig.9. Clasificación realizada por inmunólogos británicos Philip Gell y Robin Coombs. <sup>(8)(9)</sup>

La mayoría de los sujetos sanos no reaccionan contra sustancias ambientales frecuentes y generalmente inocuas, pero casi el 20% de la población responde de manera anómala a una o más de estas sustancias. Estos sujetos producen anticuerpos inmunitarios inmunoglobulina E (IgE), que causan enfermedades alérgicas. Algunos sujetos se sensibilizan a antígenos ambientales y sustancias químicas que contactan con la piel y producen reacciones de linfocitos T que conducen a una inflamación mediada por citocinas, lo que provoca una sensibilidad por contacto. <sup>(7)</sup>



### 3.1. Reacciones de hipersensibilidad tipo I

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I son respuestas mediadas por IgE que comienza con rapidez, casi siempre minutos después de la exposición al antígeno. Estos tipos de reacción a los antígenos se les denominada reacciones alérgicas.

Alrededor del 10 al 20% de las personas sufre alguna alergia que implica reacciones localizadas a alérgenos ambientales por lo regular inocuos para la mayoría de la población. Todas las reacciones alérgicas están mediadas por mecanismos inmunológicos ya descritos anteriormente. Cualquier sustancia es capaz de sensibilizar un individuo y eventualmente desencadenar una reacción de hipersensibilidad, por eso es importante interrogar a los pacientes respecto a las alergias que puedan tener a medicamentos u otras sustancias. <sup>(9)(12)</sup>

#### 3.1.1. Fisiopatología

La hipersensibilidad inmediata (hipersensibilidad de tipo I) causada por anticuerpos IgE específicos frente antígenos ambientales, es el tipo más frecuente de enfermedad por hipersensibilidad. Las enfermedades por hipersensibilidad inmediata, llamadas con frecuencia trastornos alérgicos atópicos, son los prototipos de las enfermedades causadas por la activación de los linfocitos T cooperadores, en las que las células T estimulan la producción del anticuerpo IgE a los mastocitos y los eosinófilos. La siguiente vez que el mismo alérgeno ingresa en el cuerpo, se fija a los anticuerpos ya presentes. En respuesta, los mastocitos y los basófilos liberan histamina, prostaglandinas, leucotrienos y cininas, que en conjunto inducen vasodilatación e incremento de la permeabilidad capilar, la contracción del



músculo liso de las vías aéreas y la secreción de moco, la persona puede experimentar respuestas inflamatorias con dificultades respiratorias e incremento de las secreciones nasales. <sup>(7)(5)</sup>

La exposición al alérgeno puede darse mediante inhalación, inyección o contacto cutáneo. Sus manifestaciones clínicas depende del lugar de la exposición del antígeno y de la extensión de la sensibilidad pueden resultar molestas, debilitantes como el asma o potencialmente mortales como la anafilaxia. <sup>(13)(11)</sup>

Algunas personas tienen una tendencia alérgica que se transmite a través de los genes de los padres a los hijos y que se caracteriza por la presencia de grandes cantidades de anticuerpo IgE en la sangre, a lo que se le llama “atopia”.

Dos tipos de células son fundamentales en el desarrollo de una reacción de hipersensibilidad de tipo I: las células T cooperadoras tipo 2 (TH2) y las células cebadas y leucocitos. <sup>(11)</sup>

El antígeno induce a los linfocitos CD4 TH2 que ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos IgE asociados a las células que son específicos frente a los antígenos y se unen a receptores situados en los mastocitos y atraen y activan a los eosinófilos por acción de las citocinas. Con la siguiente exposición, el alérgeno sensibilizador se une con la IgE unida a la célula y desencadena una serie de fenómenos que da lugar a la desgranulación de los mastocitos y los basófilos., también son fuente de producción de prostaglandinas y leucotrienos <sup>(7)(11)</sup> Fig. 10.

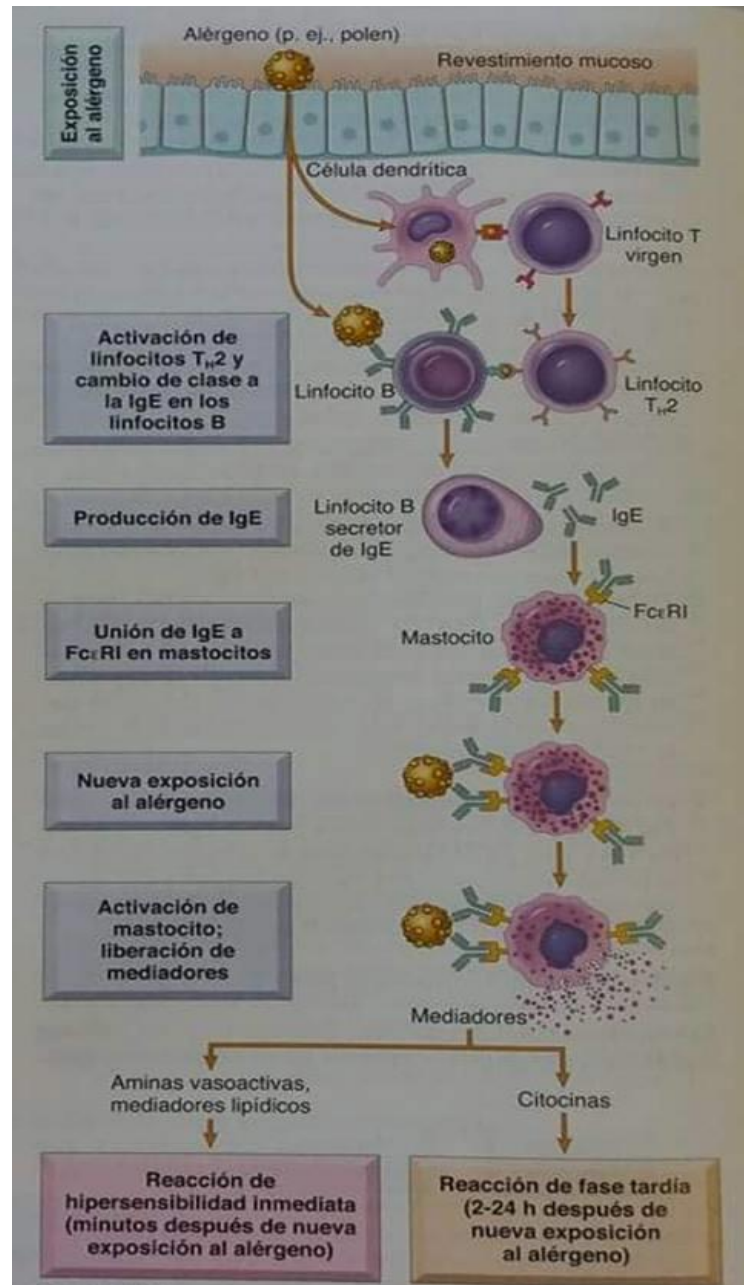


Fig. 10. Secuencia de acontecimientos en la hipersensibilidad tipo I. <sup>(8)</sup>



Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I tienen dos fases bien definidas: 1) respuesta primaria o fase inicial y 2) una fase secundaria o fase tardía.<sup>(9)</sup>

La fase inmediata se caracteriza por vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y, dependiendo de la localización espasmos de músculo liso o secreción glandular y se debe a la actividad de la histamina, las prostaglandinas y otros mediadores.<sup>(8)(14)</sup>

Fase tardía se caracteriza por la síntesis y liberación de mediadores como prostaglandinas, leucotrienos, quinmiocinas y citocinas y por una infiltración más intensa de eosinófilos y otras células inflamatorias a los tejidos, además de destrucción tisular edema persistente y reparación de tejidos.<sup>(11)</sup>

### **3.1.1.1. Activación de los linfocitos Th2 y producción de anticuerpo IgE.**

El primer paso en la generación de linfocitos Th2 es la presentación del antígeno a los linfocitos T CD4+ colaboradores vírgenes por células presentadoras de antígeno en su lugar de entrada, en respuesta al antígeno y otros estímulos como citocinas como la IL-4I. Posteriormente los linfocitos Th2 producen altas cantidades de IL-4, IL-5 e IL13 y promueven la producción de IgE. La IgE se fija en la membrana de mastocitos y basófilos a través de receptores de alta afinidad para su región Fc (F<sub>c</sub>R1). La IL-4 actúa sobre los linfocitos B para estimular el cambio de clase a la IgE y promueven el desarrollo de más linfocitos TH2. La IL-5 participa en el desarrollo y activación de los eosinófilos. La IL-13 aumenta la producción de IgE. Los linfocitos Th2 producen quimiocinas que atraen a más linfocitos Th2, así como otros leucocitos a la zona de la reacción.<sup>(15) (8)</sup>

La IgE es producida tanto por las células plasmáticas en los ganglios linfáticos que drenan el sitio de entrada del antígeno como por las células



plasmáticas en el sitio de la reacción alérgica, donde los centros germinativos se desarrollan dentro del tejido inflamado. Se ubica predominantemente en los tejidos, donde está muy unida a la superficie de las células cebadas a través del receptor de IgE de gran afinidad  $F_{\epsilon}RI$ . La unión del antígeno a la IgE produce enlaces cruzados entre estos receptores ocasionando la liberación de mediadores químicos por células cebadas. Los basófilos también expresan  $F_{\epsilon}RI$  de manera que pueden desplegar IgE unida a la superficie y participan en las reacciones de hipersensibilidad tipo I.<sup>(14)</sup>

### 3.1.1.2. Sensibilización y activación de los mastocitos

Los mastocitos son centrales para el desarrollo de la hipersensibilidad inmediata. Abundan cerca de los vasos y los nervios y en los tejidos subepiteliales, por lo que las reacciones de hipersensibilidad inmediata ocurren a menudo en estos lugares. Los mastocitos se activan por el entrecruzamiento de los receptores  $F_{\epsilon}RI$  de afinidad alta para el Fc de la IgE, un solo basófilo o mastocito puede unirse hasta a medio millón de moléculas de IgE. Cuando un antígeno que tiene muchas zonas de unión se une a varios anticuerpos IgE, ya unidos a un mastocito o basófilo, se produce un cambio inmediato en la membrana del mastocito o el basófilo, muchos se rompen, otros liberan sustancias como la histamina.<sup>(8)(4)</sup>

De los mastocitos cubiertos de IgE se dice que están *sensibilizados* porque son sensibles al encuentro posterior con el antígeno específico. Cuando un mastocito, armado con anticuerpos IgE producidos antes en respuesta a un antígeno, se expone al mismo antígeno, la célula se activa, lo que lleva finalmente a la liberación de un arsenal de mediadores potentes responsables de las características clínicas de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Los receptores para el FcE subyacente se

juntan, y esto activa vías de señales de transducción desde la porción citoplasmática de los receptores. Estas señales llevan a la producción de mediadores que son responsables de los primeros síntomas de la hipersensibilidad inmediata y ponen en movimiento los acontecimientos que conducen a la reacción de fase tardía. <sup>(8)</sup>

La fase tardía se presenta unas 2h a 8 h después y dura varios días. Los mediadores lipídicos provenientes de la membrana celular por la fosfolípidos degradados para formar AA, del cual se sintetizan las prostaglandinas y leucotrienos, que tienen una respuesta similar a la de la histamina, aunque sus efectos son más prolongados. También producen citocinas y factores quimiotácticos que estimulan la llegada de eosinófilos y leucocitos a la zona de contacto con el alérgeno lo que contribuye a la reacción inflamatoria. <sup>(11)</sup>

Fig. 11.

