

# **A N A F I L A X I A   Y S H O C K   A N A F I L Á C T I C O**

## **REACCIÓN ANAFILÁCTICA**

Actualmente se conocen muchos mecanismos diferentes por los que los efectos de la respuesta inmune son capaces de producir daño en las células y tejidos del organismo, y además se sabe que en la inmunopatología humana actúan casi siempre en diversas combinaciones. Hace 25 años, la información sobre esta área era mucho menos extensa, a pesar de lo cual, en 1963 Coombs y Gell sintieron que era necesario clasificar a los distintos mecanismos inmunopatológicos y ofrecieron una clasificación en cuatro grupos, caracterizados como sigue:

### **Tipo I: reacción anafiláctica o dependiente de reaginas**

Iniciada por la reacción de un alérgeno con células tisulares sensibilizadas pasivamente por anticuerpos, en su mayoría de la clase IgE, producidos por las formas maduras de los linfocitos B, las células plasmáticas, y mediada por sustancias farmacológicamente activas liberadas por las células mencionadas.

### **Tipo II: reacción citotóxica mediada por anticuerpos**

Iniciada por la reacción de un anticuerpo con un antígeno celular o tisular, o bien con un hapteno o antígeno íntimamente asociado a tales estructuras; el daño se produce por activación del sistema de complemento ( C ) o por la acción de ciertas células mono nucleares.

### **Tipo III: daño por complejos inmunes**

Desencadenada por la formación de complejos inmunes, ya sea con antígenos fijos en los tejidos o circulantes; el daño se debe a la liberación de enzimas lisosomales de los leucocitos polimorfonucleares atraídos al sitio de depósito de los complejos por agentes quimiotácticos generados a partir de la activación del C por los complejos.

### **Tipo IV: Hipersensibilidad retardada**

Es mediada por células linfoides sensibilizadas que liberan linfocinas o atacan directamente a los elementos portadores del antígeno, sin participación de anticuerpo libre.

Esta clasificación disfrutó de popularidad general desde que apareció y todavía se usa, especialmente por personas ajenas a la inmunología, debido a su sencillez y aparente inclusividad: sin embargo, y a pesar de que a través de los años los cuatro tipos de reacción postulados se transformaron en grupos genéricos de mecanismos, debido al aumento progresivo de información, ya no es posible sostenerla sin hacerle violencia a los hechos. Por ello no se sigue en este libro y en su lugar se adopta una clasificación más simple pero con

posibilidades de ampliarse para incluir los nuevos mecanismos inmunopatológicos conforme se vayan identificando y describiendo.

La clasificación propuesta consta de tres grupos:

### **Grupo 1, mecanismos humorales**

Son aquellos en los que los efectores de la respuesta inmune se encuentran en solución en los líquidos del cuerpo, por lo menos duran te una fase de su participación en el proceso.

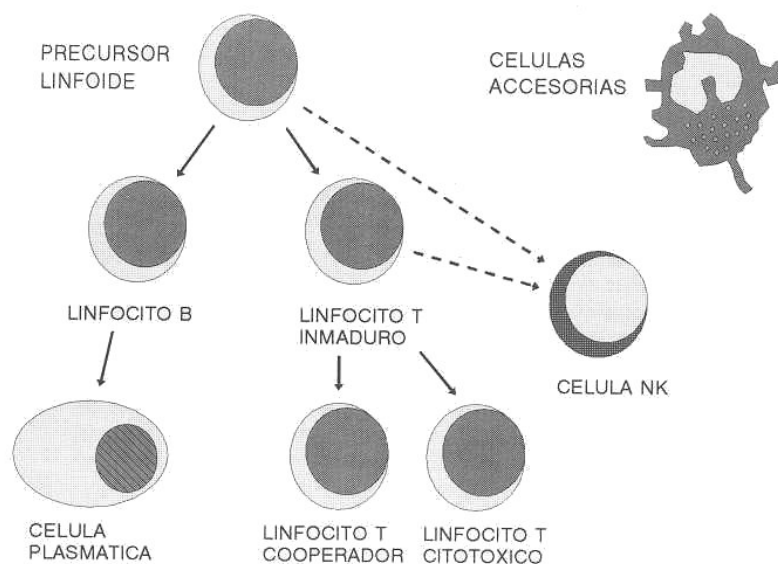
### **Grupo 2, mecanismos celulares**

Representados por los distintos efectores celulares de la respuesta inmune, ejerciendo su acción nociva en forma directa y sin la participación de efectores humorales en ella.

