



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EFFECTIVIDAD DEL USO DE MEDICAMENTOS
ESTEROIDEOS Y ADRENALINA EN CHOQUE
ANAFILÁCTICO EN EL CONSULTORIO DENTAL.

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:

ANAID NÚÑEZ ARAUJO

TUTOR: Mtro. GABRIEL PIÑERA FLORES



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mi mamá Osbelia y a mi papá Carlos por darme todo lo que he necesitado para llegar a este punto de mi vida, por cuidarme desde que era pequeña y enseñarme a ser una persona de bien, trabajadora y responsable, por exigirme para llegar a ser una mejor persona. Por todo el amor que me han dado, espero llenarlos de orgullo, los amo.

A mi hermana Karlita por ser mi compañera desde siempre, escucharme y darme animo cuando más lo necesito y ser siempre sincera conmigo.

A Francisco porque a pesar de la distancia estuviste cerca, por darme esperanza en los momentos que no sabía qué hacer, por siempre creer en mí y estar en las buenas y las malas.

A mi abuelita Mary por darme un espacio en su casa, su cariño, su tiempo, su confianza y su apoyo.

A Erick por no abandonarme cuando más lo necesite.

A mis amigos de la Banda 52 porque sin importar lo años y los diferentes caminos que hemos tomado sé que cuento con ustedes.

A mis primeros amigos universitarios Frida, Gladys, Karen, Nadia y Rafa porque con ustedes inicie esta aventura, juntos compartimos éxitos, fracasos, tanto académicos como personales. Sé que estarán para mí siempre que los necesite porque se convirtieron en mi familia.

A Marianita por ser mi amiga incondicional.

A Juana porque la periférica y las horas en la biblioteca no hubieran sido lo mismo sin ti.

A Yocelyn por estar conmigo hasta el final compartiendo momentos de estrés y ayudándome a salir adelante aunque las cosas no salieran de acuerdo a nuestros planes.

A la familia Santamaria Gómez por quererme tanto y brindarme su apoyo.

Al coordinador del seminario de emergencias el Dr. Ramón Rodríguez por dar buenas explicaciones en sus clases y ayudarme a entender temas que pensaba que eran muy complicados de una manera sencilla y clara.

A mi tutor el Dr. Gabriel Piñera por su paciencia y por ayudarme a realizar este trabajo.

A la UNAM por formarme académicamente, por ser mí segunda casa, donde conocí a personas que son muy importantes en mi vida y viví experiencias inolvidables.

Al Dr. Jacobo Rivera por darme la oportunidad de adentrarme en un área de la odontología que me maravilla.

A la maestra Elda por enseñarme que para lograr nuestros objetivos hay que trabajar duro y nunca rendirse.

Al Dr Eulalio Reyes y a la Dra. Rosa Reyes por ayudarme a decidirme por esta profesión.

A todos los que me ayudaron a lo largo de mi carrera mi familia, vecinos, amigos que me apoyaron con su tiempo, al ser mis pacientes, con palabras de ánimo

GRACIAS.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS.....	8
CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	9
1.1 Descubrimiento de la anafilaxia y de las reacciones de hipersensibilidad.	9
1.2 Descubrimiento de la adrenalina y la noradrenalina.	11
1.3 Historia de los medicamentos esteroideos.	14
CAPÍTULO 2. MEDICAMENTOS ESTEROIDEOS.	16
2.1 Clasificación.....	16
2.1.1 Mineralocorticoides.....	16
2.1.1.1 Aldosterona.	17
2.1.2 Glucocorticoides.....	18
CAPÍTULO 3. ADRENALINA Y NORADRENALINA.	31
3.1 Adrenalina.	31
3.1.1 Farmacocinética.	31
3.1.2 Farmacodinamia.....	32
3.1.3 Reacciones adversas.	33
3.1.4 Contraindicaciones.	33
3.1.5 Posología.	34
3.2 Noradrenalina.....	35

3.2.1 Farmacocinética.....	35
3.2.2 Farmacodinamia.....	35
3.2.3 Reacciones adversas.....	36
3.2.4 Contraindicaciones.....	36
3.2.5 Posología.....	36
CAPÍTULO 4. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD.....	37
4.1 Tipos de hipersensibilidad.....	37
4.1.1 Hipersensibilidad tipo I.....	37
4.1.2 Hipersensibilidad tipo II.....	39
4.1.3 Hipersensibilidad tipo III.....	40
4.1.4 Hipersensibilidad tipo IV.....	41
4.2 Anafilaxia.....	42
4.3 Mecanismos, manifestaciones típicas y tiempo de reacción de los tipos de hipersensibilidad.....	43
4.4 Tratamiento de las manifestaciones típicas de los tipos de hipersensibilidad.....	44
CAPÍTULO 5. ESTADO DE CHOQUE.....	45
5.1 Definición.....	45
5.2 Clasificación.....	45
5.2.1 Choque hipovolémico.....	46
5.2.2 Choque cardiogénico.....	48
5.2.3 Choque obstructivo.....	49

5.2.4 Choque distributivo.....	50
CAPÍTULO 6 CHOQUE ANAFILACTICO.....	54
6.1 Fisiopatología.	54
6.2 Células involucradas.....	55
6.2.1 Mastocitos y basófilos.	55
6.2.2 Células TH ₂	55
6.3 Mediadores.....	56
6.3.1 Mediadores primarios.....	56
6.3.2 Mediadores secundarios.	57
6.5 Comparación entre anafilaxia y choque anafiláctico.....	58
6.6 Diagnóstico.	58
6.6.1 Diagnóstico diferencial.	59
6.7 Complicaciones.	60
6.8 Protocolo de tratamiento en el consultorio dental.....	61
6.9 Efectividad de los medicamentos esteroideos y la adrenalina.....	66
CONCLUSIONES.	68
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y ELECTRÓNICAS.....	69

INTRODUCCIÓN

Dentro de las urgencias que se pueden presentar en el consultorio dental se encuentra el choque anafiláctico el cual es un padecimiento súbito que si no se trata de manera rápida y adecuada ocasiona la muerte del paciente.

En el siguiente trabajo se pretende determinar si la adrenalina o los medicamentos esteroideos son más efectivos en el tratamiento del choque anafiláctico y porque, para entender esto debemos conocer la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos esteroideos y la adrenalina los cuales son los medicamentos más utilizados para el tratamiento de este padecimiento.

Posteriormente es importante conocer los tipos de reacciones de hipersensibilidad dado que el choque anafiláctico es la manifestación de varias de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I de las cuales es responsable la Ig E.

Se debe conocer también la fisiopatología del padecimiento a tratar, así como los cambios que producen en el organismo las sustancias que se liberan como la histamina, la prostaglandina y el factor activador de plaquetas y conocer cuáles son las complicaciones que se pueden presentar como el angioedema, el edema glótico y posteriormente la muerte.

Se menciona también un protocolo de tratamiento para este padecimiento el cual instruye la manera de actuar del cirujano dentista en caso de que se presente esta situación en su consultorio.

El choque anafiláctico no es un padecimiento que se presente con frecuencia, sin embargo se debe tener conocimiento de el ya que pone en peligro la vida de nuestro paciente, se deben tener los medicamentos necesarios para su tratamiento en el consultorio porque en caso de presentarse son necesarios para mantener al paciente estable mientras llegan los servicios de emergencia.

OBJETIVOS.

Mencionar la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos esteroideos y la adrenalina.

Identificar los diferentes tipos de reacciones de hipersensibilidad.

Definir el estado de choque y conocer su clasificación.

Establecer la diferencia entre anafilaxia y choque anafiláctico.

Explicar la fisiopatología del choque anafiláctico así como las células y mediadores que están involucrados.

Establecer un protocolo para el tratamiento del choque anafiláctico en el consultorio dental.

Comparar la efectividad de la adrenalina con los medicamentos esteroideos en el tratamiento del choque anafiláctico.

CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

1.1 Descubrimiento de la anafilaxia y de las reacciones de hipersensibilidad.

En el año de 1901 el fisiólogo Charles Robert Richet y el zoólogo Paul Portier, fueron invitados por el Príncipe Alberto I (figura 1) para realizar una investigación en el Atlántico acerca de la tolerancia al veneno de la medusa *PhysaliaPhysalis* con el fin de desarrollar una “vacuna” para buzos y nadadores en caso de que la medusa los inoculara con su veneno. Continuaron su investigación en París sustituyendo a la *PhysaliaPhysalis* por anémona *sulcata* (ortiga de mar), abundante en el mar mediterráneo, se extrajo veneno de esta y se inoculo a perros de experimentación.

Richet y Portier sabían que si se inoculaban dosis pequeñas de los gérmenes que causaban infecciones a un sujeto este generaba una resistencia a dicha infección, a lo cual se le llama profilaxis, en base a esto pretendían desarrollar un antisuero protector contra el veneno de la anemona *sulcata*.

Se aplicaron dosis crecientes del veneno en dosis no mortales a perros para conferirles protección o phylaxis.¹



fig. 1 Charles Richet, el Príncipe Alberto I, Paul Portier y un asistente.

En su trabajo reportaron que uno de los perros manifestó urticaria, somnolencia y descenso en la temperatura en su primera inoculación, al inyectarle por segunda vez la misma dosis presentó vómito, diarrea sanguinolenta, síncope, asfixia y posteriormente la muerte. Al repetirse la reacción con otros perros comprobaron que estaban teniendo la reacción contraria a la esperada, phylaxis, por lo que la llamó anafilaxia.²

Richet continuo las investigaciones sobre la anafilaxia y describió la patogenia, clasifico las reacciones sufridas por los perros según su severidad en cuatro grados y menciona por primera vez el “choque anafiláctico” siendo la tercera forma de reaccionar. En 1911 publico sus investigaciones bajo el nombre de “anaphilaxie” y gracias este trabajo se le otorgó el premio Nobel en 1913.¹

En 1906 el pediatra Clemens Von Pirquet menciona por primera vez en la literatura el termino alergia al notar que la respuesta a algunos antígenos había dado lugar a daño del huésped.² En su publicación “Enfermedad del suero” menciona también los términos alérgico y alérgenos.¹

En 1963 Philip Gell y Robin Coombs, inmunólogos, propusieron un modelo de clasificación de las diferentes reacciones de hipersensibilidad. (fig. 2)²

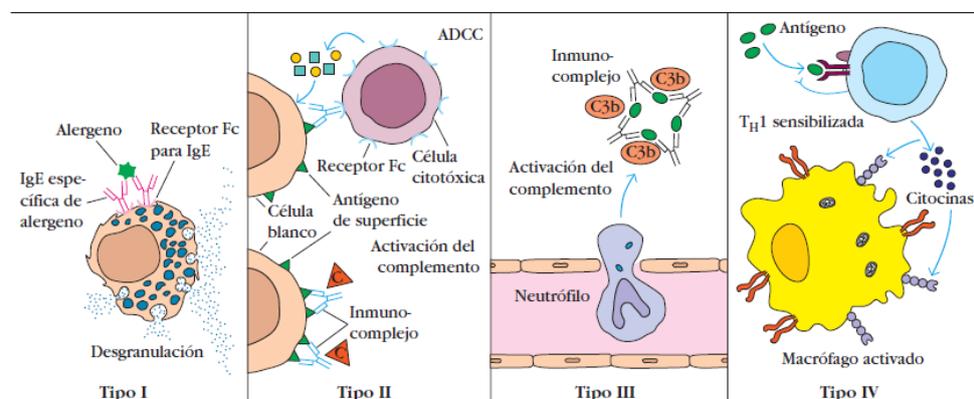


fig. 2 Clasificación de Gell y Coombs de reacciones de hipersensibilidad.

1.2 Descubrimiento de la adrenalina y la noradrenalina.

En 1886 William Bates, médico oftalmólogo norteamericano, publicó el hallazgo de una sustancia producida por la glándula suprarrenal³.

En 1894, George Oliver y Edward Schäfer, en el laboratorio de fisiología del College of London, prepararon extractos fluidos de glándulas adrenales pulverizadas usando sencillos disolventes, agua, alcohol o glicerol. Cuando estos extractos se administraban a diversos animales de laboratorio, ocasionaban poderosos efectos sobre los vasos sanguíneos, el corazón y el músculo esquelético.⁴

Diversos grupos de investigación indagaron la naturaleza química de la misteriosa sustancia. Tras varios intentos fallidos, Sigmund Fränkel, en Viena, dedujo acertadamente que la sustancia en cuestión respondía a los ensayos analíticos de la función amina y la estructura catecol.⁵

Otto von Fürth, en la Universidad de Estrasburgo, preparó un quelato de esta sustancia con hierro, a la que denominó suprarrenina, y que se mostró suficientemente estable para que FarbwerkeHöchst la comercializase como preparado hemostático tópico.⁶

Fue hasta 1895 que el fisiólogo polaco NapoleonCybulski aisló el factor activo del tejido suprarrenal el cual llamó *nadnerczyna*⁷; ese factor fue denominado como adrenalina en 1898 por el químico y farmacólogo estadounidense John Abel quien describió esta hormona por primera vez después de 10 años de estudio.⁸

JokishiTakamine en 1900 aisló y cristalizó de forma pura el compuesto del cual en 1901 patentó el procedimiento de síntesis y registró la con el nombre de Adrenalina. Su patente se adelantó a la presentada por Thomas Aldrich, quien en 1899 había logrado independientemente la síntesis de Epinefrina.⁶

En el año 1903 dos grupos de investigación abordaron la dilucidación de la estructura química de la adrenalina. Fueron éstos los dirigidos por Friedrich Stolz, de FarbwerkeHöchst, y Henry Dakin, de la Universidad británica deLeeds. Ambos prepararon la cetona de la adrenalina, Adrenalona, que llegó a comercializarse en Alemania como hemostático y descongestionante nasal.

Tres años más tarde, en 1906, se resolvió la estructura química de laAdrenalina, iniciándose ese mismo año su producción industrial.⁶

Al principio el uso más importante de la adrenalina (isómero levorrotatorio) era el tratamiento del asma, en sustitución a la atropina. Tras diversos estudios, la adrenalina se convirtió en el tratamiento electivo de las crisis asmáticas. Muy poco tiempo después, su uso se extendió al tratamiento crónico del asma (no solo las crisis asmáticas), así como la rinitis (o «fiebre del heno», como entonces solía denominarse).⁹

Además la adrenalina recuperó el uso de los primeros extractos, como hemostático, tanto en cirugía como en las hemorragias post-parto; formulándose incluso en supositorios para el tratamiento de las hemorroides. (Fig.3)¹¹

Su empleo, vía intravenosa, en el tratamiento del paro cardíaco, si bien fue muy común durante muchos años, es ahora controvertido, debido a vasoconstricción periférica asociada a una brusca caída de la presión arterial.¹⁰



Fig.3 Fotografía de la solución de adrenalina en la edición de 1924 del libro. "*Therapeutic Notes*"¹¹

Friedrich Soltz y Henry Dakin sintetizaron también la Noradrenalina. Pronto se descubrió que ésta, y no la Adrenalina, era el principal neurotransmisor de las vías nerviosas del sistema simpático¹²

En 1947, en el Instituto Karolinska, el neurofisiólogo Ulf Von Euler (fig. 4) descubrió el neurotransmisor noradrenalina y mostró que esta se forma y almacena en vesículas que se envían entre las neuronas vía sinápsis.