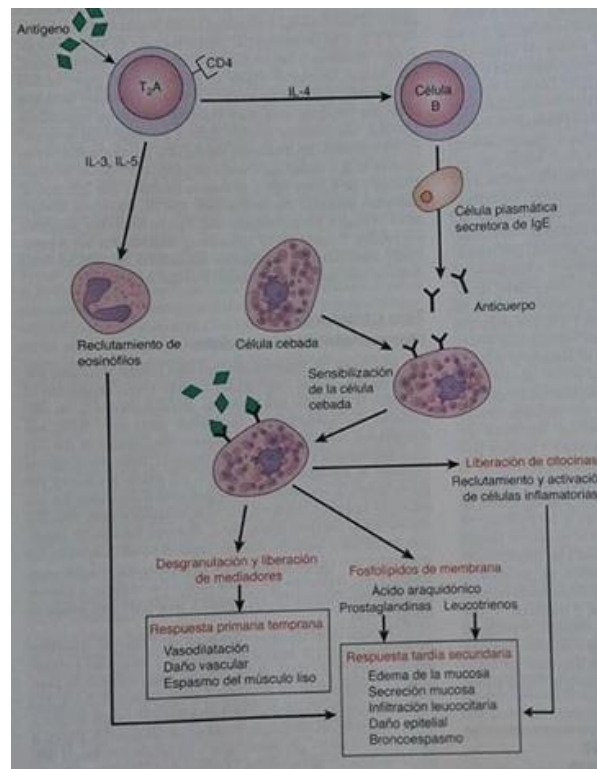


Fig. 11. Reacción de hipersensibilidad mediada por IgE. <sup>(9)</sup>





### 3.1.2. Mediadores de la hipersensibilidad inmediata

La desgranulación de la célula cebada y los mastocitos comienza al cabo de algunos segundos y se libera una serie de mediadores inflamatorios.

**Aminas vasoactivas.** La amina más importante que derivada de los mastocitos es la histamina, que produce una intensa contracción del músculo liso, un aumento de la permeabilidad vascular y un incremento de la secreción de moco por las glándulas nasales, bronquiales y gástricas.

**Enzimas.** Están en la matriz del granulo y son las proteasa neutras (quimasa y triptasa) y varias hidrolasas ácidas. Producen daño tisular y conducen a la generación de cininas y componentes activados del complemento al actuar sobre sus proteínas precursoras.

**Proteoglucanos.** La heparina, un anticoagulante muy conocido y el sulfato de condroitina, sirven para empaquetar y almacenar las aminas en los gránulos.

**Mediadores lipídicos.** Son los productos derivados del ácido araquidónico.

Los leucotrienos C<sub>4</sub> y D<sub>4</sub> son las sustancias vasoactivas y espasmógenas más potentes conocidas. Son varias veces más activos que la histamina en el aumento de la permeabilidad vascular y producen la contracción del músculo liso bronquial. El leucotrieno B<sub>4</sub> es muy quimiotactico para los neutrofilos los eosinófilos y los monocitos.

**Prostaglandinas D<sub>2</sub>** es el mediador más abundante producido por los mastocitos mediante la vía de la ciclooxygenasa. Provoca un intenso broncoespasmo, así como un aumento de la secreción de moco.

**Factor activador de plaquetas.** El PAF es un mediador lipídico producido por algunas poblaciones de mastocitos, pero no deriva del ácido araquidónico. Produce agregación plaquetaria, liberación de histamina, broncoespasmo, aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación. <sup>(8)</sup>



Citocinas. Los mastocitos son una fuente de muchas citocinas TNF, IL-1 y quimiocinas, que promueven el reclutamiento de leucocitos.

En la reacción de fase tardía se reclutan leucocitos que amplifican y mantienen la respuesta inflamatoria sin una exposición adicional al antígeno desencadenante. Los eosinófilos son a menudo una población leucocítica abundante en estas reacciones. Son reclutadas por quimiocinas. La citocina Th<sup>2</sup> IL-5 es la citocina activadora del eosinófilo más potente conocida. Tras su activación, los eosinófilos liberan enzimas proteolíticas, llamada proteínas básica principal y proteína catiónica del eosinófilo, que dañan a los tejidos. <sup>(7)</sup>

La activación de los mastocitos mediados por IgE coordina una cascada inflamatoria importante que es amplificada por el reclutamiento de diversos tipos de células entre las que se incluyen eosinófilos, basófilo y células Th<sub>2</sub>, linfocitos B y células dendríticas por consiguiente los eosinófilos y los basófilos producen inflamación y lesión de los tejidos en las reacciones alérgicas.

Los eosinófilos tienen dos clases de funciones efectoras. En primer lugar tras la activación liberan proteínas y radicales libres muy tóxicos, de los gránulos, que pueden destruir microorganismos, pero que también ocasionan lesión tisular importante en las reacciones alérgicas. En segundo lugar, la activación induce a la síntesis de mediadores químicos como prostaglandinas, leucotrienos y citocinas. Estos amplifican la respuesta inflamatoria al activar a las células epiteliales y reclutar y activar más eosinófilos y leucocitos.

Los basófilos también se encuentran en el sitio de una reacción inflamatoria y los factores de crecimiento son muy similares a los de los eosinófilos.

En una reacción alérgica local, la desgranulación de las células cebadas y activación de células Th<sub>2</sub> hace que los eosinófilos se acumulen en gran

cantidad para activarse. Estos también presentan antígenos de las células T y secretan citocinas de Th2.

Los eosinófilos, las células cebadas y los basófilos pueden interactuar entre sí. La desgranulación del eosinófilo libera proteína básica mayor, la cual a su vez produce desgranulación de las células cebadas y los basófilos, éste efecto es aumentado por cualquiera de las citocinas que afectan al crecimiento, la diferenciación y activación del eosinófilo y del basófilo. <sup>(14)</sup> Fig. 12.

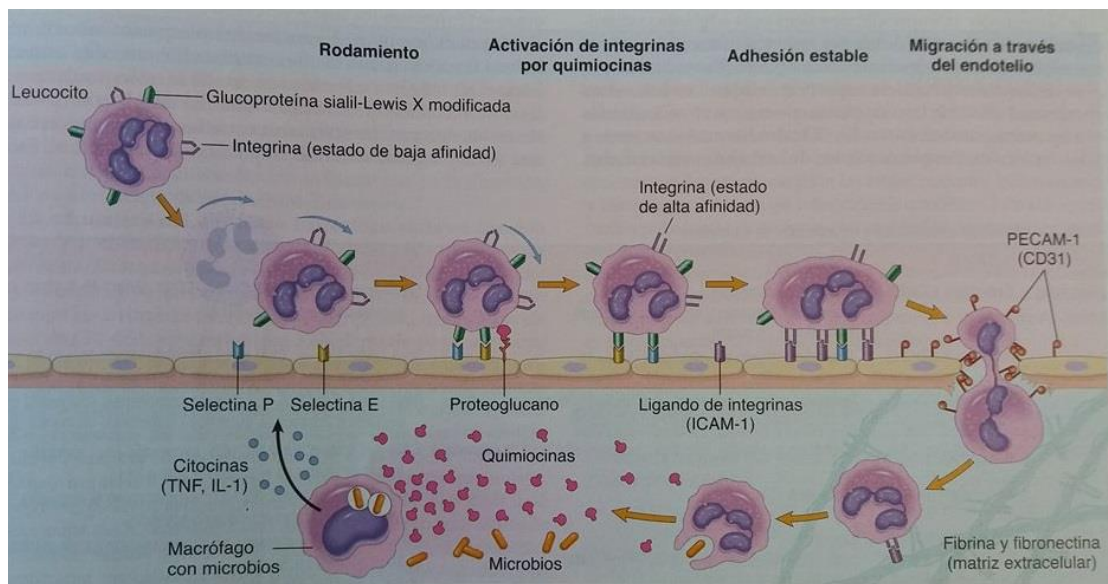


Fig. 12. Procesos en varios pasos de la migración de un leucocito (eorsinófilo). Participación de todos los mediadores que participan en todas las reacciones de hipersensibilidad. <sup>(8)</sup>

### 3.1.3. Manifestaciones clínicas de las reacciones de hipersensibilidad tipo I

La inflamación mediada por la IgE es responsable de reacciones que por lo general son localizadas afectando a un órgano en particular, por ejemplo: las



vías respiratorias, el aparato digestivo, piel o bien provocar reacciones sistémicas como el shock anafiláctico.<sup>(16)</sup>

La mayoría de las reacciones ocurren dentro de los 30 a 60 minutos después de la exposición al alérgeno y en un pequeño porcentaje se presenta tardíamente una hora o más. Entre más pronto comience más grave es la reacción de hipersensibilidad.