### **Grupo 3, mecanismos combinados**

Humorales y celulares, cuando el daño inmunopatológico resulta de la acción combinada de mecanismos de los dos grupos anteriores.

### **Precursor común de las células participantes en la respuesta inmune**



En forma simplificada, las células que participan en el desarrollo de las respuestas inmunológicas provienen de un precursor linfoide común. Los linfocitos B son los precursores de las células plasmáticas, responsables de la producción de todas las clases y subclases conocidas de anticuerpos. Los linfocitos T inmaduros, al ser procesados en el timo, se subdividen en dos

grandes ramas: los linfocitos T cooperadores o de ayuda, que funcionan como el "director de orquesta" del sistema; y los linfocitos T citotóxicos, cuya función principal es la eliminación específica de células alogénicas, infectadas por virus y posiblemente neoplásicas. Las células NK, cuya función es también citotóxica pero inespecífica, no pertenecen a ninguno de los grupos anteriores y su ontogenia es incierta: podrían derivar de precursores linfoides tempranos, pero por algunas características antigénicas, es posible que se originen de los linfocitos pre-tímicos. Aunque muchas otras células participan en los mecanismos efectores de la respuesta inmune, las células accesorias más importantes son aquellas que funcionan como presentadoras de antígenos: los monocitos de sangre periférica y todas sus formas extravasculares, tales como los macrófagos tisulares, las células de Kupfer en el hígado, las células dendríticas en la piel, y las células de la glía en el sistema nervioso central.

### **Mecanismos Inmunopatológicos Humorales**

Existen dos variedades de moléculas inmunológicas solubles, los anticuerpos y los componentes del sistema del C; estas moléculas participan en cuando menos cinco formas diferentes de daño inmunológico que se describen a continuación.

#### **Inactivación de moléculas biológicamente activas**

La forma más simple de mecanismo inmunopatológico humoral es cuando el anticuerpo está dirigido en contra de una enzima, hormona, factor de crecimiento, receptor celular u otra sustancia específica con una función biológica definida y, como consecuencia de la combinación del anticuerpo con ella, se inactiva biológicamente. Hay por lo menos cuatro mecanismos moleculares diferentes en tal efecto: i) alteración directa de la estructura terciaria de la molécula biológicamente activa; II) rápida depuración de la molécula de la circulación, al formar el complejo con el anticuerpo; III) bloqueo de receptor celular, que puede deberse a interferencia estérica, a endocitosis acelerada, a eliminación por medio de "capping", o a cambios en la estructura terciaria del receptor; IV)

En 1978, Alarcón -Segovia y colaboradores, demostraron que anticuerpos de clase IgG anti-ribonucleoproteína penetran a las células Tg por medio del receptor Fcγ y llegan hasta el núcleo; más recientemente, el mismo grupo demostró que estos y otros anticuerpos antinucleares, tanto policlonales como monoclonales, inducen el proceso de apoptosis en las células en que penetran, sugiriendo que interfieren con algunas de las funciones de las proteínas nucleares. Otros investigadores han confirmado el fenómeno de penetración de otros anticuerpos en otros tipos de células y en algunos casos la interferencia del fenómeno con la función de enzimas intracelulares.