La relación entre la noradrenalina y el sistema nervioso simpático la descubrió midiendo su presencia en diferentes órganos del cuerpo. Durante años, estudió el mecanismo de almacenamiento y liberación de la noradrenalina. Así, observó la liberación de esta sustancia en diferentes órganos cuando un sujeto era sometido a diversas condiciones inducidas, emocionales o de estrés.¹³

El laboratorio Sterling Winthrop comercializó el isómero levorrotatorio de la Noradrenalina como tratamiento alternativo a la adrenalina para la reversión del choque séptico.¹²

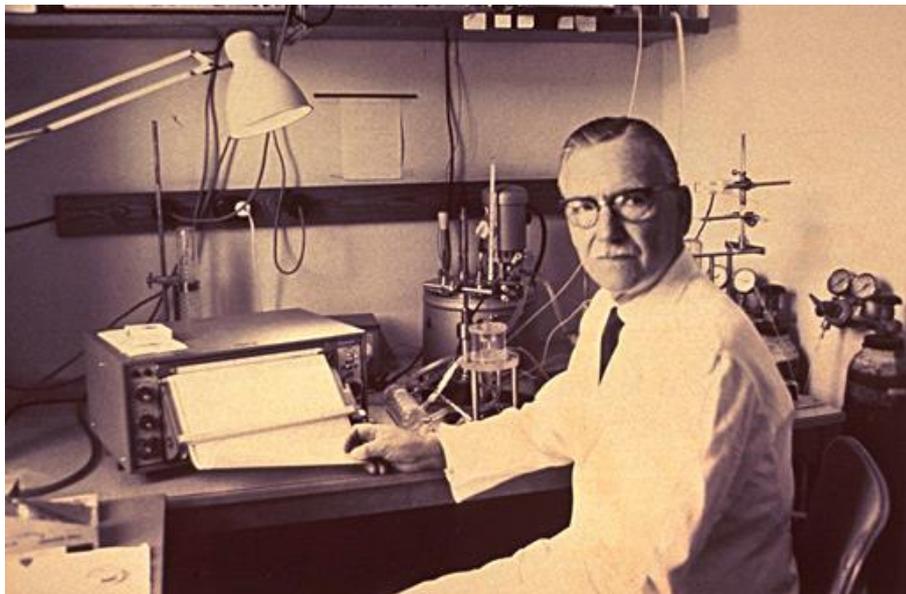


fig. 4 Ulf Von Euler en el Instituto Karolinska, 1971.

1.3 Historia de los medicamentos esteroideos.

El estudio de los medicamentos esteroideos se remonta al descubrimiento de las glándulas suprarrenales por Bartolomeo Eustachio en 1564 en su libro *Opuscula anatómica*.

En 1855 Thomas Addison es el primero en demostrar la importancia de las glándulas suprarrenales, en su honor se nombró enfermedad de Addison a la insuficiencia suprarrenal.¹⁴

También describió por primera vez algunos casos de insuficiencia suprarrenal en pacientes que presentaban: “un estado general de languidez y debilidad, desfallecimiento en la acción del corazón, irritabilidad en el estómago y un cambio peculiar en la piel” y que evolucionaban indefectiblemente a la muerte. Las autopsias de los pacientes confirmaron alteraciones de las glándulas suprarrenales e hicieron sospechar a Addison la existencia de una sustancia que dependía de estas glándulas, la cual, al producirse en poca cantidad, causaba la sintomatología clínica.¹⁵

En 1934 Edward Calvin Kendall y sus colaboradores, lograron a partir de los extractos de suprarrenales de buey, un compuesto al que denominaron cortina ya que estaba formado de alrededor de 30 compuestos que formaban cristales, sin embargo aún no podían determinar la ausencia de cuál de estos ocasionaba la enfermedad de Addison. El trabajo de Kendall y sus colaboradores inició en 1916 con el descubrimiento de la tiroxina seguida de la dehidrocorticoesterona y la corticoesterona entre 1935-1936.¹⁴

Para 1937, la industria farmacéutica había logrado producir una cortisona semisintética a partir del ácido desoxicólico procedente del macerado de vesícula biliar de ganado y ovejas en su laboratorio, pero aún el precio de producción permanecía elevado: a razón de 1.000 dólares el gramo de acetato de desoxicortisona, lo cual impedía su comercialización masiva, sin contar con que era relativamente ineficaz.¹⁵

En los subsecuentes cinco años fue aislado el núcleo de la cortisona y se encontró una fuente externa (ñame mexicano) para la producción semisintética de una molécula más económica y efectiva.

Con toda esta información clara y contextualizada, los experimentos en ratones permitieron la asociación entre las respuestas de estrés y el eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal; adicionalmente, en estos años se describieron y diferenciaron los glucocorticoides y mineralocorticoides por Hans Selye, hacia 1940.¹⁵

Al iniciarse la segunda guerra mundial las fuerzas armadas se interesaron en las nuevas hormonas al pensar que podrían aliviar problemas musculares por lo que en 1945, Reichstein sintetizó la corticoesterona. En 1946 Sarret y en 1947, Kendall sintetizaron el compuesto E que denominaron cortisona y el F que denominaron hidrocortisona.¹⁴

El 21 de septiembre de 1948 marcó un hito en la historia de la medicina, cuando, en la Clínica Mayo, Hench inyectó 100 g de cortisona por primera vez a un paciente con artritis reumatoide.

Dos sucesos nos permiten, hoy en día, gozar de los corticoides: el primero, haber usado una dosis mucho mayor a la dosis terapéutica actualmente conocida, pues, de haberse escogido una dosis subterapéutica, en el ejercicio ensayo-error, se hubieran abandonado los experimentos, y, el segundo, haber escogido un tamaño de cristales adecuado para la solución de aplicación.¹⁵

En 1949 los doctores Hench, Slocumb y Polley recibieron el compuesto F de Kendall llamado hidrocortisona y se utilizó para tratar a pacientes con artritis reumatoide. En 1950 la corporación Schering sintetizó la prednisona y la prednisolona caracterizados por ser más potentes que la hidrocortisona y cortisona. Posteriormente al hacer una modificación a la prednisona se originaron la triamcinolona y la dexametasona.¹⁴

CAPÍTULO 2. MEDICAMENTOS ESTEROIDEOS.

2.1 Clasificación.

Las glándulas suprarrenales secretan dos tipos de hormonas, los corticoesteroides y los andrógenos. Entre los corticoesteroides se diferencian dos clases según sus acciones:

- a) Mineralocorticoides.
- b) Glucocorticoides.

Los esteroides endógenos son biosintetizados en las glándulas suprarrenales mientras que los esteroides farmacéuticos suelen sintetizarse a partir del ácido cólico obtenido del ganado o de sapogeninas de esteroides vegetales.^{16,17}

2.1.1 Mineralocorticoides.

Los Mineralocorticoides son sustancias las cuales influyen primordialmente en el transporte de electrolitos y la distribución de agua en los tejidos. De los Mineralocorticoides aislados en animales, la aldosterona constituye el mineralocorticoide más poderoso en los mamíferos.¹⁸

Todos los mineralocorticoides activos incrementan la absorción de sodio en los túbulos renales y abaten la excreción por las glándulas sudoríparas, salivales y aparato digestivo. El efecto sobre las glándulas sudoríparas es importante para conservar la sal corporal en medios calientes, mientras que el efecto sobre las glándulas digestivas probablemente tenga importancia para evitar la pérdida de sal con los productos de excreción gastrointestinal.¹⁹

Entre otros de los efectos de los Mineralocorticoides, incluyendo en particular a la aldosterona es el incremento de la glicolisis (ruta de Embden-Meyerhof). Este postulado ha sido comprobado con vejigas de sapo, observando una correlación entre el transporte activo de sodio y el incremento de gasto energético por parte de células epiteliales.²⁰

2.1.1.1 Aldosterona.

Es un mineralocorticoide endógeno el cual se produce en las células glomerulares de la corteza suprarrenal.

2.1.1.1.1 Propiedades farmacológicas.

El mecanismo clásico de acción de la aldosterona es su unión a receptores específicos intracitoplasmáticos, los RM. El RM también se denomina receptor glucocorticoideo tipo I, ya que presenta la misma afinidad por los glucocorticoides que por los mineralocorticoides. Sin embargo, y aunque el cortisol circulante se encuentre en concentraciones 100-1.000 veces superiores a las de la aldosterona, el RM es específico de los mineralocorticoides.

La Aldosterona es metabolizada en el hígado; conjugada con ácido glucurónico.

La función más importante de la aldosterona es el transporte de sodio y potasio a través de las paredes de los túbulos renales.

La aldosterona induce la reabsorción de sodio y la secreción simultánea de potasio por las células epiteliales tubulares en el túbulo colector, túbulo distal y conducto colector (conserva el sodio en el líquido extracelular y secreta potasio a la orina). Junto con la reabsorción de sodio a nivel tubular, se reabsorbe, simultáneamente, y por mecanismos osmóticos, agua (el volumen de líquido extracelular aumenta en proporción directa al sodio retenido).²¹

El aumento del volumen extracelular produce un aumento de la presión arterial. Se produce un aumento de la eliminación renal de sodio y agua.²¹

2.1.1.1.2 Reacciones adversas.

Cuando disminuye la secreción de aldosterona, se pierden grandes cantidades de sal en la orina, se produce una deshidratación celular interna (choque circulatorio).

Hipopotasemia la pérdida excesiva de iones potasio desde el líquido extracelular hacia la orina, por influencia de aldosterona, disminuye su concentración plasmática (valor normal 4,5 meq/l). Suele producirse una debilidad muscular, como consecuencia de la hiperpolarización de las membranas de las fibras musculares y nerviosas, que impide la transmisión de los potenciales de acción.

Hiperpotasemia por falta de aldosterona. Puede aparecer una grave toxicidad cardíaca, incluyendo debilidad de la contracción y arritmias.

La aldosterona también induce secreción tubular de iones h, igualmente intercambiados por sodio (disminuye la concentración de h intracelular, lo que produce una alcalosis metabólica leve).²¹

2.1.2 Glucocorticoides.

Están relacionadas con el control del metabolismo y de la inflamación por lo que tienen una función inmunitaria, en los seres humanos el principal glucocorticoide es el cortisol.¹⁶(Fig.5⁹)

En este trabajo se hablará más a fondo de los glucocorticoides ya que suprimen con potencia la inflamación y tienen gran utilidad en enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

2.1.2.1 Farmacocinética.

Se hablará de las vías de administración oral, intramuscular, e intravenosa. La absorción por vía oral depende su estructura, aunque la mayoría se absorbe bien, dada su naturaleza lipídica.

Para que se alcance una concentración alta en la circulación sistémica y de manera rápida se utiliza la vía intravenosa el efecto más prolongado se da si la administración es intramuscular.

Ya que se encuentra en el torrente sanguíneo, el glucocorticoide necesita transcortina o globulina transportadora de glucocorticoides (CGB), sin embargo esta se satura muy rápido cuando las concentraciones plasmáticas de los corticoides son muy altas, por el contrario la albumina tiene menor afinidad por los corticoides, pero se encuentra en mayor concentración en la sangre, por lo que tiene gran capacidad de transporte.

La eliminación de las hormonas esteroideas se lleva a cabo por inactivación a través de cambios metabólicos, que ocurren principalmente en el hígado, que las hacen irreconocibles para sus receptores y que incrementan su solubilidad en agua lo que facilita la excreción del 90% de ellos por la orina y el resto por el aparato gastrointestinal.^{15, 17,18}

2.1.2.2 Farmacodinamia.

Los glucocorticoides tienen amplios efectos porque influyen en la función de casi todas las células del cuerpo es por eso que se dividirán sus acciones en:

1. Metabólicas.
2. Sobre el sistema renal y cardiovascular.
3. Sobre el sistema nervioso.
4. Musculoesqueléticas.
5. Sobre otras hormonas.
6. Inflamatorias e inmunosupresoras

1. Metabólicas.

a) Metabolismo de los glúcidos.

Al incrementar la síntesis hepática del glucógeno y de glucosa producen hiperglucemia. Tiene una acción lipolítica y en la periferia reducen la captación de glucosa de los músculos, la piel, el tejido graso y el tejido conjuntivo para proteger a los órganos dependientes de glucosa como el cerebro y el corazón.

b) Metabolismo lipídico.

Tienen una importante acción lipolítica con liberación de ácidos grasos y glicerol del tejido adiposo, producen una redistribución de la grasa corporal, este efecto se deriva de su acción hiperglucemiante que facilita el depósito de grasa dando como resultado una obesidad de tipo troncular.¹⁷

c) Metabolismo de las proteínas.

Estas acciones son fundamentalmente catabólicas, se produce inhibición de la síntesis de proteínas y aumento de la degradación de éstas, se liberan ácidos grasos a la sangre para posteriormente formar glucosa por el hígado. Durante un tratamiento prolongado estos efectos sobre las proteínas pueden producir atrofia muscular, osteoporosis y atrofia de la piel.¹⁷

2. Sobre los sistemas renal y cardiovascular.

Los efectos de dosis elevadas de glucocorticoides se deben al incremento de la producción hepática de angiotensinógeno disminuyendo la síntesis de sustancias vasodilatadoras como la prostaglandina E.

Los glucocorticoides también aumentan la tasa de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal, ejerciendo un efecto permisivo sobre la excreción de agua libre.¹⁷

3. El sistema nervioso.

Pueden afectar los patrones de sueño, el estado de ánimo, la conducta, el conocimiento y la excitabilidad cerebral. También pueden producir euforia, inquietud, insomnio y aumento de la actividad motora. No se conocen los mecanismos por los que existe esta influencia a nivel neuronal aunque se sabe que hay receptores específicos para glucocorticoides en varias zonas del SNC.

4. Musculoesqueleticas.

La administración crónica de glucocorticoides produce disminución de la masa muscular, osteopenia, aumento de la actividad osteoclástica, resorción ósea y osteoporosis.

5. Sobre otras hormonas.

Tienen acción sobre la hormona de crecimiento inhibiendo los estímulos de la GH sobre los cartílagos de crecimiento. Inhibe la secreción de tiotropina, gonadotropinas y prolactina. Facilita la síntesis de adrenalina y reduce la formación de triyodotironina.¹⁷

6. Acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras.

Inhiben las manifestaciones inmediatas de la inflamación como son la vasodilatación capilar, el edema, la migración de leucocitos al foco inflamatorio, y la formación y depósito de fibrina en el área inflamada, así como las tardías, es decir, la proliferación celular y los procesos de remodelado.