Las principales reacciones de hipersensibilidad son:

- Urticaria- Angioedema.
- Asma alérgico.
- Alergia a alimentos.
- Alergia a fármacos: la más común es a la penicilina pero también a los AINES, aspirina, y antibióticos.
- Alergia al látex: produce urticaria de contacto ya sea por contacto directo o por inhalación de partículas de látex.
- Anafilaxia<sup>(17)(16)(18)</sup>

### 3.1.3.1. Urticaria

La urticaria se debe a un antígeno que entra a zonas específicas de la piel y produce reacciones alérgicas locales. La activación local de las células cebadas en la piel, lleva de inmediato a un incremento local en la permeabilidad vascular, lo que produce edema. Es una reacción cutánea mediada por IgE También estimula la liberación de sustancias químicas a través de las terminaciones nerviosas locales, lo que ocasiona vasodilatación de los vasos sanguíneos y produce eritema en la piel. Alrededor de ocho horas más tarde, aparece una respuesta edematosa más generalizada y



persistente en algunos individuos como una consecuencia de la fase tardía. El eritema multiforme es una variante de urticaria más marcada. <sup>(6)(14)(19)</sup>

La urticaria puede ser aguda (que dura menos de 24 horas), aguda recidivante (las lesiones tienen una duración de 24 horas pero recidivan) y crónica (el episodio dura más de 6 semanas). <sup>(6)</sup>

### **3.1.3.1.1. Manifestaciones clínicas y tratamiento de la urticria**

Se caracteriza por la aparición de elevaciones cutáneas eritematosas. La mayoría de las urticarias no presenta sintomatología sistémica, sin embargo algunas reacciones de urticarias pueden progresar a anafilaxia. Por otra parte la urticaria es un hallazgo frecuente en las reacciones anafilácticas y anafilactacoides. <sup>(20)</sup>

Existen dos distintos tipos de urticarias, aquellas que se presentan de manera brusca o inmediata ante el insulto de un agente a la que se llama urticaria aguda, que en la mayoría de los casos es mediado por los anticuerpos IgE, o por activación de las distintas vías del complemento o por un mecanismo de tipo celular. La urticaria del tipo agudo es la que nos interesa resaltar por ser una reacción de hipersensibilidad del tipo I. <sup>(20)</sup>

### **3.1.3.1.2. Tratamiento**

El tratamiento de las reacciones de urticaria por lo general es de sostén y sintomático. Los antihistaminicos con o sin corticoesteroides, suelen ser suficientes aunque puede considerarse la administración de la epinefrina en casos resistentes al tratamiento o muy intensos. La adición de un antagonista



de receptores H<sub>2</sub>, como ranitidina puede ser de utilidad en casos más graves. El tratamiento es similar al de la anafilaxia, pero lógicamente es menos agresivo porque no hay riesgo vital.<sup>(17)</sup>

A continuación se describe el tratamiento y los fármacos necesarios.

- Evitar los desencadenantes, si se conocen.
- Evitar la administración de AINE y codeína en las urticarias crónicas, por producir exacerbaciones.
- Aplicación de compresas frías
- Administración de antagonista de los receptores H<sub>1</sub> de la histamina. En la fase aguda deben utilizarse primero los anti-H<sub>1</sub> de segunda generación, como la **cetirizina** (comprimidos de 10mg y solución con 5ml en dosis de 10mg/24h por vía oral, que puede incrementar hasta 20mg/24h). La **desloratadina** (comprimidos de 5 mg, solución con 2,5/5ml) en dosis de 5mg/24h por vía oral, que pueden incrementarse hasta 10mg/24h).
- Dejando los de primera generación, como la **hidroxicina** (comprimidos de 2,5 mg, de jarabe con 10mg/5ml) en dosis de 25mg/6h por vía oral o la **dexcloferamina** (ampollas con 5mg en dosis de 5mg/8h por vía intramuscular), para casos resistentes o en los que haya interferencia con el sueño. Si no existe mejoría con dosis máximas de anti-H<sub>1</sub> de segunda generación, se utilizará la **hidroxicina**, en dosis de 10mg/6h por vía oral o anti-H<sub>2</sub>, como la **cimetidina o ranitidina**, (comprimidos de 150 y 300 mg en dosis de 150mg/12h por vía oral).
- La **adrenalina**, (ampollas de 1ml con 1mg al 1/1.000; jeringas precargadas de 0,15 y 0,3 ml con 150 y 300µg respectivamente) se utiliza exclusivamente en los casos que van acompañados de afección laríngea o de anafilaxia. Se administran 0,3 ml por vía intramuscular,

que pueden repetirse si es necesario con un intervalo de 20 min, hasta un máximo de 3 dosis. En los casos graves debe utilizarse la vía intravenosa; para ello, se administra la misma dosis al 1/10.000 es decir, se diluye en 1 ampolla de 9 ml, que pueden repetirse cada 10 min hasta un máximo de tres dosis.

- Los corticoides tópicos no son efectivos y los sistémicos con **metilprednisolona** (ampollas con 8,20, 40 y 259mg, viales con 10, 125, 500 y 1000mg) en dosis de 1mg/kg/día (máximo 80mg/24h) y por vía intravenosa, solo se utiliza en pacientes que presentan episodios persistentes o recurrentes de urticaria aguda, a pesar del tratamiento con antihistamínicos a dosis plenas, en los casos muy graves o si hay afección laríngea (valorar la necesidad de entubación endotraqueal) o faríngea, ya que puede haber factores adicionales que sean corticosensibles.
- En caso de embarazo y lactancia, puede utilizarse **dexclorfeniramina** (ampollas con 5 mg/8h por vía intramuscular; **loratadina** comprimidos de 10mg en dosis de 10mg/24h por vía oral o **cetirizina**, comprimidos de 10mg y solución con 5mg/5ml) en dosis de 10mg/24h por vía oral. <sup>(17)(21)(18)</sup> Fig.13.

Urticaria	
Manifestaciones clínicas	Tratamiento farmacológico
Elevaciones cutáneas. Eritema en la piel.	<b>Cetirizina</b> comprimidos de 10mg y solución con 5ml. <b>Desloratadina</b> comprimidos de 5 mg, solución con 2,5/5ml. <b>Hidroxicina</b> comprimidos de 2,5 mg, de jarabe con 10mg/5ml. <b>Dexcloferamina</b> ampollas con 5mg en dosis de 5mg/8h por vía intramuscular.
Con episodios crónicos.	<b>Cimetidina o ranitidina</b> , comprimidos de 150 y 300 mg en dosis de 150mg/12h por vía oral. <b>Metilprednisolona</b> ampollas con 8,20, 40 y 259mg, viales con 10, 125, 500 y 1000mg.
Afección laríngea y anafilaxia	<b>Adrenalina</b> , ampollas de 1ml con 1mg al 1/1.000; jeringas precargadas de 0,15 y 0,3 ml con 150 y 300µg respectivamente

Fig.13. Medicamentos recomendados según las manifestaciones clínicas. <sup>(18)(17)(19)</sup>



### 3.1.3.2. Angioedema

El angioedema es una reacción cutánea que puede estar mediada por bradicinina (bradicinérgico), histamina, leucotrienos, IgE y/o la cascada de complemento. (no bradicinérgico) puede considerarse como la misma manifestación que la urticaria pero su localización es distinta puesto que afecta la dermis profunda y al tejido subcutáneo, es precisamente su localización, la que hace que el angioedema no suela presentar el síntoma prurito, sin embargo suele acompañarse de una sensación de opresión. En términos generales afecta la cara y cuello y la porción distal de las extremidades. <sup>(19)(22)</sup>

#### 3.1.3.2.1. Manifestaciones clínicas y tratamiento del angioedema

El angioedema que afecta la mucosa laríngea y que afecta lengua, labios y cara tiene la posibilidad de causar obstrucción de las vías respiratorias.

Es descrito por el paciente como una sensación de quemazón, dolor y distensión de la piel. El angioedema cursa con urticaria en el 80% de los casos. Puede causar extravasación de líquidos.

Un desencadenante común es el uso de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), con la aparición de angioedema en 0.1 a 0.7% de pacientes que reciben inhibidores de ECA. La mayoría de los casos son leves y transitorios. El tratamiento es de sostén con atención especial a las vías respiratorias, que pueden ocluirse con rapidez y de forma impredecible.





Se caracteriza por una tumefacción bien delimitada de una o varias zonas de la piel, que da el aspecto de estar distendida y eritematosa o con coloración normal. <sup>(23)(17)</sup>

### 3.1.3.2.2. Tratamiento

Los fármacos típicos para los tratamientos de reacciones alérgicas como antihistamínicos y corticoides, no son de utilidad en caso de angioedema incluido por inhibidores de la ECA porque no está relacionado con incremento de las concentraciones de IgE. Está indicada la interrupción inmediata de los inhibidores de la ECA y debe indicarse otro antihipertensivo, tomando en consideración que no deben utilizarse antagonista de los receptores de angiotensina II. Los pacientes con edema leve y sin evidencia de alguna obstrucción pueden darse de alta si cede la hinchazón. No suelen ocurrir recaídas.

El tratamiento consiste retirar el alérgeno causante, debe procederse a la administración de adrenalina, corticoides y antihistamínicos tal y como se ha referido anteriormente, utilizando la vía intravenosa en los casos graves o con afectación de la zona orofaríngea. Si no hay respuesta al tratamiento, debe considerarse la posibilidad de que se trate de un AE bradicinérgico, hereditario no conocido adquirido, y actuar terapéuticamente como se expone a continuación. <sup>(17)(19)</sup>

- Administrar **icatibant** (jeringas precargadas de 3 ml con 30 mg) un angiotensina de la bradicinina, que es el principal mediador responsable de la permeabilidad vascular. Se utiliza en dosis de 30 mg (jeringa precargada) por vía subcutánea, preferiblemente en la región abdominal. Esta dosis puede repetirse cada 6 horas, en caso



de recurrencia o persistencia de los síntomas, son sobrepasar los 90mg (3 inyecciones) en 24 h.

- Administrar **C1 inhibidor humano purificado**, como inhibidor de la C1 esterasa (viales de 10 ml con 500 UI), por vía intravenosa en dosis de 500 UI si el paciente tiene un peso inferior a 50kg: 1000 UI si pesa entre 50 y 100kg y 1500 UI si tiene un peso superior a 100kg: o (viales de 500UI) en dosis inicial de 1000UI (2 viales) por vía intravenosa, que se puede repetir a los 60 min si no hay mejoría.
- Si no se dispone de estos fármacos, puede utilizarse **plasma leucodeplecionado** (250-500ml en una o dosis). También puede administrarse **ácido tranexámico** (ampollas con 500mg) en dosis de 1g por vía intravenosa. Si en las 4-6h siguientes la respuesta es favorable, debe continuarse con 1g/4-6 h por la misma vía.
- Los antihistamínicos, los corticoides y la adrenalina no tienen ninguna utilidad.
- Se debe incrementar la dosis del tratamiento profiláctico que realice el paciente, incluso llegando a dosis supraterapéuticas.

Si hay dolor o distensión abdominal se deben administrarse:

- Analgésicos, como **paracetamol** (viales de 100ml con 1 g) por vía intravenosa en dosis de 1g/6h, perfundido en 15 min; o **metamizol magnésico** (ampollas con 2g) en dosis de 2g/6h por vía intravenosa; para ello se diluyen 1 ampolla del preparado comercial en 100ml de suero fisiológico o glucosado al 5% y se perfunde en 20 min. En ocasiones es necesaria la administración de **morfina**, ampolla de 1 ml con 10mg y de 2ml con 40mg en dosis de 2mg/min por vía intravenosa hasta que desaparezca el dolor o se llegue a una dosis máxima total de 10mg. Para administrarse se deben añadir 9 ml de suero fisiológico en perfundir a razón de 2ml/min.