Este mecanismo inmunopatológico -el de inactivación de moléculas biológicamente activas-, ha sido identificado en varias enfermedades humanas: los anticuerpos dirigidos en contra de la insulina son bien conocidos y pueden ser causa de resistencia a esta hormona; en la anemia perniciosa el anticuerpo está dirigido contra el factor intrínseco y su efecto es la inhibición de la

absorción de la vitamina B12 en el intestino; ha sido descrito el caso de un sujeto joven con hemorragias graves debidas a la presencia de anticuerpos anti-fibrinógeno; en varias enfermedades, como lupus eritematoso diseminado, tuberculosis avanzada o alergia a la penicilina se han descrito anticuerpos dirigidos contra factores de coagulación, a los que se atribuyen ciertas complicaciones hemorrágicas de estos padecimientos; paradójicamente, en lupus eritematoso diseminado también se encuentran anticuerpos contra fosfolípidos y contra diversas proteínas con actividad anticoagulante, que podrían explicar las complicaciones trombóticas de la enfermedad; en individuos hemofílicos tratados con globulina antihemofílica pueden aparecer anticuerpos contra esta proteína; se han descrito anticuerpos contra receptores celulares específicos en la diabetes mellitus asociada a la acantosis nigricans, en la anemia perniciosa, en la miastenia gravis , en el hipoparatiroidismo y en otras enfermedades más.

### **Estimulación de moléculas biológicamente activas**

Desde un punto de vista molecular este es el mismo mecanismo que el anterior, pero la consecuencia de la combinación del anticuerpo con la molécula biológicamente activa no es la disminución sino el aumento en su función. Sólo se conocen dos ejemplos de este peculiar fenómeno, uno descrito hace más de 25 años y bien documentado y el otro muy reciente; además, ambos se refieren al mismo receptor celular de la hormona estimulante de la tiroides (HET), localizado en la membrana de las células foliculares tiroideas. El ejemplo es el hipertiroidismo o enfermedad de Graves, causado por un anticuerpo que inhibe la combinación de HET con su receptor pero que al mismo tiempo estimula la ciclase de adenilato y la liberación de hormona tiroidea. En vista de que el grado de toxicidad en la enfermedad de Graves no se correlaciona con el tamaño de la glándula tiroides, y de que algunos de estos enfermos no tienen bocio, se sospecha que quizá algunos anticuerpos pudieran estimular la hiperplasia de la tiroides al margen de la secreción de hormona tiroidea; algunas pruebas in vitro sugieren que tal hipótesis pudiera ser correcta, pero también podría tratarse de que uno y otro mecanismo operan a través de distintos receptores (ver figura página siguiente).

### **Anafilaxia o Liberación de Mediadores Químicos Vasoactivos**

Los fenómenos anafilácticos se caracterizan por tres propiedades generales; i) iniciación repentina, frecuentemente pocos minutos después de la exposición al antígeno; II) manifestaciones clínicas debidas a contracción de músculo liso, aumento en la permeabilidad vascular o en la secreción de las glándulas serosas, a distintas combinaciones de estos fenómenos; III) liberación de un grupo de mediadores químicos por la reacción del antígeno con células sensibilizadas pasiva mente que los almacenan en el citoplasma.

El anticuerpo es de una clase especial, frecuentemente IgE, pero también puede ser IgG. Además de las reacciones agudas, también se consideran anafilácticas ciertas reacciones crónicas y recurrentes propias del ser humano que se agrupan bajo el nombre genérico de atopia, derivado de la voz griega que significa extraño o diferente. Hace algunos años el antígeno responsable

de una reacción anafiláctica o atópica se llamaba alérgeno y el anticuerpo participante se conocía como reagina. Tanto en el hombre como en otras especies animales, las células que liberan mediadores químicos en la anafilaxia son, en los tejidos, las células cebadas y en la sangre, los leucocitos polimorfonucleares basófilos; la liberación no requiere lisis celular y se limita a degranulación citoplásmica. El cuadro 1 y la figura de la página 10, resumen el origen y efectos de los mediadores más importantes de la alergia.