Tienen mayor acción inhibitoria sobre la inmunidad celular que sobre la humoral.

Inducen la apoptosis de los linfocitos B en proceso de maduración y de los linfocitos T inmaduros y los T maduros activados.¹⁷

Otra acción muy importante es la inhibición de la síntesis de mediadores de la inflamación, las prostaglandinas y el ácido nítrico a través de varios mecanismos.

- Inducción de la síntesis de lipocortina.
- Inhibición de la síntesis de enzimas COX-2 y fosfolipasa A, involucradas en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.
- Inhibición de la liberación de histamina por basófilos y células cebadas.
- Supresión de la liberación de factor de necrosis tumoral, factor activador de plaquetas, factor inhibidor de la migración de los macrófagos, interleucinas y factor activador del plasminógeno.
- Disminución de la síntesis de IL-1 e IL-6 por los macrófagos.¹⁷

2.1.2.3 Reacciones secundarias y adversas.

Son frecuentes durante el tratamiento con corticoesteroides y en general dependen de la duración del tratamiento. Por esta razón el tratamiento debe realizarse en periodos cortos de tiempo.

Los efectos también pueden aparecer tras una suspensión brusca después de una terapia prolongada.

- Redistribución de la grasa corporal en zonas como la cara, el cuello y abdomen.
- Hiperglucemia, que puede evolucionar a diabetes si el aumento de la insulina no compensa la acción hiperglucemiante.
- Aumento de la presión arterial por retención de agua y sodio.
- Aumento del riesgo cardiovascular por el incremento de colesterol y triglicéridos.
- Osteoporosis por desmineralización ósea y disminución de la matriz orgánica.
- Disminución del crecimiento en niños.

- Úlcera gastroduodenal por aumento de la secreción gástrica y disminución de la barrera mucosa con riesgo de hemorragia digestiva alta.
- Riesgo de cataratas y glaucoma por aumento de la presión
- Insuficiencia suprarrenal en casos de retirada brusca del medicamento.^{16,17}

2.1.2.4 Contraindicaciones.

Deben usarse con gran precaución los glucocorticoides en pacientes con úlcera péptica; cardiopatía o hipertensión con insuficiencia cardíaca; ciertas enfermedades infecciosas como la varicela y la tuberculosis, psicosis, diabetes, osteoporosis o glaucoma.¹⁶

2.1.2.5 Hidrocortisona.

Es un esteroide natural que produce efectos glucocorticoides.

2.1.2.5.1 Propiedades farmacológicas.

Produce hiperglucemia por incremento de la gluconeogénesis y disminución del uso periférico de la glucosa, acumulación de carbohidratos en forma de glucógeno, redistribución de ácidos grasos en el tejido adiposo y mineralocorticoides como aumento de la tensión arterial por retención de sodio y aumento del líquido extracelular.

Es usado como antiinflamatorio y antialérgico ya que suprime la migración leucocítica, estabiliza la membrana lisosómica, reduce la actividad de los fibroblastos, revierte la permeabilidad capilar aumentada por la histamina y suprime la respuesta inmunitaria al inhibir la síntesis de anticuerpos y por último inhibe la fosfolipasa A, y por consiguiente, la formación de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.

Se absorbe rápido y casi por completo por vía oral, para un efecto más prolongado se administra por vía intramuscular.²²

En plasma más del 90% se une en forma reversible a las proteínas plasmáticas.

Su vida media en tejidos es de 8 a 12 horas.

Se biotransforma en el hígado y produce metabolitos inactivos conjugados e hidrosolubles que se excretan a través del riñón.²

2.1.2.5.2 Reacciones adversas.

Frecuentes: hiperglucemia con glucosuria, aumento de la susceptibilidad de las infecciones, ulceración péptica con hemorragia gastrointestinal, descalcificación de los huesos, síndrome de Cushing, retención de sodio y agua, aumento de la presión intraocular. La aplicación rápida por vía intravenosa produce convulsiones, angioedema, reacciones anafilácticas y arritmias cardíacas.

Poco frecuentes: visión borrosa, alcalosis hipopotasiémica, edema, descompensación cardíaca, aumento de peso.

Raras: erupción cutánea y otras manifestaciones de tipo alérgico, alteraciones psíquicas (confusión, desorientación, alucinaciones, episodios maniaco-depresivos).²²

2.1.2.5.3 Contraindicaciones.

La terapia con corticosteroides puede enmascarar los síntomas de la infección y no debe ser utilizada en casos de infecciones virales o bacterianas que no estén controladas adecuadamente con agentes antiinfecciosos, excepto en circunstancias que amenacen a la vida.

Las infecciones secundarias son comunes durante la terapia con corticosteroides.

Los corticosteroides pueden reactivar la tuberculosis y no se deben utilizar en pacientes con antecedentes de tuberculosis activa, excepto cuando se ha instituido una quimioprofilaxis concomitante adecuada.

La terapia con corticosteroides se ha asociado con ruptura de pared del ventrículo izquierdo en pacientes con infarto de miocardio reciente, por lo que su uso debe ser empleado con extrema precaución en estos pacientes.²³

Los pacientes con hipotiroidismo o con enfermedad hepática asociada con hipoalbuminemia, como la cirrosis, pueden tener una respuesta exagerada a los corticosteroides, por lo que estos medicamentos deben usarse con precaución en estos pacientes.²³

Los corticosteroides causan edema, y pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión, y se deben utilizar con precaución en pacientes con estas condiciones.

Los corticosteroides deben utilizarse con extrema precaución en pacientes con psicosis, inestabilidad emocional, infección de herpes ocular, enfermedad renal, osteoporosis, diabetes mellitus y trastornos convulsivos. El uso de esteroides puede agravar estas condiciones.

2.1.2.5.4 Posología.

Para el tratamiento de trastornos alérgicos, incluyendo reacciones anafilactoides, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, enfermedad del suero, rinitis alérgica perenne o estacional severa, o urticaria:

- Para el tratamiento oral de condiciones alérgicas leves o estabilizadas:

Administración oral (hidrocortisona o cipionato de hidrocortisona):

- Adultos: 20 a 240 mg (base) / día, dada en 2-4 dosis divididas.
- Niños: 2-8 mg (base) / kg / día, dados en 3-4 dosis divididas.

- Para el tratamiento parenteral de condiciones alérgicas severas como anafilaxis, angioedema, edema laríngeo no infeccioso agudo o reacciones relacionadas con la transfusión de urticaria:

100-200 mg/día, dividido en varias dosis (I.M., I.V.) pudiendo aumentar la dosis inicial en situaciones agudas de urgencia hasta 50-100 mg/kg (I.V.-I.M.) no debiendo sobrepasarse los 6 g/día.

Administración intramuscular o intravenosa (succinato sódico de hidrocortisona):

- Adultos: 100-500 mg IM o IV. Repetir dosis a los 2, 4 o 6 intervalos de una hora. DE 100-200 mg/día, dividido en varias dosis (I.M., I.V.) pudiendo aumentar la dosis inicial en situaciones agudas de urgencia hasta 50-100 mg/kg (I.V.-I.M.) no debiendo sobrepasarse los 6 g/día.

- Niños: 0,666-4 mg (base) / kg / día IM o IV, administradas cada 12-24 horas.²³

2.1.2.6 Dexametasona.

Es un glucocorticoide sintético de acción prolongada con marcada actividad antiinflamatoria y que, a diferencia de la hidrocortisona, carece de propiedades mineralocorticoides importantes.

2.1.2.6.1 Propiedades farmacológicas.

Inhibe el proceso inflamatorio de cualquier origen, así como las reacciones de hipersensibilidad mediada por células.

Su potencia inflamatoria es 25 veces mayor que la del cortisol y 6 veces menor que la prednisona.

Induce la síntesis de macrocortina, la cual inhibe a la fosfolipasa A y en consecuencia, a todo el proceso de síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos; además, suprime la emigración leucocítica, estabiliza la membrana liposómica, reduce la actividad de los fibroblastos, revierte los efectos capilares de la histamina e inhibe la formación de anticuerpos.

Se absorbe bien desde el tubo digestivo así como de los sitios de aplicación local.

Su vida media biológica es de 36 a 72 horas y sus metabolitos se excretan por la orina.²³

2.1.2.6.2 Reacciones adversas.

Frecuentes: sensación de bienestar, aumento del apetito, nerviosismo, intranquilidad, dificultad para dormir.

Poco frecuentes: visión borrosa, poliaquiuria, sed.

Raras: erupción cutánea, alteraciones psíquicas.

2.1.2.6.3 Contraindicaciones.

En infecciones por herpes simple ocular, psicosis agudas, tuberculosis activa, cuadros infecciosos crónicos, úlcera gastroduodenal activa o latente, insuficiencia renal e hipertensión. Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto, incluyendo sulfitos.²⁴

2.1.2.6.4 Posología.

Tratamiento de un choque anafiláctico:

Administración intravenosa (dexametasona fosfato sódico):

Adultos: Se han utilizado dosis de 1 a 6 mg/kg i.v. o 40 mg i.v. cada 4-6 horas mientras que el persiste el choque. Alternativamente, 20 mg i.v., seguidos de una infusión i.v. de 3 mg/kg en 24 horas.²³

2.1.2.7 Betametasona.

Glucocorticoide sintético de acción prolongada que previene y suprime las manifestaciones de los procesos inflamatorios. Es el antiinflamatorio más potente.

2.1.2.7.1 Propiedades farmacológicas.

Induce la síntesis de macrocortina. Inhibe la migración de los neutrófilos a las áreas de inflamación, disminuye la permeabilidad capilar el edema y la acumulación de mastocitos en sitio de inflamación con reducción de la liberación de histamina.

Sus efectos antiinflamatorios aparecen en 1 a 3 horas y persisten de 3 a 4 días. Se absorbe bien por vía oral y se excreta por la orina.²³

2.1.2.7.2 Reacciones adversas.

Frecuentes: hiperorexia, aumento de peso, indigestión, sensación de bienestar, nerviosismo, intranquilidad, dificultad para dormir.

Poco frecuentes: poliaquiuria, visión borrosa, sed.

Raras: erupción cutánea y alteraciones psíquicas.²³

2.1.2.7.3 Contraindicaciones.

Infecciones micóticas sistémicas, hipersensibilidad. No inyectar en articulaciones inestables, zonas infectadas, ni espacios intervertebrales. No administrar vía IM en púrpura trombocitopénica idiopática.

2.1.2.7.4 Posología.

Tratamiento de desórdenes alérgicos incluyendo choques anafilácticos, angioedema, u otras manifestaciones alérgicas graves:

Administración oral: Adultos: 0.6-7.2 mg/día dados en una dosis única o en varias dosis divididas.

Niños: 62.5-250 µg/kg/día por vía oral, divididos en 3 o 4 veces.

Administración intramuscular:

•Adultos y niños: 0.5-9 mg/día por vía i.m divididos en dos administraciones, una cada 12 horas. Estas dosis son de un tercio a un medio las dosis normales por vía oral.

Administración intramuscular o intravenosa:

•Adultos: pueden ser necesarios hasta 9 mg/día por vía i.v. o i.m. Las Dosis de mantenimiento se ajustarán según la respuesta del paciente.²⁴

2.1.2.8 Metilprednisolona.

Es un esteroide sintético, derivado metilado de la prednisolona, de acción intermedia con actividad predominantemente glucocorticoide. Es cinco veces más potente que la hidrocortisona en sus efectos antiinflamatorios.

2.1.2.8.1 Propiedades farmacológicas.

Induce la síntesis de macrocortina. Inhibe la migración de los neutrófilos a las áreas de inflamación, disminuye la permeabilidad capilar el edema y la acumulación de mastocitos en sitio de inflamación con reducción de la liberación de histamina.

Bloquea la síntesis de anticuerpos.

Es una suspensión por lo que solo se administra por vía intramuscular; es de escasa solubilidad y se absorbe lentamente, su efecto es de larga duración.

Se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina.²³

2.1.2.8.2 Reacciones adversas.

Frecuentes: nerviosismo, intranquilidad, dificultad para dormir.

Poco frecuentes: alteraciones de la visión, diabetes mellitus, cambios de pigmentación de la piel, hirsutismo.

Raras: asociadas al tratamiento con dosis altas por vía intravenosa: arritmias, paro cardíaco, infarto al miocardio, convulsiones, cefalea, alucinaciones visuales y psicosis. Reacciones alérgicas locales o generalizadas.²³

2.1.2.8.3 Contraindicaciones.

Infecciones sistémicas por hongos e hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes.

La insuficiencia adrenocortical inducida por el medicamento se puede minimizar mediante la reducción gradual de la dosificación. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de discontinuar el medicamento; por tanto, en cualquier situación de estrés que ocurra durante este periodo, se debe reinstalar la terapia hormonal.

Debido a que la secreción de mineralocorticoides puede alterarse, se debe administrar de manera concurrente la sal y/o mineralocorticoides.

Existe efecto aumentado de los corticosteroides en pacientes con hipotiroidismo y en pacientes con cirrosis.

Los corticosteroides se deben utilizar con precaución en pacientes con herpes simple ocular debido a una posible perforación córnea.²³

Se debe usar la menor dosis posible para el control de la condición bajo tratamiento y cuando sea posible la disminución de la dosificación, la reducción debe ser gradual.

2.1.2.8.4 Posología.

La dosis recomendada de succinato de metilprednisolona como terapia concomitante en padecimientos que ponen en peligro la vida es de 30 mg/kg de succinato de metilprednisolona por vía I.V. en un periodo de por lo menos 30 minutos. Esta dosis se puede repetir cada 4 a 6 horas, hasta por 48 horas.

La dosis administrada por vía I.V. debe ser por un periodo de 5 minutos como mínimo. Si se requiere una dosis mayor, ésta será dada por al menos un periodo de 30 minutos. Las dosis subsecuentes se pueden aplicar por vía I.V. o I.M. a intervalos dictados por la condición clínica y la respuesta del paciente.