- Si hay hipotensión se administran soluciones cristaloides como (bolsas de 500 y 1000ml) o suero fisiológico, en dosis de 300ml en 20 min.

(19)(17)(24) Fig.14

Angioedema	Tratamiento farmacológico
Manifestaciones clínicas	
Tumefacción	<b>Icatibant</b> jeringas precargadas de 3 ml con 30 mg.
Obstrucción de las vías aéreas	<b>C1 inhibidor humano purificado</b> , como inhibidor de la C1. esterasa viales de 10 ml con 500 UI. <b>Plasma leucodeplecionado</b> 250-500ml en una o dosis. <b>Ácido tranexámico</b> ampollas con 500mg.
Dolor	<b>Paracetamol</b> viales de 100ml con 1 viales de 100ml con 1 g VI. <b>Metamizol magnésico</b> ampollas con 2g. <b>Morfina</b> , ampolla de 1 ml con 10mg y de 2ml con 40mg en dosis de 2mg/min VI.
Hipotensión	<b>Soluciones cristaloides como</b> (bolsas de 500 y 1000ml.

Fig 14. Medicamentos recomendados según las manifestaciones clínicas. (18)(17)

### 3.1.3.3. Asma alérgico o asma bronquial

El asma es una enfermedad crónica que se caracteriza por ataques recurrentes de disnea y sibilancias, que varían en severidad y frecuencia de una persona a otra. Los síntomas pueden sobrevenir varias veces al día o a la semana, y en algunas personas se agravan durante la actividad física o por la noche. OMS

En este apartado nuestro estudio se enfocara en el asma alérgica, también llamada bronquial o extrínseca, que es mediada por IgE. (8)

#### 3.1.3.3.1. Manifestaciones clínicas y tratamiento del asma alérgico

El asma bronquial es una alteración inflamatoria de la vía aérea caracterizada por:



Obstrucción de la vía aérea variable la cual se revierte, ya sea de forma espontánea o como consecuencia del tratamiento. La obstrucción de la vía aérea se debe al edema inflamatorio, de la mucosa bronquial, broncoespasmo y moco persistente que contiene células inflamatorias exfoliadas. (Bronquitis eosinófila)

Ocurre en el contexto de atopia. Los mastocitos transportadores de anticuerpos IgE en su superficie se desgranulan cuando un antígeno se pone en contacto con éstos anticuerpo y liberan histamina, leucotrienos y otros mediadores lo cuales causan broncoespasmos. El factor emocional en las personas que sufren asma puede influenciar el curso de la enfermedad como la ansiedad que da como resultado la hiperventilación que provoca la disminución de  $PCO_2$  y enfriamiento de la mucosa bronquial y por tanto la liberación de los mastocitos y da como resultado los broncoespasmos. <sup>(25)(26)</sup>

La crisis asmática es un episodio agudo con síntomas como la disnea, tos, sibilancias y opresión torácica, junto con una disminución de los flujos espiratorios, normalmente la agudización refleja un fallo en manejo a largo plazo del asma. Tiene de manera habitual una respuesta broncoconstrictora exagerada a la histamina, en forma adicional también presenta una marcada oscilación en función bronquial, ya sea el volumen espiratorio forzado en el primer segundo FEV (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) o el PEFR (pico espiratorio de flujo), característico que se utilizan como método diagnóstico, son mejores indicadores de la gravedad de la obstrucción. <sup>(19)(25)</sup>

### 3.1.3.3.2. Tratamiento

- Supervisión directa del médico.
- Administración de oxígeno mediante mascarilla.



- En crisis graves se canaliza una vía intravenosa periférica y se inicia una perfusión del suero glucosado 5%.
- Medición del PEF antes del que paciente reciba nebulización.
- Vigilancia de las frecuencias respiratorias y cardíaca.
- Control de la presión arterial

#### Crisis leve

- **Salbutamol** (solución para respirador de 10ml al 0.5%) en dosis de 5mg (1ml) diluidos en 4ml de suero fisiológico y administrados por vía inhalatoria, con un flujo de oxígeno de 6-8l/min. Si existen cardiopatías se utiliza la mitad de la dosis.
- De forma alternativa puede utilizarse **salbutamol en aerosol** con 100µg/pulsación, mediante cartucho presurizado con cámara espaciadora, en dosis de 200-400 µg (2-4) pulsaciones, cada 20 min durante la primera media hora. Seguidos de 200-400 µg cada 3-4 horas hasta la remisión de la exacerbación.
- Prednisona (comprimidos de 2,5, 5 y 30 mg: comprimidos de 5, 10 y 50 mg), en dosis de 0,5-1 mg/kg/24h en una sola toma al día, preferiblemente matutina, durante 5-10 días. Aceleran la mejoría y disminuyen las recidivas.

#### Crisis moderada-grave

El tratamiento se basa en la administración de un agonista  $\beta$ -adrenérgico de acción rápida, un anticolinérgico de acción rápida, un corticoide sistémico e inhalado y en ocasiones sulfato de magnesio.

- **Salbutamol nebulizado** (solución para respirador de 10ml al 0.5%) en dosis de 5mg (1ml) diluidos en 4ml de suero fisiológico y administrados por vía inhalatoria, con un flujo de oxígeno de 6-8l/min. Si existen cardiopatías se utiliza la mitad de la dosis. Si se utiliza el



cartucho, la dosis se incrementa a 400-800µg 4-8 pulsaciones cada 10-15 min.

- **Bromuro ipratropio.** (Solución inhalatoria de 2 ml con 250 y 500µg o aerosol con 20µg), diluido en 3 ml de suero fisiológico cada 20 min, o 4-8 pulsaciones cada 10-15 min con cámara espaciadora. Se administra combinando con salbutamol; mejora la función pulmonar y reduce las hospitalizaciones.
- **Hidrocortisona**, (viales 100, 500 y 1.000mg) en dosis de 100-200mg/6h por vía intravenosa, o **prednisona** (comprimidos de 2,5, 5 y 30 mg; comprimidos de 5; 10 y 50 mg) en dosis de 20-40mg/12h por vía oral. Esta vía es eficaz como la intravenosa. Los corticoides deben de administrarse precozmente durante la primera hora, ya que requieren de 4-6 h para iniciar su efecto.
- **Corticoides inhalados** que, asociados a agonistas β-adrenérgicos nebulizados, actúan como medicación de rescate a intervalos no mayores de 30 minutos y durante, por lo menos, 90 minutos. Se administra **budesonida** polvo con 100, 200 y 400µg sobre pulsación, en dosis de 800µg nebulizados cada 20 min. Se recomienda su administración cuando no hay mejoría con el tratamiento inicial. Esta presentación puede presentarse simultáneamente como medicación de mantenimiento y de rescate, en una dosis máxima total diaria hasta 12 inhalaciones.
- **Becometlasona y formoterol** aerosol con 100/6 µg/pulsación, en dosis de 2 inhalaciones/12h.
- **Corticoides orales** una pauta corta está indicada incluso en las crisis leves, ya que proporciona una mejoría **Prednisona** (comprimidos de 2,5, 5 y 30 mg: comprimidos de 5, 10 y 50 mg), en dosis de 0,5-1 mg/kg/24h en una sola toma al día, preferiblemente matutina, durante 7-10 días. <sup>(19)(21)</sup>



- Sulfato de magnesio 15%, ampollas de 10ml con 1.500mg. Solo ha demostrado eficacia en pacientes con obstrucción muy grave ( $FEV1 < 20\%$ ), por vía intravenosa, en dosis única de 2 g (13-14 ml de la presentación citada) diluidos en 100 ml de suero glucosado al 5% Y perfundidos en 15 minutos.
- La aminofilina no se recomienda por su escaso poder broncodilatador Y los frecuentes efectos secundarios. El uso de adrenalina por vía subcutánea no está recomendado por la escasa evidencia disponible. Tratamiento antibiótico En la crisis asmática no está indicada en la administración de antibióticos de forma sistemática en el área de urgencias, Ya que no hay evidencias que demuestren una modificación en su curso evolutivo. Tratamiento domiciliario El paciente debe irse a su domicilio con el tratamiento necesario hasta que sea revisado por el neumólogo. Se dispone de fármacos de rescate y de control. Medicación de rescate Se prescriben agonistas betaadrenérgico si inhalados de acción rápida para que el paciente los utilice únicamente cuando presentas síntomas.
- El salbutamol se administra en dosis de dos inhalaciones y la terbutalina, polvo con 500  $\mu\text{g}$ /Inhalación, en dosis de una inhalación. Debe comunicarse pacientes que un aumento de las necesidades de medicación de rescate implica el empeoramiento del asma y que, por lo tanto, debe revisarse su medicación de control. Medicación de control corticoides inhalados. Como monoterapia sólo están indicados en la crisis leve con buena respuesta terapéutica, por lo que normalmente se prescriben asociados a un agonista  $\beta$ -adrenérgico de acción prolongada.<sup>(19)</sup> Fig. 15.



Ama bronquial	
Manifestaciones clínicas	Tratamiento farmacológico
Crisis leve	<b>Salbutamol</b> solución para respirador de 10ml al 0.5%. <b>Salbutamol en aerosol</b> con 100µg/pulsación. Prednisona comprimidos de 2,5, 5 y 30 mg: comprimidos de 5, 10 y 50 mg.
Crisis moderada grave	<b>Salbutamol nebulizado</b> solución para respirador de 10ml al 0.5%) <b>Bromuro ipratropio</b> . Solución inhalatoria de 2 mil con 250 y 500µg o aerosol con 20µg <b>Hidrocortisona</b> , (viales 100, 500 y 1.000mg <b>Budesonida</b> polvo con 100, 200 y 400µg <b>Becometlasona y formoterol</b> aerosol con 100/6 µg/pulsación. <b>Prednisona</b> comprimidos de 2,5,5 y 30 mg: comprimidos de 5, 10 y 50 mg.
Crisis grave	Sulfato de magnesio 15%, ampollitas de 10ml con 1.500mg.

Fig.15. Medicamentos recomendados según las manifestaciones clínicas.<sup>(18)(17)</sup>

Los principales factores de riesgo son la combinación de una predisposición genética con la exposición ambiental a sustancias y partículas inhaladas, como alérgenos.