<b>Cuadro 1. Mediadores de las reacciones alérgicas/anafilácticas</b>	
<b>Mediadores preformados</b> <b>Efecto(s)</b>  Histamina  Heparina Tryptasa Glucosaminidasa $\beta$ Factor quimiotáctico de los eosinófilos Reclutamiento de eosinófilos Factor quimiotáctico de los neutrófilos Reclutamiento de neutrófilos Factor activador de plaquetas Activación plaquetaria	<b>Efectos(s)</b>  Vasodilatación, Permeabilidad capilar Quimioquinesis Broncoconstricción Anticoagulante Proteolítico Convertasa de C3 Reclutamiento de eosinófilos Reclutamiento de neutrófilos Activación plaquetaria
<b>Mediadores neoformados a partir del ácido araquidónico</b>	
Productos de la vía de la lipoxigenasa  Leucotrienos LTC <sub>4</sub> y LTD <sub>4</sub> (SRS)  Leucotrienos quimiotácticos (LTB <sub>4</sub> )  Productos de la vía de la ciclo-oxigenasa  Prostaglandinas  Tromboxanos	Vasoactivo  Broncoconstricción  Quimiotaxis, quimioquinesis  Broncoconstricción  Agregación plaquetaria  Vasodilatación

La anafilaxia sistémica, especialmente en su forma letal, es muy rara en el hombre; actualmente la gran mayoría de los casos se deben a la alergia a la

penicilina y el resto a picaduras de insectos (particularmente las abejas y los alacranes) o a la administración intravenosa de sustancias radioapacas. En cambio, la anafilaxia cutánea (urticaria) es muy frecuente y se caracteriza porque minutos después del contacto con el antígeno se siente prurito y se observa enrojecimiento localizado, seguido por la formación de una o más zonas bien delimitadas de edema, blandas y pálidas o eritematosas que alcanzan su máximo desarrollo en 15 a 20 minutos y desaparecen por completo en pocas horas.

Estos fenómenos se deben a la liberación local de histamina y otros mediadores por las células cebadas, lo que causa aumento inmediato en la permeabilidad vascular y edema. Por lo tanto, cualquier otro tipo de proceso que resulte en la liberación localizada de mediadores químicos vasoactivos puede confundirse con la anafilaxia localizada; de hecho, tales reacciones se conocen como anafilactoides y entre ellas se encuentran las llamadas "alergias" al frío o al calor (que no son tales) y otros fenómenos cutáneos semejantes que se presentan en personas muy emotivas, después de ejercicio físico excesivo o hasta después de traumas mínimos; en ocasiones, estas reacciones anafilactoides corresponden al llamado edema angioneurótico hereditario, que se debe a la deficiencia o disfunción del inhibidor de C1 esterasa. El dermatografismo sí es una forma de hipersensibilidad al trauma pero no de naturaleza inmunológica sino genética.

### **Mecanismos Inmunopatológicos Celulares**

Existen en la actualidad por lo menos cinco mecanismos inmunopatológicos celulares operacionalmente diferentes, aunque gran parte de las pruebas que los distinguen son todavía experimentales, algunas de ellas obtenidas en modelos in vitro. Se sabe que varios de estos mecanismos funcionan in vivo y también que probablemente participan en la inmunopatología humana, aunque no de todos se posee el mismo nivel de información, posiblemente no actúan de manera aislada sino en combinación aunque su participación relativa seguramente será distinta en diferentes padecimientos. En lo que sigue se describen brevemente cada uno de estos cinco mecanismos y a continuación se presentan algunos ejemplos de enfermedades humanas en los que participan.

### **Células Citotóxicas**

La aparición de los linfocitos T citotóxicos (Tc) se estimula preferencialmente por antígenos tumorales, por productos de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH-I) expresados en la superficie celular y por antígenos virales. Los Tc requieren contacto íntimo con la célula blanco para ejercer su acción letal, aunque este contacto no necesita ser mayor de un minuto. La interacción linfocito Tc-célula blanco requiere varias condiciones para ser eficiente: el linfocito Tc debe ser viable y estar metabólicamente activo porque su adherencia a la célula blanco requiere energía; el medio debe contener cationes divalentes ( $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ ); en cambio la célula blanco funciona únicamente como portadora del antígeno, ya que células fijadas en glutaraldehído son igualmente eficientes. Por medio de técnicas de micromanipulación se ha

demostrado que un solo linfocito Tc puede destruir varias células blanco en forma secuencial.