En pacientes pediátricos, la dosis puede reducirse, pero deberá estar determinada por la severidad del padecimiento y la respuesta del paciente, más que por la edad y la talla corporal. Ésta no deberá ser menor de 0.5 mg/kg en 24 horas. El succinato de metilprednisolona puede administrarse por aplicación I.V., I.M., o por infusión I.V.²⁴

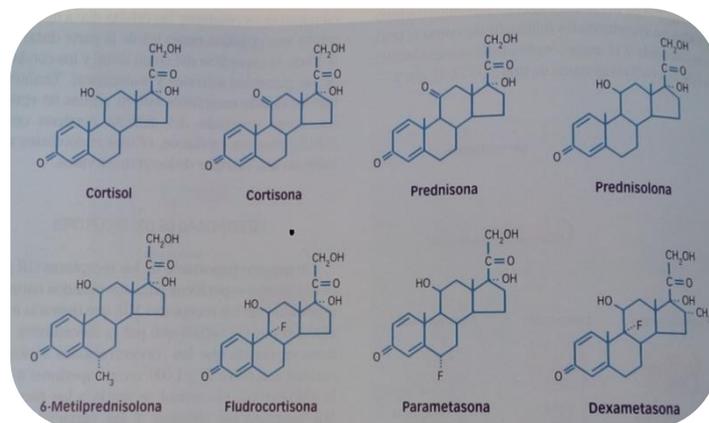


Fig.5 Estructura química de algunos corticoesteroides sintéticos.¹⁶

CAPÍTULO 3. ADRENALINA Y NORADRENALINA.

3.1 Adrenalina.

También llamada epinefrina, forma parte del grupo de las catecolaminas ya que contiene el grupo catecol (ortodihidroxibenceno) y una cadena lateral con un grupo amino (fig.5). Es un agonista de los receptores α y β por lo que se trata de un vasoconstrictor y estimulante cardiaco muy potente.¹⁶

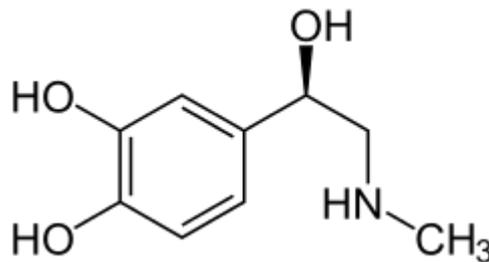


fig.6 estructura química de la adrenalina.

3.1.1 Farmacocinética.

La adrenalina está caracterizada por ser inactiva por vía oral por la degradación enzimática en el intestino y el metabolismo de primer paso en el hígado.

En el tejido subcutáneo, la absorción es rápida porque produce efectos en los receptores β_1 lo que ocasiona vasodilatación de las arteriolas vasculares y por vía intramuscular se absorbe rápidamente.

La mayor parte de la adrenalina que se inyecta en el cuerpo, es inactivada rápidamente por procesos de absorción en las neuronas adrenérgicas y difusión y degradación enzimática en el hígado y tejidos.

Las enzimas responsables de la inactivación química de la adrenalina son la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la monoaminoxidasa (MAO)

Es excretada por vía renal.^{17, 25}

3.1.2 Farmacodinamia.

A continuación se mencionan las acciones farmacológicas de la adrenalina en diferentes sitios:

a) Aparato cardiovascular. Los efectos hemodinámicos de la adrenalina dependen de la densidad relativa de receptores α y β_1 y β_2 en cada tejido.

La adrenalina es más afín a los receptores β que a los α . Así, la inyección intradérmica produce efectos β_1 . Por acción β_1 se produce vasodilatación de las arteriolas musculares y de las coronarias lo cual, al aumentar el flujo sanguíneo y reducir la presión diastólica, causa taquicardia. En el miocardio se encuentran los receptores β_1 , la acción de la adrenalina sobre estos produce incremento de la frecuencia cardiaca, de la velocidad de conducción y de la fuerza de contracción es por eso que se considera conotrópico positivo.

b) Músculo liso. En los bronquios produce intensa dilatación, inhibe la secreción de mediadores de la inflamación de los mastocitos y produce vasoconstricción en la mucosa de las vías respiratorias y en la circulación pulmonar.

c) Aparato gastrointestinal provoca relajación; En la vejiga se relaja el musculo detrusor y se contraen los músculos del trígono y el esfínter. En el iris se contrae el musculo radial produciendo midriasis.

d) Musculo estriado. El músculo estriado tiene dos sitios de acción para la adrenalina, la placa motora donde se libera acetilcolina y directamente en la fibra muscular. Lo cual tiene como consecuencia temblor muscular que se puede presentar después de la administración del fármaco. Por estos efectos se considera inotrópico positivo.

e) Efectos metabólicos. Incrementa la glucosa y el ácido láctico en sangre, aumenta la producción de calor y el consumo de oxígeno.¹⁷

f) Sistema nervioso central. Al no atravesar la barrera hematoencefálica no ejerce efectos centrales, sin embargo por sus acciones periféricas ocasiona aprensión, cefalea, desasosiego y temblor.¹⁷

3.1.3 Reacciones adversas.

Puede producir ansiedad, miedo, tensión, inquietud, cefalea pulsátil, temblor, mareo, palidez y palpitaciones. Pueden ocurrir angina de pecho, disnea, edema pulmonar, e isquemia como resultado de la sobrecarga de trabajo y de las demandas posteriores de oxígeno del corazón adrenérgicamente estimulado.

La extravasación de adrenalina, especialmente con inyecciones repetidas o con altas tasas de infusión, puede resultar en una reacción en el lugar de inyección que conduce a daño tisular grave y necrosis tisular. La adrenalina nunca debe inyectarse en extremidades, como dedos, dedos de los pies, la nariz y los genitales, ya que puede causar necrosis tisular grave debido a la vasoconstricción de los vasos sanguíneos pequeños.

La hemorragia cerebral puede producirse como consecuencia de un incremento brusco en la presión arterial, las arritmias ventriculares pueden pasar a fibrilación si se asocia la adrenalina con anestésicos halogenados. En pacientes con antecedentes de coronopatía puede aparecer dolor anginoso.^{17,26}

3.1.4 Contraindicaciones.

La epinefrina está absolutamente contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al sulfito.

La adrenalina está relativamente contraindicada en pacientes con hipertensión, debido al riesgo de empeoramiento de esta condición.

En pacientes con hipertiroidismo ya que los pacientes con esta afección pueden ser más sensibles a las catecolaminas y por lo tanto pueden producirse síntomas de tirotoxicosis o cardiopáticos.²³

En pacientes con diabetes mellitus ya que el medicamento puede causar hiperglucemia debido a una glucogenólisis aumentada en el hígado, una disminución de la captación tisular de glucosa y disminución de la liberación de insulina por el páncreas.

En pacientes que reciben β bloqueadores no selectivos ya que se puede producir hipertensión grave y hemorragia cerebral.

A menos que el paciente esté siendo tratado por una condición emergente, como anafilaxia o parada cardíaca.²³

3.1.5 Posología.

Para el tratamiento del broncoespasmo agudo, las manifestaciones respiratorias de anafilaxia, o para el tratamiento de una exacerbación grave del asma: Administración parenteral (solución inyectable):

Adultos: 0,3-0,5 mg SC o IM, que puede repetirse de ser necesario cada 10-15 minutos para la anafilaxia, o cada 20 minutos a 4 horas para el asma, dependiendo de la respuesta. La dosis única máxima es de 1 mg.

En los casos de choque severo, se debe utilizar la vía intravenosa. Se puede utilizar una dosis de 0.1-0.25 mg IV lentamente durante 5-10 minutos se puede utilizar. Esto se puede repetir cada 5 a 15 minutos, si es necesario, seguido de una infusión IV de 1-4 g / min.

Niños y bebés: 0,01 mg / kg; puede repetirse a 20 minutos a intervalos de 4 horas, según sea necesario (dosis única máxima: 0,5 mg). O, 0,1 mg IV lentamente durante minutos 5-10 seguido de 0.1-1.5 g / kg / min de infusión IV.

Administración intradérmica: Adultos: Para un efecto inmediato y sostenido, los asmáticos pueden recibir inicialmente 0,5 mg SC de la suspensión de epinefrina. Las dosis posteriores de 0.5-1.5 mg SC pueden ser administradas cada 6 horas.

Niños: Para una efecto inmediato y sostenido, 0.02-0.025 mg / kg de la suspensión pueden administrarse no más que cada 6 horas. Las dosis únicas no debe exceder de 0,75 mg en niños con peso <30 kg.²³

3.2 Noradrenalina.

También llamada norepinefrina, (fig.7) es una catecolamina con múltiples funciones fisiológicas y homeostáticas que puede actuar como hormona y como neurotransmisor. Las áreas del cuerpo que producen o se ven afectadas por la norepinefrina son descritas como noradrenérgicas. Estimula receptores adrenérgicos α_1 y, levemente receptores adrenérgicos β_1 sin efecto β_2 .^{17, 25.}

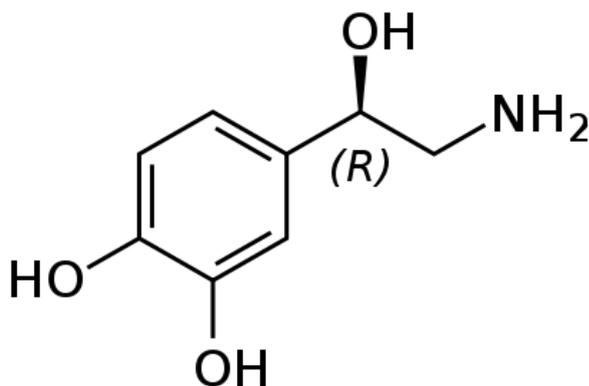


fig. 7 estructura química de la Noradrenalina.

3.2.1 Farmacocinética.

Al igual que la adrenalina, la Noradrenalina no se absorbe por vía oral y se absorbe mal cuando se administra por vía subcutánea. Es metabolizada por las enzimas MAO y COMT, y es excretada por la orina.¹⁷

3.2.2 Farmacodinamia.

La Noradrenalina es más potente sobre los receptores α que sobre los β_2 , en consecuencia, produce intensa vasoconstricción de la piel, las mucosas y el área esplácnica, incluida la circulación renal, tanto en arteriolas como en vénulas. Al no provocar vasodilatación, aumenta la resistencia periférica y la presión diastólica.

Sobre el corazón actúa de manera similar a la adrenalina, aumenta la frecuencia cardíaca, la contractilidad, el volumen minuto y la presión

sistólica. Sin embargo la hipertensión que produce a menudo provoca bradicardia refleja, y el aumento de poscarga puede provocar un efecto negativo sobre el gasto cardiaco. También ocasiona hiperglucemia.¹⁷

3.2.3 Reacciones adversas

Las reacciones adversas son similares a los de la adrenalina, aunque suelen ser menos frecuentes e intensos. Los más comunes son ansiedad, disnea, percepción de bradicardia y cefalea transitoria.

En individuos con hipotiroidismo puede producirse hipertensión grave con cefalea, fotofobia, dolor retroesternal, palidez, sudación intensa y vómitos. Con la sobredosis o en pacientes susceptibles se produce hipertensión grave, cefalea intensa, dolor retroesternal, palidez, sudación y vomito.¹⁷

3.2.4 Contraindicaciones.

Se debe evitar su uso en la mujer embarazada, ya que puede ocasionar contracción del útero grávido.

Se debe evitar su uso con fármacos que inhiban los sistemas de recaptación de aminas simpaticomiméticas o inhibidores de la MAO.¹⁷

Contraindicada en pacientes hipertensos, en enfermos de trombosis vascular mesentérica o periférica.

No debe administrarse a pacientes hipotensos con déficit del volumen sanguíneo, excepto como medida de urgencia para mantener la perfusión coronaria mientras se completa la terapéutica de remplazo del volumen sanguíneo.²⁷

3.2.5 Posología.

Adultos:

Venoclísis: diluir en una solución de glucosa al 5% agregando 4 mg de noradrenalina en 1000 ml. Iniciar la perfusión a una velocidad de 2 a 3 ml/min de la solución que contiene 4 µg de base por mililitro.²⁷

CAPÍTULO 4. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Las reacciones de hipersensibilidad son trastornos producidos por la inmunidad innata y/o adaptativa demasiado vigorosa contra antígenos que plantean poca amenaza o ninguna.²

Cuando un individuo se ha sensibilizado inmunitariamente el contacto posterior con el antígeno conduce a un refuerzo secundario de la respuesta inmune. Si la reacción es excesiva y provoca daños tisulares se le denomina reacción de hipersensibilidad.²⁸

La hipersensibilidad son las manifestaciones patológicas o excesivas del sistema inmune ante un antígeno al que se ha sido previamente sensibilizado.²⁹

4.1 Tipos de hipersensibilidad.

Existen diferentes tipos de hipersensibilidad los cuales fueron clasificados por Gell y Coombs en 1963 en cuatro tipos, describieron las células y mediadores que participan en ellos.

- Hipersensibilidad tipo I.
- Hipersensibilidad tipo II.
- Hipersensibilidad tipo III.
- Hipersensibilidad tipo IV.

4.1.1 Hipersensibilidad tipo I.

También llamada hipersensibilidad inmediata en ellas antígeno interactúa con la inmunoglobulina e (Ig E). Cuando el antígeno entra por primera vez al organismo estimula a los linfocitos a producir Ig E específica para este antígeno, la cual se fija a los mastocitos y basófilos.

En este momento se produce la sensibilización al alérgeno. Cuando el organismo se expone de nuevo al antígeno, la Ig E reacciona y produce que se liberen histaminas, factores quimiotácticos, leucotrienos y factor activador de plaquetas, los cuales ocasionan vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, hipersecreción glandular, espasmo del musculo liso e infiltración tisular de eosinófilos. (Fig. 8)²

Ocasiona inflamación que por lo general afecta un órgano en particular o cuando provoca reacciones sistémicas se le llama choque anafiláctico.^{2, 30}

30

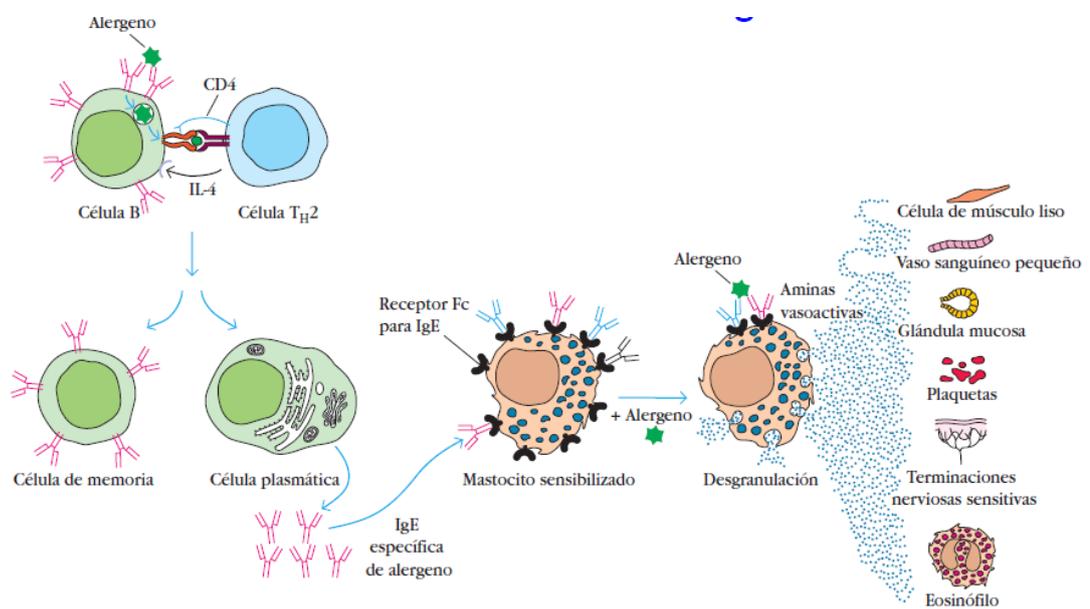


Fig.8Mecanismo general subyacente a una reacción de hipersensibilidad tipo I.