### 3.1.3.4. Anafilaxia

La anafilaxia es la reacción alérgica más grave, es de inicio rápido que puede causar la muerte. Es de urgencia médica que requiere diagnóstico y tratamiento inmediato. Puede iniciar con síntomas relativamente menores y progresar con rapidez a una reacción respiratoria y cardiovascular que pone en riesgo la vida del paciente que se produce tras la administración del antígeno por cualquier vía, su intensidad máxima se presenta de los 5 a 3 minutos después de la exposición.<sup>(17)</sup>





### 3.1.3.4.1 Epidemiología

En odontología los fármacos son los que más nos van a provocar una reacción anafiláctica, existen grupos farmacológicos más alérgenos que otros, los barbitúricos, las penicilinas, meprobamato, codeína y diuréticos tiazídicos son los responsables del 70% de las reacciones alérgicas. Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos causan de 400 a 800 muertes al año y picaduras de himenópteros con menos de 100 muertes al año, fueron las principales muertes por anafilaxia y la también la administración iatrogénica de medicamentos habituales como los AINES (aspirina) también se ha incrementado la prevalencia de hipersensibilidad al látex en la población general con riesgo a anafilaxia.<sup>(17)(18)</sup>

### 3.1.3.4.2. Fisiopatología

Existe una reacción antígeno-anticuerpo. Estas reacciones forman parte de los mecanismos inmunológicos del cuerpo.

Para que se produzca una reacción anafiláctica tienen que unirse tres factores:

- Estimulación inducida por un antígeno del sistema inmunitario, con formación de anticuerpos IgE.
- Periodo de latencia entre la exposición inicial al antígeno para sensibilizar a los mastocitos y basófilos.
- Reexposición al antígeno



Existen las reacciones anafilactoides que no necesitan de una exposición previa para causar la reacción, pueden producirse después de una única y primera exposición a determinada sustancia.

La IgE, los anticuerpos responsables de la hipersensibilidad inmediata, son sintetizados en las células plasmáticas de la mucosa nasal, aparato respiratorio, tracto gastrointestinal y tejidos linfoides. En el suero solo se encuentran vestigios de ella. Se unen a los basófilos y mastocitos tisulares. Cuando la IgE fijada a los mastocitos se combina con un antígeno, las células plasmáticas liberan histamina y otras sustancias vasoactivas.

Los anticuerpos poseen la capacidad de fijarse con el antígeno específico que induce su producción.

Para que se produzca una reacción alérgica real, el paciente debe haber sido expuesto previamente al antígeno. Esto se denomina dosis sensibilizante, en respuesta se estimula a los linfocitos B para que se conviertan en células plasmáticas maduras, que producen crecientes cantidades de inmunoglobulinas específicas para este antígeno. Cuando resulta expuesto un individuo susceptible, se forman los anticuerpos IgE, antígenos específicos, que solo interactúan con ese antígeno particular, o los que están estrechamente relacionados con él. La sensibilización se produce cuando la porción fijadora del complemento Fc del anticuerpo IgE se acopla en los lugares receptores de las membranas celulares de los mastocitos del espacio vascular. Se produce un periodo de latencia variable (varios o años, durante el cual siguen produciéndose anticuerpos IgE, mientras desciende progresivamente el nivel de antígeno. Después de este periodo de latencia ya no existe antígeno, pero siguen existiendo elevados niveles de basófilos y mastocitos IgE sensibilizados. <sup>(4)(14)</sup>

Una nueva exposición al antígeno produce una interacción antígeno-anticuerpo, que provocan cambios en la membrana y dentro de la células,



sensibilización granular, exocitosis y liberación de mediadores químicos de la alergia preformados a la circulación, como la histamina, enzimas, y otras sustancias que provocan el cuadro clínico de la anafilaxia.

Los agentes químicos liberados por los mastocitos tisulares diana primarios, que son el músculo liso vascular, bronquial y gastrointestinal, el endotelio vascular y las glándulas exocrinas.

Cuando se produce una reacción antígeno- anticuerpo inducida por la IgE, estos gránulos sufren un proceso por el que son activados y liberados de los basófilos y mastocitos, sin lesionar la célula. El principal mediador de la anafilaxia es la histamina ,sus acciones sobre el sistema cardiovascular consiste en la dilatación capilar y aumento de la permeabilidad capilar, sus efectos más evidentes son en la piel de la cara y parte superior del tórax, denominada también zona de rubor que se torna caliente y encendida. El aumento de la permeabilidad produce la formación de edema. <sup>(9)</sup>

La histamina provoca una disminución del retorno venoso y una significativa reducción de la tensión arterial sistémica y del gasto cardiaco. La hipotensión suele ser de corta duración. También relaja el músculo liso vascular en los seres humanos, es evidente en los bronquios que da lugar al asma.

Otra sustancia mediadora son los leucotrienos que tienen una acción broncoconstrictora que es más lenta al principio y más duradera que la de la histamina. Los leucotrienos también aumentan la permeabilidad vascular y potencian los efectos de la histamina.

Cisteinil leucotrienos de generación reciente, antes conocida como sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, es un mediador generado de forma espontánea a la interacción del mastocito antígeno IgE con la posterior transformación de lípidos de la membrana celular a ácido araquidónico. Los leucotrienos producen una marcada y prolongada contracción del músculo



liso bronquial, esta acción es más lenta al inicio y más duradera que la histamina. Los leucotrienos no disminuyen ni revierten su efecto a la administración de antihistamínicos. <sup>(18)(17)</sup>

El factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxia EcF-A es un mediador preformado que tiene la capacidad de atraer a los eosinófilos al órgano implicado en la reacción alérgica. Los eosinófilos a través de la liberación de mediadores enzimáticos secundarios, son los principales reguladores de la anafilaxia.

Las braquininas son mediadores responsables del colapso cardiovascular en situaciones clínicas en las que no existen otras manifestaciones de anafilaxia. Las acciones farmacológicas son vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y producción de dolor. Sus niveles durante la anafilaxia son elevados.

Las prostaglandinas producen contracción del músculo liso y aumenta la permeabilidad vascular: las PGE1 y PGE2 producen broncodilatación, mientras que las PGF son potentes broncoconstrictores.

El PAF produce muchos de los hallazgos clínicos de la anafilaxia como el colapso cardiovascular, el edema pulmonar y el aumento prolongado de la resistencia pulmonar total. <sup>(17)</sup>

### **3.1.3.4.3. Manifestaciones clínicas y tratamiento de anafilaxia**

La presentación clásica de la anafilaxis inicia con prurito, rubor cutáneo y urticaria. Estos síntomas se continúan por sensación de obstrucción faríngea, ansiedad, sensación de opresión torácica, disnea y mareo. Conforme progresa se ve afectado el nivel de conciencia, sobreviene insuficiencia



respiratoria y colapso circulatorio. En su forma más grave puede haber pérdida de la conciencia y paro cardiorespiratorio. <sup>(17)</sup>

### **3.1.3.4.3.1. Signos y síntomas respiratorios**

La vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular se presenta por la permeabilidad de plasma y proteínas hacia los espacio intersticiales, lo cual, junto con el aumento y secreción de moco, edema de laringe y angioedema pueden provocar la asfixia por obstrucción de la vía aérea superior, lo cual se puede anticipar con la sensación de la “presencia en el algo en la garganta”. El broncoespasmo resultante puede de la constricción músculo liso bronquial, el edema de la mucosa respiratoria y el aumento de la producción de moco, puede dar lugar a tos, opresión torácica disnea y sibilancias. <sup>(17)(18)</sup>

En términos generales, entre más rápida sea la reacción, más grave es, por el hecho de que la matad de las muertes se da dentro de la primera hora, a partir del inicio de los síntomas.

### **3.1.3.4.3.2. Signos y síntomas cardiovasculares**

La vasodilatación puede producir un colapso respiratorio. La sensación de que se va de cabeza “sincope”, taquicardia, arritmia, hipotensión ortotática y shock.

En los casos de anafilaxia fatal, las características clínicas son las observadas en los sistemas respiratorio y cardiovascular, incluyendo edema de laringe, hiperinsuflación pulmonar, congestión vascular, congestión bronquial, edema pulmonar, aumento de las secreciones traqueobronquiales,



infiltrados eosinófilos de las paredes bronquiales y distintos grados de daño al miocardio. <sup>(17)(19)</sup>

#### 3.1.3.4.4. Tratamiento

La anafilaxia debe considerarse cuando se observa afección de dos o más sistemas son la hipotensión o afección de las vías respiratorias.

La anafilaxia definida como compromiso de las vías respiratorias o hipotensión es obviamente un emergencia médica, que debe valorarse y tratarse con rapidez. El paso más importante es la administración rápida de la epinefrina. <sup>(17)(21)</sup>

##### 3.1.3.4.4.1. Tratamiento de primera línea.

El tratamiento de urgencia comienza con el ABC de la reanimación (permeabilidad de la vía respiratoria, respiración y circulación; Airway, breathing, circulation). La epinefrina, soluciones intravenosas y oxígeno, tiene efecto inmediato durante la etapa aguda de la anafilaxis. Se inicia de inmediato la verificación de los signos vitales, el acceso intravenoso, administración del oxígeno, vigilancia cardiaca y oximetría de pulso.

El tratamiento farmacológico

- La **epinefrina** es un fármaco que actúa sobre los receptores  $\alpha_1$  y  $\beta_2$ . La activación de los receptores  $\alpha_1$ , reduce el edema de la mucosa y la fuga a través de la membrana y trata la hipotensión, mientras que la activación de los recetores  $\beta_2$  proporcionan broncodilatación y controla la liberación de mediadores. Es el primer fármaco que debe



administrarse en caso de anafilaxia. La dosis de epinefrina es de 0.3 a 0.5mg (0.3 a 0.5 ml de epinefrina en dilución al 1:1000) por vía intramuscular y repetir cada 5 a 10 min de acuerdo con la respuesta o presencia de recaídas.

- Si el paciente no responde al tratamiento, pese a la repetida administración de epinefrina, se inicia la administración de **epinefrina por goteo** intravenoso. Al inicio se administra epinefrina, 100µg (0.1mg) por vía intravenosa en dilución al 1:100 000. Esto puede llevarse a cabo al colocar 0.1 mg de epinefrina (1. 1 ml en dilución al 1:1000) en 10 ml de solución salina isotónica y administrarla en 5 a 10 min (una velocidad de a 1 a 2 ml/min). Si el paciente no responde a esta dosis inicial, entonces se comienza con el goteo continuo de epinefrina al colocar 1mg de epinefrina (1ml de dilución al 1:1000) en 500 ml de solución glucosa al 5% o solución salina isotónica, administrada a una velocidad de 1 a 4 µg/min (0.5 a 2ml/min), ajustando la velocidad de administración según el efecto. Debe resaltarse que la dosis inicial en adultos es muy diluida y que se administra cada 5 a 10n min y puede ser interrumpida de inmediato si se presenta arritmias o dolor torácico.
- Si hay hipotensión por lo regular es consecuencia de choque distributivo y responde a la administración de líquidos. El paciente debe recibir 1000 a 2000 ml de solución salina isotónica (10 a 20ml/kg en niños) en forma simultánea con la administración de la epinefrina.