El "golpe letal" con que el linfocito provoca la muerte de las células blanco actúa por dos distintos mecanismos. En el primero se observa que pocos minutos después de establecido el contacto con un linfocito Tc, la célula blanco se hincha y pierde moléculas pequeñas pero no macromoléculas; estas últimas sólo logran atravesar la membrana celular después de que han ocurrido cambios secundarios en la célula como consecuencia del trastorno en la regulación osmótica y el ingreso de H<sub>2</sub>O al citoplasma. Por medio de moléculas de dextrano de distintos pesos moleculares se ha establecido que el tamaño mínimo que previene la pérdida de macromoléculas intracelulares es 40,000 daltones y que la lesión inicial producida por el linfocito Tc mide aproximadamente 9 nm de diámetro. Naturalmente, todo lo anterior es similar a lo descrito para la lesión producida por el CAM (vide supra) y se ha sugerido que, en efecto, son muy semejantes. En el segundo mecanismo, el "golpe letal" consiste en la señal mediada muy probablemente por la subunidad  $\beta$  de la linfoxina que, actuando como ligando del antígeno Fas, induce el proceso de apoptosis de la célula blanco. Cuando opera este mecanismo, la célula blanco muestra todas las características morfológicas y bioquímicas de la muerte programada.

### **Células Asesinas Naturales (NK)**

Las células asesinas naturales se conocen en la literatura internacional como "NK", las iniciales de las palabras inglesas "Natural Killer". Se trata de elementos linfoides que existen en el hombre y que tienen la capacidad de destruir una amplia variedad de elementos tumorales y de células infectadas por ciertos virus. Las células NK son distintas a los linfocitos T o B: a diferencia de las células T, las células NK no requieren un proceso de maduración intratímica, no sufren arreglos del receptor de células T y no expresan el antígeno CD3; aunque sí expresan CD2, poseen receptores de baja afinidad para el fragmento Fc de la IgG (FcγRIII, CD16) y expresan además las subunidades  $\beta$  y  $\gamma$  del receptor para interleucina 2 (IL-2); a diferencia de las células B, no expresan CD19, CD20, CD21 ni Ig de superficie ni sufren arreglos de los genes que codifican inmunoglobulinas; finalmente, tampoco son fagocíticas ni se adhieren al vidrio. Las células NK comparten con los linfocitos Tc su capacidad para destruir directamente ciertas células en ausencia de anticuerpo y C, pero difieren de esos linfocitos en que no requieren sensibilización previa y en que no muestran especificidad inmunológica clásica: de hecho, al margen de la especie animal de donde se derive, las células NK lisan distintos tipos de células sin atención a diferencia de órgano, cepa o especie.

Microscópicamente las células NK aparecen como elementos linfoides grandes con un solo gránulo voluminoso en el citoplasma; probablemente provienen de la médula ósea y se ha sugerido que se originan de precursores de linfocitos T. El papel fisiológico de las células NK se desconoce, pero se ha postulado que desempeñan un papel importante en la defensa del huésped en contra de algunas infecciones virales y que participan en la "vigilancia inmunológica". El

mecanismo de la lisis celular producida por células NK parece ser semejante al descrito por los linfocitos Tc, pero además durante el contacto con las células blanco las células NK se degranulan y generan gran cantidad de O<sub>2</sub>. Las células NK son susceptibles de activarse por diversas citocinas sin tener que cumplir el requisito, que han de llenar las células Tc, de haberse activado previamente por un antígeno. Así, la actividad de las células NK se aumenta en presencia de Interferones (tipo I y g), IL-2, IL-12, y factor de necrosis tumoral (TNF).

El mecanismo a través del cual las células NK reconocen a las células blanco es aún incierto. Han sido infructuosos los experimentos encaminados a descubrir la(s) estructura(s) molecular(es) de la membrana de las células blanco a las que se unen las células NK, por lo que se ha supuesto que es más bien la ausencia de una estructura normal lo que las células NK detectan en la membrana de ciertas células neoplásicas o infectadas por ciertos virus. Los candidatos más viables en el humano son las moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad, concretamente los antígenos del locus C.