4.1.1.1 Manifestaciones clínicas.

Rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, alergia a alimentos, alergia a fármacos, alergia a picaduras de insectos, alergia al látex, anafilaxia.^{2, 30}

4.1.2 Hipersensibilidad tipo II.

También llamada citotóxica, esta mediada por tres mecanismos diferentes.

El primero es llamado citotoxicidad dependiente de anticuerpo en el cual los leucocitos se unen a la Ig G que está fijada a la célula diana y producen la lisis celular sin fagocitosis.

El segundo son las reacciones dependientes del complemento en él se pueden producir lisis directa cuando la Ig G o M reacciona con el antígeno presente en la superficie celular y activa el complemento o si las células se hacen sensibles al ser fagocitadas. Este tipo de hipersensibilidad provoca anticuerpos dirigidos contra receptores.

El tercer mecanismo de la reacción de hipersensibilidad es el de antireceptor donde los anticuerpos son dirigidos contra los receptores alterando o modificando su función. La hipersensibilidad tipo II forma parte de la patogenia de las enfermedades autoinmunes ya que los anticuerpos atacan a tejidos propios pues los reconocen como antígenos.^{2, 30}

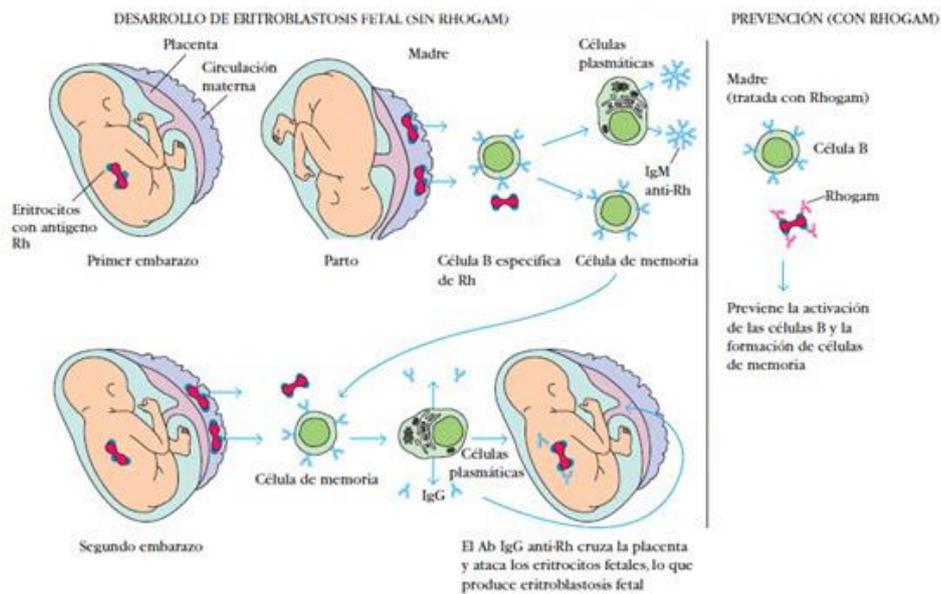


Fig.9 Desarrollo de eritroblastosis fetal (enfermedad hemolítica del neonato) causada cuando una madre Rh porta un feto Rh (izquierda) y efecto del tratamiento con anticuerpo anti-Rh, o Rhogam (derecha).²

4.1.2.1 Manifestaciones clínicas.

Reacciones transfusionales, enfermedad hemolítica del recién nacido (Fig. 9)², anemias hemolíticas, púrpura trombocitopénica inducida por anticuerpos, leucopenia, pénfigo, anemia perniciosa, Trombocitopenia neonatal, miastenia grave.³⁰

4.1.3 Hipersensibilidad tipo III.

La hipersensibilidad tipo III o de inmunocomplejo recibe ese nombre por la unión del anticuerpo al antígeno, los inmunocomplejos son o no patógenos dependiendo de sus propiedades físicas y de los factores hemodinámicos, si son pequeños serán eliminados por la orina y si son grandes serán fagocitados; Sin embargo los de tamaño intermedio circulan por la sangre o se depositan en diferentes tejidos provocando lesiones.

Cuando los inmunocomplejos se depositan en los tejidos activan el sistema de complemento haciendo que las células polimorfonucleares migren y se liberen enzimas proteolíticas lisosomales y factores de permeabilidad responsables de la inflamación aguda. Si los inmunocomplejos se depositan en varios tejidos las manifestaciones clínicas son generalizadas, como procesos vasculíticos, nefríticos y artríticos, si solo se depositan en un tejido se lleva a cabo la reacción de Arthus, es decir, una necrosis tisular ocasionada por una vasculitis aguda por inmunocomplejo.³⁰

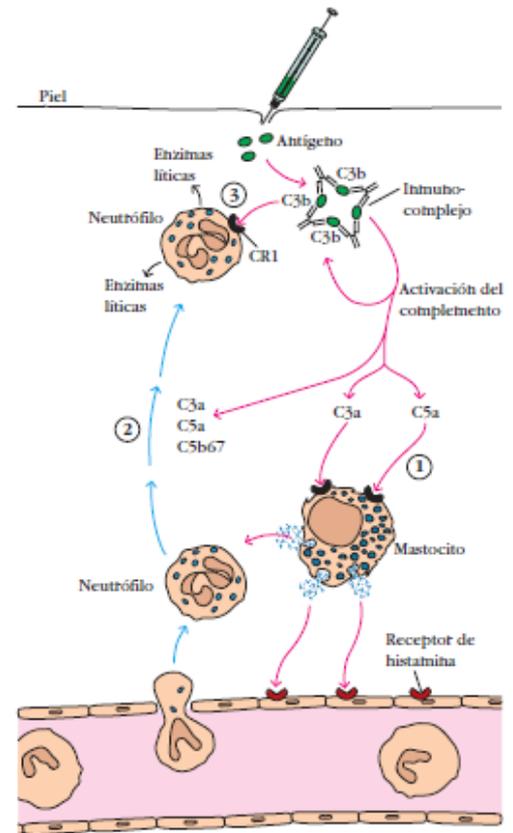


Fig. 10 Desarrollo de una reacción de Arthus localizada (Reacción de hipersensibilidad tipo III)²

4.1.3.1 Manifestaciones clínicas.

A este tipo de hipersensibilidad pertenecen: la enfermedad del suero, la reacción de Arthus (Fig. 10)², el eritema nodoso, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la glomerulonefritis aguda.^{2, 30}

4.1.4 Hipersensibilidad tipo IV.

Es llamada hipersensibilidad tardía o retrasada o DTH por sus siglas en inglés, delayed-type hypersensitivity, porque requiere que los linfocitos T se diferencien a células Th1 para liberar citocinas, este proceso dura de 1 a 2 semanas. En una segunda etapa el sistema inmune ya creó células que son capaces de reconocer al antígeno en una segunda exposición a él, estas células reaccionan produciendo inflamación generalizada con predominio de induración sobre el edema. La segunda etapa tarda 24 horas en ser visible y de 48 a 72 horas en llegar a la reacción máxima.³⁰

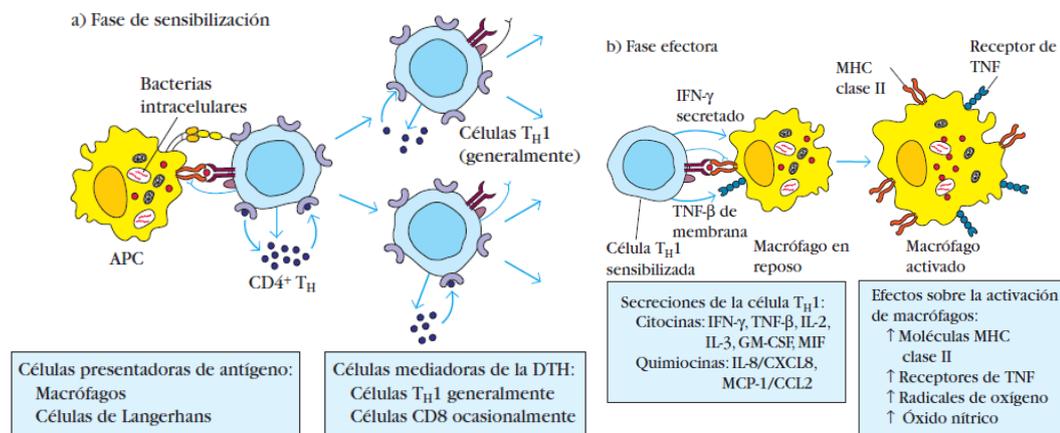


fig.11 Reacción de DTH.

En la fase de sensibilización después del contacto inicial con el antígeno (p. ej., péptidos derivados de las bacterias intracelulares), las células TH proliferan y se diferencian en células TH1. Las citocinas secretadas por estas células T están indicadas por esferas negras.

En la fase efectora tras la exposición subsecuente de las células TH1 sensibilizadas al antígeno, estas células secretan diversas citocinas y quimiocinas. Estos factores atraen y activan macrófagos y otras células inflamatorias inespecíficas. Los macrófagos activados son más eficaces

para presentar los antígenos, por lo que perpetúan la reacción de DTH y funcionan como células efectoras primarias en esta reacción. (fig.11)²

4.1.4.1 Manifestaciones clínicas.

Dermatitis por contacto, lesiones tuberculares y rechazo de injerto.

4.2 Anafilaxia.

Se define la anafilaxia como una reacción adversa de causa inmunológica desencadenada por el contacto del paciente, previamente sensibilizado, con diferentes agentes externos.³¹

Es un síndrome de muy diversa etiología, de presentación dramática, asociada con la clásica respuesta tipo 1 de Gell y Coombs. Sucede en un sujeto previamente sensibilizado después de la reexposición a sustancias que son extrañas al organismo, el síndrome resulta de la generación y liberación de una gran variedad de potentes mediadores y de su efecto clínico en los órganos blanco, observándose reacciones localizadas y sistémicas en la piel, tracto gastrointestinal, respiratorio y sistema cardiovascular.³²

La anafilaxia es una reacción severa de hipersensibilidad generalizada o sistémica, potencialmente mortal, caracterizada por el rápido desarrollo de problemas posiblemente letales de las vías respiratorias, la respiración o de la circulación, generalmente acompañada de alteraciones de la piel y la mucosa.³³

Existen además reacciones denominadas como Anafilactoides, son reacciones muy semejantes clínicamente pero que no están relacionadas con la reacción antígeno anticuerpo mediada por IgE sino de la activación del complemento por anafilatoxinas C3a, C5a que actúan sobre células cebadas y basófilos con la liberación de mediadores y los eventos clínicos finales similares.³²

4.3 Mecanismos, manifestaciones típicas y tiempo de reacción de los tipos de hipersensibilidad.

Reacción de hipersensibilidad	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
Mediador inmunitario	Ig E	IgG o IgM	Inmunocomplejos	Células T
Mecanismo.	El antígeno (Ag) induce formación de enlaces covalentes de IgE unida a mastocitos y basófilos, con liberación de mediadores vasoactivos.	Anticuerpo (Ab) dirigido contra antígenos de superficie celular mediada por destrucción de células por medio de la activación de complemento.	Complejos de Ag-Ab depositados en diversos tejidos inducen la activación de complemento y una respuesta inflamatoria resultante mediada por infiltración masiva de neutrófilos.	Células T sensibilizadas liberan citocinas que activan macrófagos o células T _c que median el daño celular directo.
Manifestaciones típicas	Anafilaxia sistémica y localizada, fiebre del heno, urticaria, eccema.	Reacciones de transfusión de sangre, eritroblastosis fetal y anemia hemolítica autoinmunitaria.	Reacción de arthus, enfermedad del suero, vasculitis necrosante, glomerulonefritis Artritis reumatoide.	Dermatitis por contacto, lesiones tuberculares y rechazo de injerto.
Tiempo de reacción	Respuesta inicial (rápida), 5-30 min. a partir de la reexposición.	Se presenta en un tiempo menor a 48 horas.	Se manifiestan de 4 a 10 horas después de la exposición al antígeno.	Tarda 24 horas en ser visible y de 48 a 72 horas en llegar a la reacción máxima.

Cuadro 1 Tipos de hipersensibilidad.²

4.4 Tratamiento de las manifestaciones típicas de los tipos de hipersensibilidad.

REACCION DE HIPERSENSIBILIDAD	MANIFESTACION CLINICA	TRATAMIENTO
TIPO I.	ANAFILAXIA LOCALIZADA Y SISTEMICA	En anafilaxia local se recomienda el uso de antihistamínicos y glucocorticoides. En anafilaxia sistémica se utiliza la adrenalina y la hidrocortisona. ³⁰
	FIEBRE DEL HENO	Antihistamínicos como loratadina, glucocorticoides nasales en aerosol, descongestionantes. ³⁴
	URTICARIA	Antihistamínicos como la difenhidramina. ³⁵
TIPO II.	REACCIONES DE TRANSFUSIÓN DE LA SANGRE	Suspensión de la transfusión, administrar diuréticos como furosemida y soluciones cristaloides. ³⁶
	ERITROBLASTOSIS FETAL	eliminación de la bilirrubina por vías alternativas de excreción (luminoterapia); remoción mecánica de la bilirrubina con anticuerpos y exanguinotransfusión, O aceleración de la eliminación por vía fisiológica con inductores enzimáticos como el fenobarbitol. ³⁷
	ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNITARIA	Prednisona y Metilprednisolona. ³⁸
TIPO III.	ENFERMEDAD DEL SUERO	Glucocorticoides tópicos, antihistamínicos, AINES. ³⁹
	ARTRITIS REUMATOIDE	Principalmente AINES y dosis bajas de glucocorticoides. ⁴⁰
TIPO IV.	DERMATITIS POR CONTACTO	Evitar el contacto con el alérgeno, glucocorticoides tópicos. ⁴¹

Cuadro 2 Tratamientos de los tipos de hipersensibilidad.