#### 3.1.3.4.4.2. Tratamiento de segunda línea

El tratamiento de segunda línea para la anafilaxia incluye corticoesteroides, antihistamínicos, fármacos contra el asma. Estos fármacos se utilizan para el tratamiento de la anafilaxis resistente a los tratamientos de la primera línea o



aquellos relacionados con complicaciones y también previenen las recurrencias.

- Corticoesteroides todo paciente con anafilaxis debe recibir corticoesteroides. La administración de **metilprednisolona**, 80 a 125mg por vía intravenosa (2mg/kg en niños, hasta 125mg o hidrocortisona, 250 a 500mg por vía intravenosa (5 a 10mg/kg en niños hasta 500mg) son igual de apropiados. La metilprednisolona produce menor retención de líquidos que la hidrocortisona y se prefiere para personas de edad avanzada y para aquellos que sería problemática la retención de líquidos.
- Antihistamínicos todo paciente con anafilaxis debe recibir un antagonista de los receptores 1 de la histamina, como **difenhidramina**, 25 a 50mg por vía intravenosa. Los antagonista h2 son eficaces en el estado de choque resistente a la epinefrina, líquidos intravenosos, esteroides y antagonistas H1, por lo que se recomienda que también se administre antagonista H2, como **ranitidina o cimetidina**. La cimetidina no debe utilizarse para pacientes de edad avanzada, que tiene múltiples enfermedades asociadas, personas con trastornos hepáticos o aquellos cuya anafilaxis se complique por el uso de bloqueadores  $\beta$  (se puede prolongar el estado de anafilaxis. Después de una dosis intravenosa de antihistamínicos y esteroides, se puede cambiar a vía oral.
- Si hay sibilancias se inicia el uso de broncodilatadores electivos como el salbutamol intermitente o continuo en nebulización. Para el broncoespasmo resistente al tratamiento con fármaco como los asmáticos, pueden añadirse otras medidas terapéuticas como el uso de anticolinérgicos y de sulfato de magnesio. Los (bromuro de ipratropio 250 a 500  $\mu$ g por dosis el sulfato de magnesio mejora la función pulmonar y reduce las hospitalizaciones. Es poco costoso y se



carece de los efectos secundarios cuando se administra en dosis única 2g por vía intravenosa en 20 a 30 min en adultos y de 25 a 50 mg/kg en niños. Los broncodilatadores y estimulantes deben utilizarse con precaución (en dosis más bajas y con velocidades más lentas).

Anafilaxia	
Manifestaciones clínicas	Tratamiento farmacológico
Urticaria, sensación de opresión torácica, disnea y mareos, insuficiencia respiratoria, colapso respiratorio.	<b>Epinefrina</b> es de 0.3 a 0.5mg (o.3 a 0.5 ml de epinefrina en dilución al 1:1000. <b>Epinefrina por goteo</b> 100µg (0.1mg) por vía intravenosa en dilución al 1:100 000. El paciente debe recibir 1000 a 2000 ml de solución salina isotónica.  <b>Metilprednisolona</b> , 80 a 125mg por vía intravenosa <b>Difenhidramina</b> , 25 a 50mg por vía intravenosa <b>Ranitidina o cimetidina.</b> Fármacos anticolinérgicos deben añadirse al salbutamol nebulizado 2g por vía intravenosa en 20 a 30 min.

Fig.16. Medicamentos recomendados según las manifestaciones clínicas.<sup>(18)(17)</sup>

### 3.1.3.5. Choque anafiláctico

Un choque es un síndrome derivado de un consumo insuficiente de oxígeno para las necesidades metabólicas celulares, bien por un déficit en su aporte por parte del sistema circulatorio o por una mala utilización celular, que de persistir, lleva a un fracaso multiorgánico y la muerte.

El choque es resultante de una grave insuficiencia circulatoria generalizada, particularmente en la microcirculación, desencadenada por alteración de los mecanismos presorreguladores. El denominador común de todos los choque es la isquemia tisular y, como consecuencia de ella, la conversión de metabolismo aerobio en anaerobio, la generación de ácido láctico y, por ende, acidosis metabólica.



El choque anafiláctico es el resultado de una reacción mediada por mecanismo inmunitarios hacia la sangre, estas sustancias ocasionan vasodilatación de las arteriolas y vénulas además de un incremento marcado de la permeabilidad capilar. Después de que la sangre comienza a estancarse en la periferia, hay una disminución precipitada de la presión arterial y el pulso se torna débil que es difícil detectarlo. La obstrucción de la vía respiratoria que pone en riesgo la vida puede presentarse como resultado angioedema laríngeo o espasmo bronquial. Con frecuencia el choque anafiláctico se desarrolla de modo súbito; puede ocurrir la muerte en minutos a menos que haya intervención médica adecuada. <sup>(9)(8)</sup>

El choque anafiláctico tiene una incidencia del 2% en comparación con todos los demás choques. <sup>(19)</sup>

Entre las causas más frecuentes de choque anafiláctico se encuentran las reacciones a medicamentos como penicilinas, a los alimentos, a piquetes de insectos. <sup>(9)</sup>

### 3.1.3.5.1 Tratamiento de choque anafiláctico

Los objetivos terapéuticos en las primeras 6 horas:

- Mantener la Presión arterial sistémica (PAS) por encima de 90mmHg la presión arterial media en una cifra igual o superior a 65mmHg si se dispone de un registro automático invasivo de la presión arterial, parámetro mucho más estable y menos influenciado por artefactos de medición.
- Presión venosa central (PVC) entre 8 y 12 cmH<sub>2</sub>O
- Mantener una diuresis superior a 1 ml/kg/h.
- Corregir la acidosis metabólica



- Conseguir una saturación venosa central (cava superior) igual o superior a 70% o una saturación venosa mixta igual o superior a 65%.
- Tratar en la medida de lo posible, la causa que originó la situación de choque (control de hemorragia, fribrinolisis, antibioterapia, adrenalina, etc.)

#### **3.1.3.5.1.1 Medidas generales**

- Colación del paciente en decúbito supino y con las piernas elevadas en caso de choque hipovolémico
- Canalización de las vías venosas periféricas. Esto permitirá un control de PVC y la administración más efectiva de fármacos vasopresores.
- Monitorización continua de la presión arterial, el ritmo y frecuencia cardíaca.
- Sondaje vesical, con medición de diuresis horaria.
- Medición de la PVC.

#### **3.1.3.5.1.2. Tratamiento reanimador**

\$

- Simultáneamente a las medidas generales se inicia el tratamiento de reanimación, encaminado a corregir el deterioro hemodinámico y conseguir los objetivos mencionados anteriormente.
- Soporte respiratorio
- A todos los pacientes con choque se les administra oxígeno a alto flujo, mediante una mascarilla.
- Si fracasa se procede con la intubación endotraqueal y a la ventilación mecánica invasiva.
- Infusión de líquidos.



- Inicialmente la reanimación se realiza con la administración de bolos de fluidos. Se administran soluciones cristaloides salinas en forma de cargas intravenosas de 500-1000ml en 15-30 min.

### 3.1.3.5.1.3. Tratamiento farmacológico

La **adrenalina** (ampollas con 1mg al 1/1000) es el fármaco de primera línea en el tratamiento de choque anafiláctico. Se administra en dosis de 0,4 ml (0,4mg por vía subcutánea). Si no existe mejoría, puede repetirse la dosis con intervalos de 20 min, hasta un máximo de 3 dosis.

En los casos muy graves debe utilizarse la vía intravenosa, administrando la misma dosis al 1/10000 para lo cual se diluye en 1 ampolla de este preparado comercial en 9 ml de suero fisiológico y se administran dosis de 4ml (0,4 mg), que pueden repetirse cada 10 min hasta un máximo de 3 dosis

Si no responde o lo hace de forma transitoria, administra adrenalina en perfusión intravenosa continua, para lo cual se diluyen 3 ampollas de fármacos en 250 ml de suero glucosado al 5% y se perfunde a un ritmo de 1-10µg/min, es decir a razón de 5-50µ.gotas/min (5-50µg/h) empezando por 1µg/min en incrementando en 1 µg/min cada 5 min hasta obtener la respuesta deseada.

Antihistamínicos

**Dexclorfeniramina** (ampollas con 5mg) antihistamínicos H<sub>1</sub> por vía intravenosa o intramuscular, asociada a antihistamínicos H<sub>2</sub>, como **ranitidina** ampollas de 50mg, en dosis de 50mg/8h por vía intravenosa.

## Corticoides

Los corticoides como la **metilprednisolona** (viales con 40,125 y 1000mg) se administra en dosis iniciales de 125mg de bolo intravenoso, para continuar posteriormente con 40mg/6h por vía intravenosa, en función de la respuesta clínica. Su acción aparece 6 horas después de su administración por lo cual no son fármacos de primera elección.<sup>(17)(25)(12)(19)</sup> Fig. 17.

Choque Anafiláctico	
Manifestaciones clínicas	Tratamiento farmacológico
Vasodilatación y permeabilidad. Estancamiento de la sangre en la periferia. Disminución de la presión.	<b>Dobutamina</b> solo por goteo IV continuo 2-20µg/kg/min. <b>Dopamina</b> 3-20 µg/kg/min( no se administra en el mismo catéter con soluciones alcalinas) <b>Norepinefrina</b> 2 a 12µg/min (4mg/250ml) <b>Noradrenalina</b> dosis inicial 2µg/min en goteo continuo. La velocidad se ajusta en incrementos d 1 a 2 µg/min cada 3 a 5 min. Dosis máxima 30µg/min La <b>adrenalina</b> ampollas con 1mg al 1/1000. <b>Fenilefrina</b> 100 a 200µg/min, establecida la presión dosis de 40 a 60µg/min. <b>Vasopresina</b> 0.01-0.04 unidades/min (200/unidades 250ml) <b>Dexclorfeniramina</b> ampollas con 5mg. <b>Ranitidina</b> ampollas de 50mg, en dosis de 50mg/8h por vía intravenosa. Los corticoides como la <b>metilprednisolona</b> viales con 40,125 y 1000mg.