CAPÍTULO 5. ESTADO DE CHOQUE

5.1 Definición.

Es un síndrome clínico ocasionado por un flujo sanguíneo inadecuado generalizado por todo el cuerpo lo cual ocasiona hipoxia en los tejidos por ende lesión celular, se liberan mediadores de la inflamación los cuales dificultan la perfusión celular ocasionando insuficiencia multiorganica.⁴²

Es un síndrome caracterizado fundamentalmente por la inadecuada perfusión sanguínea a nivel tisular, con reducción de flujo, que si es marcado y sostenido lleva a daño progresivo de la célula al afectar sus necesidades metabólicas debido a la hipoxia e isquemia.⁴³

También se define como proceso fisiopatológico complejo iniciado por una función hemodinámica alterada, que produce una pobre perfusión tisular y a menudo va seguido por un fallo multiorgánico.⁴⁴

5.2 Clasificación.

Teniendo en cuenta su etiología y los diferentes mecanismos que conducen a su presentación, el choque se clasifica de la siguiente manera:

1. Choque hipovolémico.
 - 1.1 Choque hemorrágico.
 - 1.2 Choque hipovolémico no hemorrágico.
2. Choque cardiogénico.
3. Choque obstructivo.
4. Choque distributivo.
 - 4.1 Choque séptico.
 - 4.2 Choque anafiláctico.
 - 4.3 Choque neurogénico.⁴⁵

5.2.1 Choque hipovolémico.

Está caracterizado por la pérdida del volumen eficaz circulante (se necesita una disminución rápida de la volemia, de hasta un 15-25%, para producir síntomas o signos clínicos de choque).

Se incluyen bajo este término el choque hemorrágico y el choque hipovolémico no hemorrágico.

Destaca en ambos la caída de la presión venosa central (PVC), presión capilar pulmonar (PcP) y gasto cardíaco (GC), con disminución acompañante del transporte y del consumo de oxígeno, aunque esto no sucede desde un primer momento, debido al efecto compensador inicial del aumento de extracción de oxígeno.^{45, 46}

La presión venosa central es la presión intravascular existente en la aurícula derecha (AD) del corazón o en la vena cava. Se utiliza para valorar el estado funcional del corazón derecho (está relacionada con el retorno sanguíneo y la capacidad de bombeo del ventrículo derecho).

La presión capilar pulmonar se define como la presión medida en el curso del cateterismo de las cavidades derechas del corazón y de la arteria pulmonar cuando la extremidad de la sonda está bloqueada en una arteriola pulmonar. Esta presión es igual a la de las venas pulmonares y de la aurícula izquierda.

El gasto cardíaco es una medida de la cantidad de sangre que el corazón expulsa durante cada contracción, durante un tiempo dado. El gasto cardíaco medio es de 5 litros de sangre expulsados por minuto.⁴⁷

5.2.1.1 Choque hemorrágico.

La hemorragia es la causa más frecuente del choque en el paciente traumático. La respuesta circulatoria a la pérdida de sangre consiste en una vasoconstricción progresiva a nivel cutáneo, muscular y visceral, para preservar el flujo sanguíneo a los órganos vitales tales como los riñones,

el corazón y el cerebro. La presencia de taquicardia es el signo más precoz.⁴⁸

Los mecanismos fisiopatológicos implicados son:

- El déficit de adenosintrifosfato (ATP) en las células.
- La translocación de bacterias a través de la mucosa intestinal.
- La pérdida de la autorregulación en la microcirculación con falta de respuesta tanto al volumen como a los fármacos vasoactivos.

El tratamiento sigue siendo un tema controvertido, dado que habrá que reponer no sólo el volumen sanguíneo circulante sino también el líquido extracelular en su conjunto, vigilándose el ritmo de reposición de la volemia. Este tratamiento puede producir un marcado aumento del edema intersticial, como resultado de la lesión sobre la membrana capilar intersticial "lesión por reperfusión". Asimismo, resulta necesario el control del sitio de sangrado y corrección de las alteraciones de la coagulación.^{46, 46, 49}

La exanguinación es la forma más grave de la hemorragia, causada por la afectación de los órganos principales del sistema cardiovascular (corazón, sistema vascular torácico, abdominal y sistema venoso: cava o porta) o de órganos tales como el bazo o el hígado. Se define por una pérdida inicial del 40% del volumen sanguíneo del paciente con un ritmo superior a los 250 ml por minuto. Este ritmo, implica que las medidas habituales de resucitación sean insuficientes, haciendo necesario la intervención quirúrgica inmediata.⁴⁹

5.2.1.2 Choque hipovolémico no hemorrágico.

Puede presentarse un inadecuado volumen sanguíneo circulante por la pérdida de fluidos del compartimiento intravascular, tal como ocurre en situaciones de deshidratación, secuestro de líquidos en el llamado tercer espacio como en las pancreatitis, obstrucción intestinal y otros. Está

caracterizado por la presencia de hipertermia, elevación del hematocrito, hiperglucemia e hipernatremia.⁴⁵

El tratamiento consiste en la elevación de las extremidades inferiores para aumentar el retorno venoso. En cuanto a la administración de volumen, se puede comenzar administrando 1 ó 2 L de cristaloides en aproximadamente 10 minutos y valorando con frecuencia la situación clínica. Continuar con la administración de cristaloides a un ritmo de 1 ó 2 L en 20 minutos hasta que se alcance una PAM mayor de 70 mmHg o aparezcan signos de sobrecarga de volumen. No se deben emplear fármacos vasoactivos hasta que la volemia esté controlada.⁵⁰

5.2.2 Choque cardiogénico.

Es definido como la incapacidad del corazón, resultado del deterioro de su función de bomba, para suministrar suficiente aporte sanguíneo a los tejidos para satisfacer las demandas metabólicas de éstos. El diagnóstico hemodinámico del mismo viene determinado por la combinación de presión arterial baja (< 90 mmHg o un valor de 30 mmHg por debajo de los niveles basales durante al menos 30 minutos), una elevación de la diferencia arteriovenosa de oxígeno (>5,5 ml/dl) y una disminución del índice cardiaco (< 2,2 l/min/m²) con una presión capilar pulmonar elevada (>18 mmHg).⁴⁵

Fisiopatológicamente el choque cardiogénico está producido por tres mecanismos:

- a) disfunción sistólica extensa del ventrículo izquierdo.
- b) infarto extenso del ventrículo derecho.
- c) defectos mecánicos del ventrículo derecho o izquierdo como resultado de un infarto de miocardio.⁴⁸

La mayoría de los casos se producen por la presencia de infarto agudo de miocardio, cursando con pérdida de más del 40% del miocardio ventricular izquierdo.

En el caso de infarto del ventrículo derecho se produce una reducción de la distensibilidad diastólica y disfunción sistólica del mismo, con el resultado de un estado sensible a volumen y no a presión como lo es el del ventrículo izquierdo.

Asimismo, el daño de alguna de las estructuras funcionales del corazón (válvulas, músculos papilares, pared libre, etc.) causado por isquemia aguda o necrosis, puede producir un choque cardiogénico per se o bien contribuir junto a la lesión del ventrículo izquierdo al choque, comportándose como un fallo del ventrículo izquierdo. Por último, otras causas que pueden desencadenar un choque cardiogénico incluyen la miocarditis aguda y las arritmias mantenidas.⁴⁸

La causa más frecuente de este tipo de choque es el IAM. Por lo tanto el objetivo fundamental del tratamiento será limitar el tamaño del infarto ya sea mediante la administración de fibrinolíticos, la angioplastia coronaria o la cirugía de revascularización. En cuanto a la reposición de volumen, hay que hacerla con gran precaución y con vigilancia continua de la respuesta clínica. Si aparecen signos de sobrecarga de volumen se deben usar fármacos inotrópicos como la dobutamina a dosis de 5 mcg/Kg/min. Si apareciera hipotensión grave se puede usar dopamina a dosis crecientes hasta llegar a los 20 mcg/Kg/min.⁵⁰

5.2.3 Choque obstructivo.

Aunque puede ser considerado como un choque cardiogénico, se diferencia de éste en que el componente cardíaco afectado es sobre todo el diastólico y no tanto el sistólico.

El taponamiento cardíaco y el tromboembolismo pulmonar masivo constituyen dos ejemplos de choque cardiogénico junto a la pericarditis

constrictiva, el neumotórax a tensión, la hipertensión pulmonar primaria y la coartación de aorta.

Todos presentan un GC bajo; la PcP estará elevada en el taponamiento y la pericarditis, mientras que será normal o incluso baja en el tromboembolismo pulmonar masivo.⁴⁵

Para su tratamiento se debe eliminar la obstrucción como primera medida en el choque obstructivo. El segundo objetivo es mantener un adecuado volumen intravascular.⁵¹

5.2.4 Choque distributivo.

Síndrome causado por distintos estados fisiopatológicos que tienen como consecuencia final una deficiente oxigenación celular sistémica. Se debe a diversas causas: sepsis (sobre todo la causada por bacterias gram negativas), ciertas intoxicaciones, reacciones anafilácticas, ganglioplejia, sección medular y trastornos endocrinos como la tirotoxicosis, el mixedema y el síndrome de Addison. Dentro de esta clasificación están el choque séptico, el choque anafiláctico y el choque neurogenico.⁴⁷

5.2.4.1 Choque séptico.

El origen es uno o varios focos infecciosos que hacen que se liberen una serie de mediadores: anafilotoxinas derivadas del complemento, histamina, sustancia depresora del miocardio, factor de necrosis tumoral, endotoxinas, beta endorfinas, interleuquinas. Todo ello produce una serie de efectos a nivel microvascular y miocárdico, tales como los siguientes:

Vasodilatación en una primera fase, tanto de las arteriolas como vénulas, con resistencias vasculares sistémicas bajas y GC alto. Posteriormente vasoconstricción con resistencias vasculares sistémicas altas y GC bajo.

Agregación de leucocitos con producción de microembolias y disfunción de las células del endotelio vascular, con alteración de la distribución del flujo sanguíneo.^{49, 52, 53}

Alteración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, con disminución de la misma, dilatación del ventrículo izquierdo y distensibilidad cardiaca anómala.

Los anteriores trastornos condicionan acidemia láctica por hipoxia tisular a pesar de la presencia generalmente elevada del transporte de O₂ (DO₂) a los tejidos con aumento de las resistencias vasculares y distribución irregular del flujo sanguíneo.

El resultado final es una disfunción grave de múltiples órganos y sistemas, acompañado de un descenso importante de las resistencias vasculares sistémicas, hasta un 40%, que unido a una depresión miocárdica, condiciona hipotensión refractaria.^{49, 52, 53}

El tratamiento consiste en corregir la hipovolemia con suero salino o Ringer lactato, que son de elección. Se puede empezar con 500cc y repetir a los 15 min, valorando siempre la respuesta clínica. Si no mejora tras 2 ó 3 L o aparecen signos de sobrecarga se usa dopamina a dosis de 5-10 mcg/Kg/min.

Si no se consigue un aumento la presión arterial hasta los 70 mmHg se empleará noradrenalina o dobutamina. Además es fundamental el uso precoz de terapia antimicrobiana y el drenaje del foco infeccioso. El uso de corticoides está contraindicado. A pesar de estas medidas la mortalidad del choque séptico sigue siendo muy elevada.^{50, 51}

5.2.4.2 Choque anafiláctico.

El choque anafiláctico puede estar causado por reacciones alérgicas a fármacos (especialmente penicilinas), agentes de contraste para radiografías y picaduras de insectos, apareciendo de forma precoz, en los primeros 20 minutos tras la exposición antigénica. Se produce una activación de los mastocitos y de los basófilos y la liberación de gran cantidad de mediadores vasoactivos.⁵⁴

Se caracteriza además del choque, por la presencia de alteraciones dermatológicas generalizadas (eritema, urticaria, angioedema), dificultad respiratoria con broncoespasmo y edema laríngeo y/o faríngeo.

El choque ocurre como consecuencia de la vasodilatación y pérdida de volumen plasmático por el incremento de la permeabilidad capilar. Los trastornos hemodinámicos que caracterizan a este cuadro son los siguientes: presión arterial, PVC y PcP usualmente disminuidos; el GC puede estar normal o incrementado, dependiendo del grado de vasodilatación periférica y el estado del volumen plasmático. Debido a la presencia frecuente de broncoespasmo severo y atrapamiento aéreo, el GC puede estar disminuido como consecuencia del incremento de la presión intratorácica.⁵⁴

Para su tratamiento se debe suspender de inmediato la administración de cualquier fármaco sospechoso o la transfusión, si se está realizando. La adrenalina es el medicamento de elección en la fase inicial de este tipo de choque (0,25 ml subcutáneo repitiendo si no hay mejoría en 20 minutos hasta 3 veces). Los corticoides (1000 mg de hidrocortisona IM dosis máxima 500 mg) también deben usarse, siendo su acción fundamental la de prevenir nuevos episodios.^{50, 51}

Por ser de interés para este trabajo se hablara más a fondo del choque anafiláctico en el capítulo 6.

5.2.4.3 Choque neurogénico.

La lesión de la médula espinal a nivel o por encima de las raíces nerviosas simpáticas toracolumbares de forma aguda, produce una pérdida del tono simpático. Esto será lo que caracterice este tipo de choque con la aparición de diferentes trastornos como son la aparición de bradicardia, vasodilatación y falta de autorregulación de la presión arterial.

Las alteraciones hemodinámicas características del choque neurogénico son: hipotensión arterial causada por la pérdida del tono vasomotor periférico, el cual disminuye el retorno venoso y el GC. Los valores de la PVC, presión arterial y el GC dependen principalmente del volumen plasmático del paciente, los mismos que se espera que estén bajos previo a la resucitación. Si la lesión de la médula espinal se produce por encima de los nervios cardioaceleradores (T1-T5), la bradicardia es un signo prominente; por el contrario, cuando la lesión se produce por debajo del nivel torácico medio, la activación del sistema adrenérgico que se encuentra por encima de la lesión produce aumento de la frecuencia cardíaca y la contractilidad.^{45, 49, 55}

La reposición de líquidos es el mejor tratamiento inicial para el choqueneurogénico. Se utilizan el uso de agentes presores para mantener la estabilidad hemodinámica del cuerpo así como el uso de dopamina, hormona antidiurética, vasopresina y atropina para acelerar el ritmo cardíaco y aumentar el gasto cardíaco.⁴⁵

CAPÍTULO 6 CHOQUE ANAFILACTICO.

El choque anafiláctico es la manifestación más fuerte de una reacción de hipersensibilidad tipo I, se da a nivel sistémico y esta mediada por la Ig E que está asociada con vasodilatación sistémica y aumento de la permeabilidad vascular. La vasodilatación generalizada produce un aumento súbito del lecho vascular, por lo que se produce hipotensión, hipoperfusión y anoxia celular.^{29,30}

6.1 Fisiopatología.

Las consecuencias de la liberación de mediadores por las células cebadas incluyen un aumento de la permeabilidad vascular debido a la formación de pasajes intercelulares entre las células endoteliales en las vénulas postcapilares. El aumento de la permeabilidad vascular produce edema tisular, que conduce a la urticaria, si la reacción está limitada a la epidermis; angioedema si se extiende a la dermis, edema laríngeo, congestión nasal, y edema intestinal con dolor abdominal, distensión y diarrea.

La contracción de la musculatura lisa produce broncoespasmo y calambres abdominales.

La vasodilatación se asocia con enrojecimiento, cefaleas, reducción de la resistencia vascular sistémica, hipotensión y síncope.

La estimulación de las terminaciones nerviosas en la piel es responsable del prurito, y la estimulación de los receptores histamínicos cardíacos produce taquicardia y posiblemente arritmias.⁵⁶

El choque por vasodilatación que se produce en la anafilaxia resulta de múltiples mecanismos, incluyendo la activación excesiva de mecanismos vasodilatadores, tales como la sobrerregulación de la síntesis de óxido nítrico que activa a la guanilatociclasa soluble y produce cGMP, y la síntesis de prostaciclina que activan la adenilciclasa soluble y producen cAMP, ambos causantes de la defosforilación de la miosina y

vasorelajación. Otros mediadores que son liberados por mecanismos no dependientes de IgE también pueden producir choque por diversos mecanismos; por ejemplo la protamina induce vasoconstricción pulmonar aguda.⁵⁶

6.2 Células involucradas.

Las principales células involucradas en el choque anafiláctico son los mastocitos y basófilos y las células TH₂

6.2.1 Mastocitos y basófilos.

Los mastocitos son esenciales para el desarrollo de la hipersensibilidad inmediata. Se derivan de la médula ósea y están distribuidas en los tejidos, principalmente cerca de los vasos sanguíneos, de los nervios y subepitelialmente donde tienen que ocurrir las reacciones de hipersensibilidad inmediata local.

Estas células poseen gránulos citoplasmáticos ligados a su membrana los cuales contienen moléculas con actividad biológica.

Los gránulos en los mastocitos son activados por el enlace cruzado de receptores de la fracción cristalina (Fc) de Ig E de gran afinidad, así como por C5a y C3a que son componentes del complemento los cuales se unen a los receptores en la membrana del mastocito.

Los basófilos tienen similitudes con los mastocitos como la presencia de receptores Fc de Ig E en su superficie celular y gránulos citoplasmáticos, sin embargo estos se encuentran circulando en la sangre en cantidades extremadamente bajas.²⁹

6.2.2 Células TH₂.

Son una diferenciación de las células T, esta diferenciación se da debido a las células dendríticas que capturan al antígeno y a citosinas producidas en el sitio local.²⁹

Al diferenciarse las células TH₂ producen citosinas como IL4 que es esencial para la conversión de TH₂, IL5 que activa a los eosinófilos e IL3 que promueve la producción de Ig E y estimula la secreción de moco.

Cuando un mastocito se vuelve a exponer al antígeno ocurre lo siguiente: El antígeno se une a los anticuerpos Ig E que están unidos al mastocito, esta unión forma puentes entre las moléculas de Ig E lo cual activa la transducción de señal desde la porción citoplasmática de los receptores Ig E Fc.

Con esta señal se inician dos procesos, la degranulación del mastocito que descarga mediadores primarios y la síntesis de novo y liberación de mediadores secundarios.²⁹

6.3 Mediadores.

Se clasifican en dos tipos, mediadores primarios y mediadores secundarios.

6.3.1 Mediadores primarios.

a) Aminas biogénicas –la más importante es la histamina la cual produce contracción intensa del musculo liso, aumento de la permeabilidad vascular y aumento de las secreciones de las glándulas nasales, bronquiales y gástricas.

b) Enzimas –se encuentran en la matriz de los gránulos, incluyen proteasas neutras (quimasa, triptasa, y varias hidrolasas acidas). Producen daño tisular y dan lugar a la producción de cininas y componentes activados del complemento.

c) Proteoglicanos –sirven para empaquetar y almacenar otros mediadores en los gránulos, entre ellos se encuentran la heparina que es un anticoagulante y el condroitin sulfato.²⁹

6.3.2 Mediadores secundarios.

Estos mediadores se dividen en dos tipos de compuestos.

Los mediadores lipídicos y las citocinas, los mediadores lipídicos activan la fosfolipasa A la cual actúa sobre los fosfolípidos de la membrana para producir ácido araquidónico y de él se derivan los leucotrienos y las prostaglandinas vía 5- lipoxigenasa y ciclooxigenasa.

a) Leucotrienos –los más importantes son, B₄ que presenta quimiotacticidad de neutrófilos, eosinófilos y monocitos. El C₄ y D₄ son agentes vasoactivos y espasmogénicos muy potentes, sus efectos son el aumento de la permeabilidad vascular y contracción del músculo liso bronquial.

b) Prostaglandina D₂ –se deriva de la vía de la ciclooxigenasa en los mastocitos, produce broncoespasmo intenso y aumento de la secreción mucosa.

c) Factor activador de plaquetas –es producido por algunos mastocitos. Ocasiona agregación plaquetaria, liberación de histamina, broncoespasmo, hiperpermeabilidad vascular y vasodilatación. Tiene acciones proinflamatorias, es quimiotáctico para neutrófilos y eosinófilos.

d) Citocinas –reclutan y activan a las células inflamatorias.²⁹

6.5 Comparación entre anafilaxia y choque anafiláctico.

Anafilaxia localizada.	Choque anafiláctico.
Están mediadas por la Ig E.	
Afecta a uno o más órganos como la piel, los ojos, la nariz, etc.	Es una reacción generalizada de todo el organismo.
Si se da tratamiento rápidamente no pone en riesgo la vida.	Desde que inicia compromete la vida del paciente.

Cuadro 3. Anafilaxia localizada vs choque anafiláctico.

6.6 Diagnóstico.

Los signos y síntomas aparecen de 5 – 10 minutos después de la exposición al alérgeno, el paciente va a sentir picor en las palmas de las manos y plantas de los pies, calor, erupción en la piel, sensación de lengua gruesa, dificultad para tragar y respirar, tos, silbidos en el pecho, fatiga, taquicardia, vómitos, movimientos intestinales y ansiedad.

Posteriormente se presenta cianosis en labios y uñas hipotensión y arritmia cardiaca y entrada a choque con pérdida de la conciencia.

Los síntomas cutáneos son: sudación, palidez, eritema, urticaria, prurito, por aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación.

Los síntomas respiratorios son: obstrucción de vías aéreas superiores por edema de la epiglotis y laringe, estridor respiratorio o tiraje supraesternal. Broncoespasmo, disnea, polipnea, respiración de Kusmaull, hipersecreción pulmonar, sibilancias.

Estos síntomas se dan por aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación y estimulación de las terminaciones nerviosas, aumento de las glándulas exocrinas y contracción del musculo liso bronquial.⁵⁷

6.6.1 Diagnóstico diferencial.

Reacción anafilactoide: es una Liberación de mediadores inmunes de los mastocitos y basófilos no asociada a IgE, sin exposición previa al alérgeno, tiene las mismas características clínicas que la anafilaxia. Puede ser causado por AINE`s, opioides y contrastes.

Coma hipoglicémico: es una serie de trastornos que son considerados una urgencia médica por poner en peligro la vida del paciente. En ellos, se sufre una alteración de la conciencia debido a que el nivel de glucosa en la sangre (glucemia) es anormal (muy elevado o muy bajo).

Infarto agudo al miocardio: enfermedad de las arterias coronarias de tipo riesgo sanguíneo insuficiente, con daño tisular, en una parte del corazón (agudo significa súbito, mio músculo y cardio corazón), producido por una obstrucción en una de las arterias coronarias, frecuentemente por ruptura de una placa de ateroma vulnerable. La isquemia o suministro deficiente de oxígeno que resulta de tal obstrucción produce la angina de pecho, que si se recanaliza precozmente no produce muerte del tejido cardíaco, mientras que si se mantiene la anoxia o hipoxia se produce la lesión del miocardio y finalmente la necrosis, es decir, el infarto.

Reacción vasovagal: es la forma más común de desmayo. se da por estimulación del nervio vago, lo que ocasiona una reducción de la frecuencia cardíaca y una dilatación de los vasos sanguíneos del cuerpo por mediación del sistema parasimpático. La frecuencia cardíaca lenta y los vasos sanguíneos dilatados hacen que llegue menos cantidad de sangre al cerebro, provocando así el desmayo.

Es importante descartar los padecimientos anteriores antes de proceder al realizar el tratamiento para el choque anafiláctico ya que de no hacerlo se podría afectar aún más el estado de salud de nuestro paciente.⁵⁷

6.7 Complicaciones.

Angioedema.

Se refiere a un edema de la piel (Fig.11⁵⁹), de las mucosas o de ambas, e incluye el epitelio intestinal y el respiratorio. Su inicio es súbito y de corta duración. El edema es no pruriginoso, eritematoso o color piel.

La inflamación comúnmente compromete la cabeza, el cuello, los labios, la lengua, la laringe y la faringe, así como la mucosa abdominal y los genitales. El avance del angioedema puede ser muy veloz y los ataques que implican la boca, la lengua o la laringe (Fig.12⁶⁰) constituyen una emergencia médica, ya que la inflamación de estos tejidos puede dar como resultado una obstrucción de las vías aéreas con riesgo de vida. Los ataques abdominales, que pueden ser causados por el edema transitorio de la pared intestinal, pueden relacionarse con dolor intenso.



Fig.11 angioedema en una sola mano.⁵⁹



Fig.12 Angioedema en boca y ojo.⁶⁰

Edema glótico.

El edema de glotis consiste en un cúmulo de líquido en las cuerdas vocales, generando una disminución del espacio entre las mismas.(Fig.13⁶¹) Como consecuencia, se puede llegar a un estado de obstrucción total de la glotis del tipo mecánica y asfixia.⁵⁸



Fig.13 Fotografía de edema glótico. ⁶¹

Es por estas dos complicaciones que si el paciente no es tratado con rapidez se presenta la muerte por asfixia.

6.8Protocolo de tratamiento en el consultorio dental.

Se debe detener la administración de todos los fármacos e interrumpir el tratamiento odontológico.

Paso 1. Colocar al paciente. Se coloca al paciente consciente o inconsciente en posición supina.⁶²

Paso 2. Soporte vital básico.

1. Garantizar la seguridad del reanimador y la víctima: Realizar las maniobras en una zona segura, evitando riesgos para el reanimador y para la víctima.

2. Valorar la conciencia: Preguntarle en voz alta si se encuentra bien. Si no responde sacudirla por los hombros a la vez que se insiste en preguntar si se encuentra bien.

Si responde:

- Dejarlo en la posición en que lo encontró.
- Valorar su estado.
- Pedir ayuda si es necesario.- Envíe a alguien por ayuda. Si está solo, deje a la víctima y vaya por ayuda usted mismo, volviendo después junto a la víctima.
- Valorar a la víctima regularmente.

Si no responde:

- Gritar pidiendo ayuda.
- Colocar a la víctima sobre su espalda y abrir la vía aérea con maniobra frente mentón.

3. Valorar la circulación:

- Buscar signos de circulación: respiración normal, tos, degluciones o movimientos.
- Palpar el pulso carotídeo.
- Palpar y observar no más de 10 segundos.

Si hay signos de circulación:

- Continuar las ventilaciones a una frecuencia de 10 por minuto.
- Cada 10 ventilaciones reevaluar la circulación (no más de 10 segundos).

- Si la víctima empieza a respirar pero sigue inconsciente, colocarlo en posición lateral de seguridad. Estar preparado para volverlo sobre su espalda y recomenzar las ventilaciones si dejade respirar.

Si no hay signos de circulación:

- Iniciar compresiones torácicas a una frecuencia de 100 por minuto.
- Combinar ventilaciones y compresiones.- Cada 30 compresiones abrir la vía aérea y hacer 2 ventilaciones efectivas (relación 30:2).
- Realizar 5 ciclos.
- Parar para reevaluar signos de circulación si la víctima hace algún movimiento o una ventilación espontánea; si no, la resucitación no debe ser interrumpida.

Continuar la resucitación hasta que:

- Llegue ayuda cualificada.
- La víctima muestre signos de recuperación.
- El reanimador esté exhausto.⁶⁰

Paso 3. Solicitar asistencia médica.

Paso 4. Administrar adrenalina. Se debe administrar lo antes posible 0.25 ml de adrenalina en 10 ml de solución salina vía subcutánea⁶², a continuación se describe la técnica:

- Desinfectar previamente la zona, de preferencia en la zona del deltoides.
- Con la mano no dominante, sujetar la zona de inyección estirando la piel. Coger la jeringa con el pulgar y el índice de la otra mano.
- Colocar la jeringa de forma que la aguja quede paralela a la piel y con el bisel hacia arriba.⁶⁴

- Levantar la aguja unos 15-20 grados e insertarla en la piel. Avanzar despacio y paralelamente al tejido cutáneo, de modo que a través de éste podamos ver el bisel.
- Inyectar lentamente la sustancia. A medida que la vamos introduciendo, observaremos que la piel se va elevando, formándose una pápula blanquecina. (fig.15 y 16)
- Una vez inyectada toda la sustancia, retirar lentamente la aguja. No se debe masajear la zona.⁶⁴

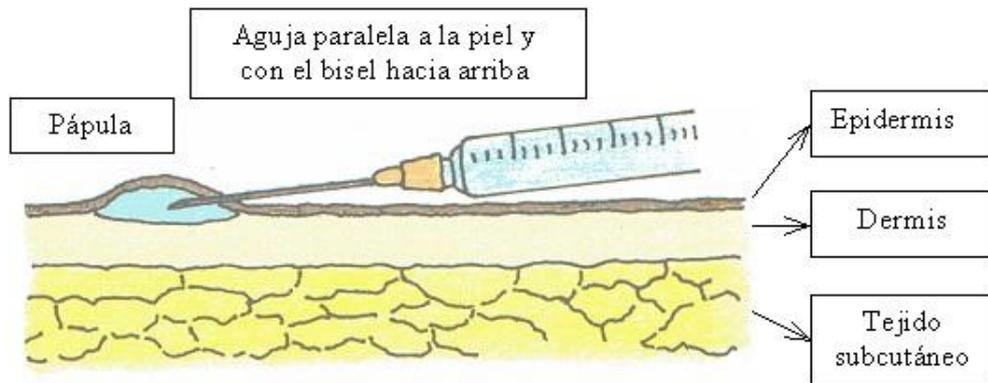


fig. 15 y 16 esquema e imagen clínica de la administración intradérmica.

La administración subcutánea es la que tiene tiempo de acción más rápido de 5-15 minutos, y la duración de la acción es de 1-4 horas sin embargo se requiere tener la habilidad para utilizar esta técnica.