Fig. 17. Medicamentos recomendados según las manifestaciones clínicas.<sup>(18)(17)</sup>



#### **4. Reacciones de hipersensibilidad tipo I en el consultorio dental como emergencia médico odontológica**

La odontología es una especialidad quirúrgica e invasiva que se asocia con la presencia de ansiedad, temor y angustia en el paciente. La combinación de todos estos factores puede precipitar una situación de estrés que pudiese propiciar situaciones de urgencias médicas como síncope, reacción alérgica, angina de pecho, hipotensión, ataque de asma, hiperventilación, convulsiones, hipoglucemia, obstrucción de vías aéreas, entre otras.<sup>(20)</sup>

Urgencia: es la aparición fortuita de un problema de etiología diversa y de gravedad variable, que genera la conciencia de una necesidad inminente de atención por parte del sujeto o de sus allegados. OMS

Emergencia: es toda situación urgente en la que está en peligro la vida de la persona o la función de algún órgano.

El odontólogo debe estar preparado para afrontar las emergencias que puedan presentarse en la consulta dental, como lo son las reacciones de hipersensibilidad tipo I; que pueden manifestarse, desde una leve urticaria hasta las que comprometan la vida del paciente, como, el angioedema, anafilaxia y el choque anafiláctico.

El correcto diagnóstico y el manejo primario son esenciales para mejorar el pronóstico; si bien es cierto que algunos procedimientos para éstas entidades patológicas se reservan para el ambiente hospitalario e incluso a unidades de cuidados intensivos, la identificación de los primeros auxilios y la remisión a tiempo pueden hacer la diferencia.<sup>(12)</sup>

Existen recursos a disposición de los profesionales que minimizan el riesgo de que se produzcan situaciones que amenazan la vida, por ejemplo; la



evaluación física previa al tratamiento, que consta de un interrogatorio e historia clínica, la exploración física y un cuestionario oral. <sup>(27)</sup>

Se ha estimado que mediante las técnicas de disminución de estrés se puede evitar el 90% de todas urgencias vitales (10% de las muertes no accidentales se catalogan como muertes súbitas o inesperadas). <sup>(18)</sup>

Aunque en la consulta dental se pueden ver todo tipo de emergencias, algunas son más frecuentes que otras. Se trata de las situaciones que se desencadenan por estrés que puede provocar un síndrome vasopresor e hiperventilación y este puede evolucionar a una reacción que pueda comprometer la vida, como una crisis asmática.

En la consulta odontológica existen varios factores que pueden desencadenar una reacción de hipersensibilidad tipo I, como los fármaco (antibióticos  $\beta$ -lactámicos, sulfas, anestésicos y AINES) y materiales como el látex. En estudios realizados en países como Francia, Austria, Nueva Zelanda, Alemania, Reino Unido y Estados Unidos la principal causa de reacciones de hipersensibilidad tipo I es el uso de sedantes (relajantes musculares) como técnica anestésica, en segundo lugar el látex y posteriormente el uso de fármacos. En México no se utilizan los sedantes como técnica de anestesia, por lo cual no es una causa de reacciones de hipersensibilidad tipo I en las consultas odontológicas en nuestro país, pero la utilización del látex y los fármacos dentro del consultorio es muy común por lo cual es importante saber cómo reaccionar ante una emergencia ocasionada por estos dos agentes. <sup>(28)</sup>

#### **4.1. Prevención de las emergencias medicas**

El aspecto más importante ante una situación de emergencia médica, es la prevención de su aparición. La prevención se puede lograr con una historia



clínica minuciosa, un detallado examen físico para detectar cualquier condición <sup>(20)</sup>

Con la información obtenida se debe determinar el estado físico y psicológico del paciente y por tanto establecer una clasificación de factor de riesgo para el paciente, si es necesario una interconsulta médica y valorar si son necesarias modificaciones en el plan de tratamiento dental para el paciente.<sup>(18)</sup>

En el cuestionario de la historia clínica siempre debe haber preguntas sobre antecedentes alérgicos o de hipersensibilidad, “¿cómo ha respondido antes los fármacos anteriormente utilizados en otras consultas odontológicas?”, en el caso de que el paciente anteriormente ya haya presentado urticaria, asma angioedema o anafilaxia, son necesarias las indagaciones puntuales sobre el alérgeno para evitar su uso y el de sustancias químicamente similares. Una vez complementada, el odontólogo deberá profundizar más en los datos positivos, poniendo especial énfasis en el tiempo de inicio del padecimiento, evolución del mismo, control médico, medicación actual y fecha de la última valoración por su médico.

La simple visualización del paciente al momento de entrar al consultorio dental brinda información muy valiosa para detectar la posibilidad de una urgencia médica, como la obesidad, marcha claudicante, temblor generalizado, disnea, ictericia, exoftalmos, orientan a enfermedades que el paciente tiene como antecedente o como la manifestación de una enfermedad.

Es importante hacer un registro de los signos vitales y su correlación clínica, es fundamental tener dichas mediciones cuando el paciente llega al consultorio y durante el procedimiento quirúrgico.

En nuestro país no se cuentan con datos estadísticos de las emergencias con mayor recurrencia en el consultorio dental, por tanto se ocupara como





referencia el estudio que realizó Malamed en Estados Unidos y Canadá. Fig. 18.

Síncope	50.32%
Reacción alérgica moderada	8.43%
Angina de pecho	8.33%
Hipotensión postural	8.08%
Convulsiones	5.21%
Ataque de asma	4.54%
Hiperventilación	4.33%
Reacción a epinefrina	2.98%
Hipoglicemia	2.0
Paro cardiaco	1.8%
Choque anafiláctico	0.99%
Infarto agudo del miocardio	0.95%
Sobredosis de anestésico local	0.66%
Edema pulmonar agudo	0.46%
Coma diabético	0.35%
Accidente cerebro vascular	0.22%
Insuficiencia suprarrenal	0.08%
Tormenta tiroidea	0.01%

Fig. 18. Tabla de emergencias ocurridas en la consulta dental. <sup>(18)</sup>

La anafilaxia tiene prevalencia variable según los hábitos de la región y población estudiada. En Dinamarca y Sorensen reportaron 3.2 casos de anafilaxia por cada 100,000 habitantes al año. En Estados Unidos se reportó la incidencia de 7.6 casos por cada 100,000 habitantes al año, inducida por alimentos en 30 al 50% de los cuadros. México no tiene estadísticas publicadas. El 0.99% de los ataques de anafilaxia pueden ocurrir en el consultorio dental. <sup>(29)(18)</sup>



#### 4.1.1. Preparación del odontólogo y su equipo de trabajo ante una emergencia médica.

A pesar de que se haya realizado un historia clínica y una exploración física adecuada y se optara por todas la medidas para la reducción de las emergencias medico dentales, a veces suelen manifestarse. <sup>(12)</sup>

Uno de los aspectos más importantes en la atención de situaciones de urgencia médica en la práctica odontológica consiste en el trabajo en equipo y en la existencia de un líder, responsable de dirigir al grupo que participa en la atención de un paciente en estado crítico. Es importante que no solo el odontólogo esté preparado sino también el personal auxiliar para ejecutar las maniobras de urgencias médicas y realizarlas en el momento oportuno.

La primera función del personal auxiliar y, una de las más importantes en la atención de urgencias médicas, es mantener el botiquín de urgencias actualizado. <sup>(27)</sup> Fig. 19.

	Implementos
1	Tarjeta con números telefónicos de urgencias
2	3 jeringas hipodérmicas
3	1 equipo de venoclisis
4	3 punzocat No. 23
5	1 juego de cánulas de Guedel No. 3,4,5
6	Torunda impregnadas en alcohol
7	Ligadura para torniquete
8	Mascarilla o puntas nasales para administración del oxígeno.
9	Bolsa-valvula-mascarilla (bolsa de ambul)
10	Cánula de aspiración
11	Estetoscopio y baumanómetro
12	Bolsa de papel
13	Ampolletas de agua bidestilada



14	1 caja de tabletas sublinguales de dinitrato de isosorbide de 5mg
15	2 ampolletas de matamizol
16	2 frascos de hidrocortisona de 1000mg
17	2 ampolletas de clorhidrato de cloropiramina
18	2 ampolletas de diazepam 10mg
19	Solución glucosilada
20	3 ampolletas de adrenalina 1 x 1000
21	2 sobre de sales de amonio aromático
22	1, lata de jugo, sobres de azúcar,
23	Solución glucosada al 5%

Fig. 19. Listado de instrumenta mínimo necesario que debe contener el botiquín de emergencias.<sup>(27)</sup>

#### 4.1.1. Técnica de reanimación cardiopulmonar básica

La reanimación cardiopulmonar básica es la serie de acciones iniciales de mantenimiento de la vía en caso de paro cardiaco repentino, en tanto se obtiene la reanimación cardiopulmonar avanzada en una institución hospitalaria con tecnología apropiada y personal adiestrado para ello. (27)

El odontólogo responsable del tratamiento y su personal deben estar calificados para poder realizar la técnica de reanimación pulmonar básica, por lo cual se recomienda que se tomen cursos para aprender la técnica. En México existen instituciones que ofrecen cursos de RCP a un costo accesible, como lo es la Facultad de odontología y la cruz roja.

El RCP incluye un combinación de 30 compresiones externas de tórax y dos maniobras de respiración boca a boca o cualquier otra técnica de respiración artificial, para oxigenar la sangre y hacer que llegue al cerebro y otros



órganos, hasta lograr la recuperación del paciente por si solo o hasta que el tratamiento avanzado restaure automáticamente el corazón y pulmones.

Algunos segundos después de que la persona pierde el conocimiento y el corazón se detiene, se puede evitar el daño neurológico irreversible si se inicia de inmediato el RCP (antes de 4 min).

Las tres maniobras de rescate que se les llamaba ABC, ahora CAB.

- 1- Dar 30 compresiones torácicas (C) tiene como objetivo sustituir la función cardiaca. En el adulto las compresiones deben alcanzar una profundidad de 5 cm, permitiendo que el tórax se expanda en cada nueva compresión. Se deben alternar con 2 respiraciones.
- 2- Abrir la vía aérea (A) la causa más común de obstrucción de las vías aéreas es la lengua, la vía aérea se puede abrir inclinando la cabeza del sujeto hacia atrás, con la maniobra frente-mentón.
- 3- Dar dos respiraciones boca a boca (B) es la manera rápida y eficaz de llenar de oxígeno los pulmones de la persona, el aire que exhala es suficiente para cubrir las necesidades del oxígeno de una persona con paro. Fig.20.

Las maniobras se siguen hasta obtener el estado de conciencia del paciente o hasta la llegada de los servicios especializados

Por lo cual es importante que el odontólogo sea capaz de identificar una reacción anafiláctica, tratarla en forma apropiada y dar recomendaciones para eventos futuros.

En la profesión odontológica se prescriben y administran muchos fármacos que pueden producir alergia y aunque no sea la reacción adversa más frecuente, está implicada en las reacciones más graves,

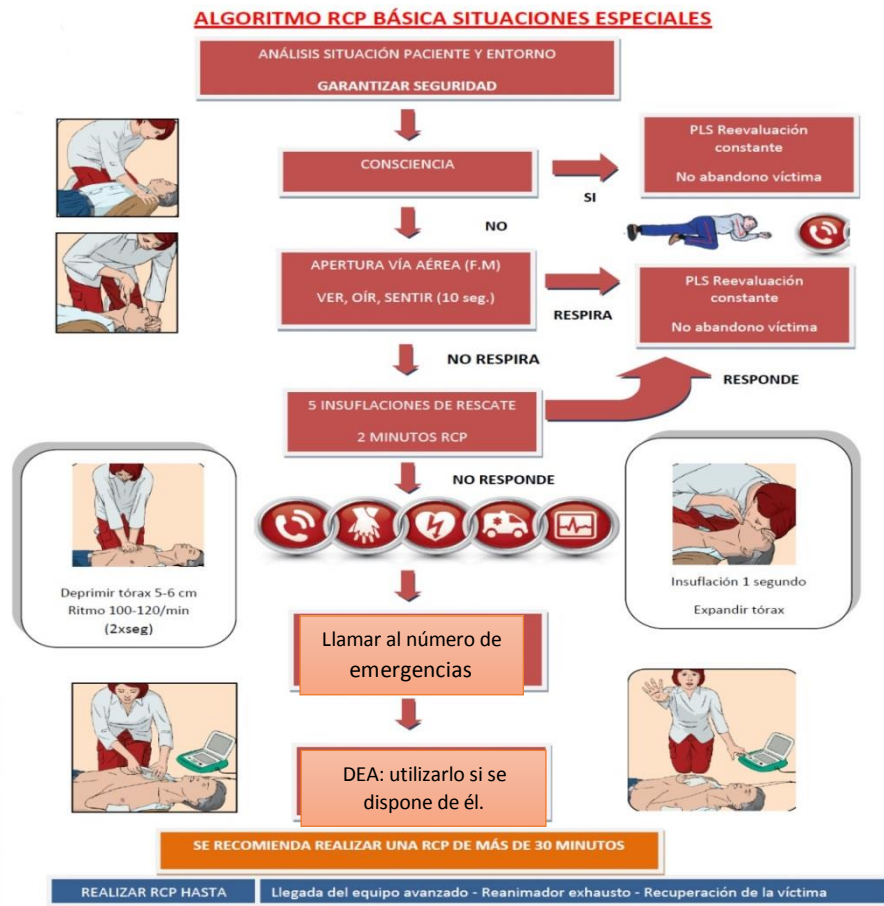


Fig. 20. Cuadro ilustrado de las acciones que se deben tomar para poder comenzar un RCP. <sup>(30)</sup>

La desfibrilación temprana es un componente fundamental en el tratamiento de un paro cardíaco súbito, y un desfibrilador externo automático (DEA), satisface las necesidades de todos los diversos rescatistas no profesionales, socorristas y profesionales de hospitales. Cuando se produce un paro cardíaco, los datos indican que solo la mitad de las víctimas requerirá una descarga, pero todas ellas necesitarán reanimación cardiopulmonar (RCP) de gran calidad.



## Conclusiones

Una emergencia médica puede presentarse en cualquier momento independientemente de que se haya realizado una buena historia clínica y se tomarán todas las precauciones necesarias para que no ocurra, por tal motivo el odontólogo debe estar preparado, intelectualmente para poder diagnosticar una emergencia y poder dar el tratamiento adecuado. Acudir a cursos para poder administrar los fármacos y dar RCP adecuadamente y con la mayor destreza posible, ya que pueden ocurrir situaciones donde se ponga en riesgo la vida del paciente. Tener en su consultorio el instrumental, materiales y los fármacos necesarios es indispensable, estos debe contar con las características adecuadas, como en el caso de los fármacos que estén en un lugar fresco y que no se encuentren en estado de caducidad.

En el consultorio se debe de contar con un botiquín de primeros auxilios, este tiene que estar en un lugar de fácil acceso para todo el personal trabajador. Hay reacciones de hipersensibilidad tipo I que se tratan específicamente a nivel hospitalario, pero no por tal razón significa que no puedan ocurrir en el consultorio, por lo que se debe de estar preparado para estas situaciones y la mejor manera es hacerse de un equipo auxiliar de emergencias más completo, como lo es un carro rojo y que todo el personal auxiliar en la consulta se encuentre capacitado.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I no son las más frecuente en la consulta odontológica, más sin embargo en la actualidad mucha gente padece de alergias a la gran cantidad de material utilizados en la consulta, y éstas pueden evolucionar de manera abrupta, por lo que es importante saber actuar de la mejor forma ante situaciones donde se comprometa la vida de un paciente y no perder la calma, no se le puede temer a lo que se conoce.



## Referencias bibliográficas

1. Roitt IM, Delves PJ. Inmunología: fundamentos. In: Panamericana M, editor. 11a ed. Buenos Aires; 2008. p. 367.
2. Mendez de Inocencio J, Huerta López José G, Luna Y, Carreiro Pérez C. Historia de la alergia [Internet]. p. 1–5. Available from: <https://es.scribd.com/document/73108832/Parte-I-Historia-de-La-Alergia>
3. Ring J. Historia de la Anafilaxia. Available from: [https://docs.google.com/document/d/1tuE6DF6nAnEGjpumC7HTIhH70v-6uhzX8IPsbel\\_1s8/edit](https://docs.google.com/document/d/1tuE6DF6nAnEGjpumC7HTIhH70v-6uhzX8IPsbel_1s8/edit)
4. Hall J, Guyton A. Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica. 2011th ed. Elsevier, editor. España; 2011. 433-439 p.
5. Tortora J, Derrickson B. Principios de Anatomía y fisiología. 13th ed. Panamericana M, editor. España; 2013. 875-906 p.
6. Barrett EK. Ganong Fisiología médica. 24th ed. McGraw-Hill, editor. 2013. 67-81 p.
7. Abbas abul K, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 7th ed. Elsever, editor. España; 1012. 15-30, 55-60, 89-95, 243-257. p.
8. Kumar V, Abbas AK, Jon AC. Robbins & Cotran: Patología estructural y funcional. 9th ed. Elsever, editor. España; 2016. 93-89, 201-209 p.
9. Porth CM. Fundamentos de fisiopatología. 3rd ed. Lippincott, editor. 2011. 345-349 p.
10. Kierszenbaun AL. Histología y biología celular. 3rd ed. Elsevier, editor. España; 2012. 172-173 p.



11. Grossman S, Porth, Carol M. Fisiopatología: alteraciones de la salud. Conceptos básicos. 9th ed. Lippincott, editor. España; 2014. 307-319, 341-355 p.
12. Malagón OM, Malagon G. Urgencias Odontológicas. 4th ed. Panamerican M, editor. 2013. 6,281.
13. Rubin R, Strayer DS, Rubin E. Patología fundamentos clínicos. 6°. Lippincott, editor. España; 2012. 128-129 p.
14. Murphy K, Traver P, Walport M. Inmunobiología de Janeway. 9th ed. McGraw-Hill, editor. México; 2009. 555-578 p.
15. Ferreras P, Donarus A von. Medicina Interna vol.II. 17°. Elsevier, editor. Barcelona, España; 2012. 2504-2510 p.
16. Romero GJ, Pereira Q, Atilio R, Cantero G. Reacciones de Hipersensibilidad. Posgrado la Via Cátedra Medicina. 2007;167:11–6.
17. Tintinalli JE. Medicina de urgencias. 7th ed. McGraw-Hill, editor. China; 2013. 177-182 p.
18. Malamed S. Urgencias médicas en la consulta odontológica. 4th ed. Mosby/Doyma, editor. España; 1994.
19. Jimenez L, Montero LJ. Medicina de urgencias y emergencias. 5°. Elsevier, editor. Barcelona, España; 2015. 134-135, 249-252, 507-509 p.
20. Pedro G, Rivera G, Martinez H. Importancia actual de las emergencias médicas en el consultorio dental. ADM. 1012;5:208–13.
21. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I. Velazquez. Farmacología básica y clínica. 18th ed. Panamerica, editor. Bueno Aires; 2008. 487-500-742 p.
22. Eseverri J. Urticaria. :79–87. Available from:





<https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/urticaria.pdf>

23. Fernández P, Polo M. Protocolo de urgencias. urticaria, angioedema, anafilaxia. Soc Pediatr Astur. 2006;46:12–8.
24. Dias de Andrade E. Terapéutica medicamentosa en odontología. 2°. Medicas A, editor. México; 2006. 150-151 p.
25. Narro J, Serrano O, López J. Diagnóstico y tratamiento en la práctica médica. 3°. Moderno M, editor. México; 2008. 285-289 p.
26. Seigenthaler W, Aeschilman A. Diagnóstico diferencial de medicina Interna. De los síntomas al diagnóstico. 1st ed. Moderno M, editor. 2009. 506-507 p.
27. Castellanos L, Díaz LM, Lee EA. Medicina en odontología. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas. 3°. Moderno M, editor. México; 2015. 576-578, 606-608 p.
28. Lieberman P, Memphis T. Anaphylactic reactions during surgical and medical procedures. elseiver. 2002;110(2):64–9.
29. Mendoza Magaña B, Rosas Vargas M, Guillén Escalón J, Moncada Alcon A, Del Río Navarro B, Sierna JJJL. Anafilaxia y choque anafiláctico. Rev Alerg México. 2007;54(2):34–40.
30. Anonimo. RCP [Internet]. Available from: [https://www.google.com.mx/search?q=RCP&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjD8PHr0enPAhUJdyYKHVqTAmUQ\\_AUICCGb&biw=1024&bih=622#imgrc=Nvr0a9KP8Fri5M%3A](https://www.google.com.mx/search?q=RCP&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjD8PHr0enPAhUJdyYKHVqTAmUQ_AUICCGb&biw=1024&bih=622#imgrc=Nvr0a9KP8Fri5M%3A)