En caso de no poder administrar la adrenalina por vía intradérmica se debe administrar vía intramuscular en el cuádriceps, en la misma dosis de 0.25 ml de adrenalina diluidos en 10 ml de solución salina en adultos y en niños 0.01 ml/kg de peso diluidas en 10 ml de solución salina.

Esto permite alcanzar un pico de adrenalina en los primeros ocho minutos y que la concentración plasmática se mantiene más alta por un período más largo, en comparación con la vía intradérmica.

Si el paciente no mejora se debe administrar una segunda dosis a los 5 minutos.

La vía intravenosa no es recomendable en el consultorio dental ya que requiere de monitorización cardíaca para su aplicación.

Paso 5. Administración de oxígeno. Se administra oxígeno puro inhalado de 4 a 5 litros por minuto por medio de una mascarilla o de cánula nasal.

Paso 6. Monitorizar los signos vitales. Esto se debe hacer al menos cada 5 minutos, iniciándose las compresiones torácicas si se produce la parada cardíaca.

Paso 7. Tratamiento farmacológico adicional. Una vez que se aprecie mejoría como aumento de la tensión arterial, disminución del broncoespasmo. Se administraran 500mg de hidrocortisona vía intramuscular o intravenosa.⁶²

En el choque anafiláctico no es suficiente realizar el ABC del soporte vital básico, una vez diagnosticado el choque anafiláctico es obligatorio realizar lo antes posible el tratamiento farmacológico después de las maniobras de soporte vital básico.

La recuperación del choque anafiláctico depende de la rapidez con la que se lleve a cabo el tratamiento eficaz. El retraso en el tratamiento aumenta la tasa de mortalidad.

6.9 Efectividad de los medicamentos esteroideos y la adrenalina.

Después de revisar las propiedades farmacológicas de la adrenalina, medicamentos esteroideos y los mecanismos fisiopatológicos del choque anafiláctico podemos afirmar que el medicamento más efectivo para este padecimiento es la adrenalina por las razones siguientes.

Una de las manifestaciones más peligrosas del choque anafiláctico es la vasodilatación periférica que ocasiona aumento del gasto cardiaco e hipoperfusión tisular.

La adrenalina contrarresta estas manifestaciones al ser cronotrópico positivo y actuar sobre los receptores β_1 ocasionando en dosis pequeñas como las que administramos vasoconstricción de las arterias.

El corazón, al tener receptores β_1 en el miocardio, células marcapaso y en los tejidos de conducción, es susceptible a la acción farmacológica de la adrenalina por lo que al ser estimulado por esta aumenta la fuerza de contracción lo que normaliza el gasto cardiaco y soluciona la hipoperfusión tisular. Al estimular el tejido de conducción restablece el ritmo cardiaco.

En cuanto al broncoespasmo y los calambres abdominales la acción de la adrenalina sobre los receptores β_2 de los bronquios produce intensa dilatación y en el musculo liso gastrointestinal produce relajación.

Como ya se mencionó el comienzo de la acción después de la administración de adrenalina intradérmica o IM es variable y sus efectos son visibles en 8 minutos, la duración de la acción es de 1-4 horas mientras que los efectos demostrables de la hidrocortisona se hacen evidentes en una hora.

Es por esto que cuando se presenta el choque anafiláctico **el principal fármaco que se debe administrar es la adrenalina** debido a que actúa rápidamente reduciendo el edema laríngeo y el broncoespasmo disminuyendo el riesgo de muerte por asfixia.

Los glucocorticoides se consideran medicamentos de segunda línea debido a que los efectos demostrables se hacen evidentes en una hora sin embargo son de mucha utilidad ya que inhiben la liberación de histamina y de prostaglandinas lo cual ayuda al tratamiento del angioedema y edema laríngeo a largo plazo.

Según el Dr. Pedro Gutierrez Lizardi los glucocorticoides no se utilizan en la fase aguda del choque porque su acción es muy lenta, solo se indican al final, cuando el paciente está bien controlado, para evitar recaídas.

CONCLUSIONES.

El medicamento de primera elección y más efectivo en el tratamiento del choque anafiláctico es la adrenalina, en conjunto con las medidas de soporte vital básico. El no dominar las técnicas de administración no es un pretexto ya que es responsabilidad del cirujano dentista estar actualizado y contar con los conocimientos necesarios para actuar en una emergencia.

Los medicamentos esteroideos en especial la hidrocortisona son efectivos como medicamentos de segunda línea.

La elaboración de esta tesina servirá para que quien la lea tenga una noción general de los fármacos utilizados en el tratamiento del choque anafiláctico y de cómo tratarlo pues se incluye un protocolo de tratamiento.

Es de suma importancia que como cirujanos dentistas estemos conscientes de que este tipo de urgencia, aunque no es tan común, se puede presentar en nuestro consultorio dental y es nuestra obligación conocer el tratamiento y las técnicas para poder resolver esta situación.

Como ya se mencionó la clave para que el paciente sobreviva es la rápida administración del tratamiento farmacológico y del adecuado soporte vital.

Se debe contar en el consultorio con los medicamentos y el equipo para poder hacer frente a una urgencia de cualquier tipo incluyendo el choque anafiláctico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y ELECTRÓNICAS.

1. Rojido M. Cien años de anafilaxia. *AlergolInmunolClin* 2001;16: 364-368.
2. Owen J, Punt J, Stranford S. *KubyInmunologia*. 7ª ed. Cd. Mexico. Editorial McGraw Hill, 2014, Pp. 485,484.
3. Curtis H. *Biología*. 7ª ed. Buenos Aires Medica Panamericana 2011. Recurso electrónico hallado en: www.curtisbiologia.com/a1898.
4. Oliver G., Schäfer E.A. On the physiological action of extract of the suprarenal capsules *J Physiol*. 1894; 16: 1-4.
5. Fränkel S. Physiological action of the suprarenal capsules. *Wien. Med. Blätter* 1896: 1: 14-16.
6. Takamine J. Adrenalin: the active principle of the suprarenal gland. *Am. J. Pharm.* 1901; 73: 523-31.
7. Grzybowski A, Pietrzak K. Napoleon Cybulsky. (1854-1919). *Journal of Neurology*. 2013;260(11):2942-2943.
8. Pérez F. John Jacob Abel. *Rev.chil.endocrinol.diabetes* 2014;7 (1):27.
9. Solis-Cohen, S. The Uses of Adrenal Substance in the treatment of Acute Asthma. *J Am Med Ass.* 1900; 34: 1164.
10. Camps P.W.L. A Note on the Inhalation Treatment of Asthma. *Guy'sHosp Rep.* 1929; 79: 496-8.
11. <http://hardluckasthma.blogspot.mx/2012/01/history-of-asthma-rescue-medicine.html>
12. Dakin H.D. Synthesis of a substance allied to Adrenaline. *Proc. Roy. Soc. (London)* 1905; B76: 491-7.
13. "Ulf Von Euler – Facts". *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2014. Web. 10 Oct 2016. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/euler-facts.html
14. Martinez H, Montenegro P, Felix J, Rondón F, Quintana G, Iglesias A. Historia de los glucocorticoides. *Rev.Colomb.Reumatol*.Vol.17 No3, 2010 pp. 147-171.

15. Gómez S, Gutiérrez A, Valenzuela E. Corticoides: 60 años después, una asignatura pendiente. Rev. Cienc. Salud. Bogotá (Colombia) 5 (3): 58-69, Septiembre-Diciembre 2007.
16. Katzung B, Masters S, Trevor A. Farmacología básica y clínica. 11ª ed. Cd. México. McGraw Hill. 2010. pp.139
17. Velazquez B, Lorenzo P, Moreno A. Farmacología básica y clínica. 18ª ed. Buenos Aires. Medica Panamericana. 2008.
18. GOODMAN, D. B., ALLEN, J. On the mechanism of action of aldosterone. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1969. 330-337
19. Guyton, A. C. Tratado De Fisiología Medica. México D.F.: Editorial Interamericana.
20. LEAF, A., & SHARP, G. W. The Stimulation of Sodium Transport by Aldosterone. . Biological Sciences. No.62, 1971 324-331.
21. Nuñez L, Caballero R, Gomez R. Mecanismo de acción de la eplerenona. RevEspCardiolSupl. 2006;6(B):31-47 - Vol. 6 Núm.Supl.B DOI: 10.1157/13089615
22. Rodríguez R. Vademecúm Académico de Medicamentos. 5ª ed. Ciudad de México. McGraw Hill. 2009.
23. Vademecúm Monografía. Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina). Revisada el 5 de febrero de 2013. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/e011.htm>
24. S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de 2007
25. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 2ª ed. Barcelona. Pharma editores. 2006.
26. Goodman y Gilman. Manual de Farmacología terapéutica. 1ª ed. Ciudad de México. McGraw Hill. 2009
27. Rodríguez R. Vademecúm Académico de Medicamentos. 6ª ed. Ciudad de México. McGraw Hill. 2013

28. Roit I, Delves P. Inmunología fundamentos. 10ª ed. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana.2003.
29. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins y Cotran: patología estructural y funcional. 9ª ed. Ámsterdam: Elsevier, 2015.
30. Romero J, Pereira Q, Zini R, Canteros E. Reacciones de hipersensibilidad. Revista de posgrado de la VIª cátedra de medicina - N° 167 – Marzo 2007.
31. Anafilaxia Guías para su diagnóstico y Tratamiento Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica (COMAAIPE)
32. Soar J, Pumphrey R, Cant A, et al for the Working Group of the Resuscitation Council (UK). Emergency treatment of anaphylactic reactions – Guidelines for healthcare providers. Resuscitation 2008;77:157-69.
33. Lovesio C. Anafilaxia y reacciones anafilactoides. Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)
34. Corren J, Baroody FM, Pawankar R. Allergic and nonallergic rhinitis. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, et al, eds. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014:chap 42.
35. Grattan CEH. Urticaria and angioedema. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. Dermatology.3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012:chap 18.
36. Restrepo M. Reacciones adversas a la transfusión. Hospital de Caldas ESE Manizales, julio 1997.
37. Salmoral G, Antunovic A, Hernán O. Eritroblastosis Fetal. Revista de Posgrado de la VIª Cátedra de Medicina. N° 172 – Agosto 2007.
38. Guía de práctica clínica, Diagnostico y tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune. México. Secretaría de Salud. 2010.
39. http://eusalud.uninet.edu/misapuntes/index.php/Reacciones_de_Hipersensibilidad.
40. Guía de práctica clínica, Diagnostico y tratamiento de la artritis reumatoide del adulto. México. Secretaría de Salud. 2010

41. Fonseca E. Dermatitis por contacto. Asociación española de pediatría. Hallado en : https://www.aeped.es/sites/default/files/./dermatitis_contacto.pdf
42. Harrison, Principios de medicina interna. 19ª ed. Ciudad de México. McGraw Hill. 2016.
43. Huamán M. Cirugía I cirugía general. : Lima : UNMSM, 1999.
44. Marino P. The ICU Book. 3ª ed. Philadelphia. Lea & Febiger. 1991.
45. Peinado-Rodríguez J., Pérez-Vela JL. Shock: fisiopatología, diagnóstico diferencial y atención inicial. En: Perales N y Rodríguez de Viguri. Avances en emergencias resucitación IV. Barcelona (España): EdikaMed, 2000; 27-46.
46. Shoemaker W. Resuscitation from severe hemorrhage. Crit. Care Med. 1996; 24: 512-523.
47. Álvarez C, Barrena P, Lospitao S, Luengo MJ, Moya AI, et al. Manual de Normas y Procedimientos Procedimientos de monitorización hemodinámica. Hospital de Fuenlabrada: Unidad de Cuidados Intensivos; 2004.
48. Karmazyn C. Shock. En: Tisminetzky G, Pahisa G. Manual de emergencias médicas clínicas y quirúrgicas. Buenos Aires: Editorial El Ateneo, 2006.
49. Lopez de Arbina-Martinez N, Sirvent-Calvera JM. Shock. En: Montejo JC, Garcia de Lorenzo A, Ortiz-Leyba, Bonet A. Manual de Medicina Intensiva. 3ª ed. Madrid: Elsevier España, 2006
50. Cabrera R, Peñalver F, Medrano F, Jiménez P. Urgencias en Medicina: diagnóstico y tratamiento. 3ª ed. Grupo Aula Médica. 1999.
51. Rady MY. Bench-to-bedside review: Resuscitation in the emergency department. Crit Care 2005; 9: 170-6.
52. Carpati CM, et al. Mechanisms and management of myocardial dysfunction in septic shock. Crit. Care Med. 1999; (2) 27: 231-32.
53. Richer M, Robert S, Lebel M. Renal Hemodynamics during norepinephrine and low-dose dopamine infusion in man. Crit Care Med ,1996; 24: 1150.

54. Dwyer KM, Trask AL. Shock: vision general. En: Irwing RS, Rippe JM. Cuidados Intensivos. Madrid: Marbán, 2002; 721-7.
55. Huici Germán A, Gómez Serigó L.M: Reacción anafiláctica y shock anafiláctico. Pag: 60-63. Jano. VOL LIX. Nº 1362. 2000.
56. Hernandez M. Shock anafiláctico. Colegio Oficial de Enfermería de Valencia, Hospital 12 de octubre, Madrid.
57. Casas I. shock anafiláctico: fisiopatología, reconocimiento y tratamiento. Hallado en :<https://es.scribd.com/doc/16791447/Shock-Anafilactico>.
58. Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G. Guía para el diagnóstico y el tratamiento del angioedema agudo en el departamento de urgencias: declaración consensual de un panel de expertos italianos. InternEmergMed Publicado en línea el 4 de septiembre de 2013 Springer DOI 10.1007/s11739-013-0993-z
59. http://www.vhebron.net/es/noticies-sala-de-premsa/-/asset_publisher/u7V5/content/el-80-dels-pacients-amb-angioedema-hereditari-s%E2%80%99autoadministren-els-tractaments-gracies-a-un-programa-implantat-per-vall-d%E2%80%99hebron
60. Bolulliet L. Recurrent angioedema: diagnosis strategy and biological aspects. European Journal of Dermatology. Vol. 4 no. 3 2014.
61. <http://image.slidesharecdn.com/presentacinseminio-160127061730/95/cuerpo-extrao-en-via-area-34-638.jpg?cb=1453875515>
62. Malamed S. urgencias Medicas en la consulta de odontología. 1ª ed. Madrid. Mosby. 1994.
63. Cenoz J. Soporte vital básico. Guías Clínicas 2003; 3 (2). Base Medicalizada de Urgencias Sanitarias 061. Santiago. España.
64. <http://es.slideshare.net/daniellopeznavarrete1/tipos-de-inyecciones-intramuscular-subcu>