### **Citotoxicidad Celular Dependiente de Anticuerpo**

Los elementos linfoides que participan en este mecanismo de citotoxicidad celular son también las células NK; sin embargo, estas no son las únicas células que pueden funcionar con este mecanismo inmunopatológico, sino que también lo hacen leucocitos poli morfonucleares, macrófagos y células hepáticas fetales. Aunque el anticuerpo forma parte de los reactantes, es mejor considerar a este mecanismo dentro de los celulares en vista de que el anticuerpo no desempeña papel alguno en la lisis de la célula blanco y su única función es conferirle especificidad al fenómeno. En efecto, en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo la célula blanco se cubre con un anticuerpo de la clase IgG que ni siquiera debe estar dirigido contra uno de sus componentes (en los experimentos originales se cubrieron eritrocitos de gallina con un complejo antígeno-anticuerpo formado por PPD-antiPPD) y esto la hace susceptible de lisis por células NK y los otros elementos señalados arriba. Ya se mencionó que las células NK poseen receptores para fragmento Fc de IgG (CD16), por lo que se piensa que el papel del anticuerpo es establecer un puente entre la célula blanco y la efectora.



**Cuadro 3. Citocinas que participan en procesos de inflamación y daño tisular**

Citocina	Fuente	Blanco	Efecto principal
<b>I. Mediadores de Inmunidad Natural</b>			
Interferones tipo I	Mf (a) Fibroplastos Mf, Células T	Todas Células NK Neutrófilos	Antiviral, proliferación Activación
TNF		Endotelio Hipotálamo Hígado Músculo Grasa Timocitos	Inflamación Inflamación, coagulación Fiebre proteínas de fase aguda
IL-1	Mf	Timocitos Endotelio Hipotálamo Hígado Músculo	Catabolismo (caquexia) Catabolismo (caquexia) Co-estimulación
IL-6	Mf, endotelio, células T	Grasa Timocitos B maduras Hígado	Co-estimulación Inflamación, coagulación Fiebre
Quimiocinas	Mf, endotelio fibroplastos, plaquetas, células T	Leucocitos	proteínas de fase aguda Catabolismo (caquexia) Catabolismo (caquexia) Co-estimulador Crecimiento proteínas de fase aguda Quimiotaxis y activación
<b>II. Mediadores de Activación, Crecimiento y Diferenciación de Linfocitos</b>			
IL-2	Células T	Células T Células NK	Crecimiento, síntesis de IL
IL-4	Células T CD4+,	Células B Células B	Crecimiento y activación

TGB-B	células cebadas	Mf Células T Células T Mf Otras	Crecimiento, síntesis de Ac Cambio de isotipo a IgE activación Crecimiento activación y proliferación activación Regulación del crecimiento
-------	--------------------	---	---

### III. Mediadores de Inflamación Inmune (Específica)

Interferón y	Células T y NK	Mf, endotelio, células NK	Activación
Linfotoxina			Activación
IL-10	Células T Células T	Neutrófilos, NK,	Inhibición Activación
IL-5		Mf	Activación
IL-12	Células T	Células B Eosinófilos	Crecimiento y activación
MIF	Mf Células T	Células B Células NK y T Mf	Activación (diferenciación) motilidad

Abreviaturas: Mf = Fagocito mononuclear; TNF = Factor de necrosis tumoral; IL = Interleucina;  
TGF = Factor transformador del crecimiento; MIF= Factor inhibidor de la migración de macrófagos.

En paralelo con las células Tc y la actividad antitumoral de las células NK, la lisis celular producida por este mecanismo requiere contacto directo con la célula blanco, viabilidad y actividad metabólica de las células efectoras, con preservación de la biosíntesis de proteínas aunque no necesariamente de ADN o ARN, cationes divalentes en el medio (Ca<sup>2+</sup> en unos sistemas y Mg<sup>2+</sup> en otros), y también es sensible a la temperatura.

### Citocinas

Con este nombre genérico se designa una serie ya larga y creciente de mediadores solubles de carácter proteico que modulan las reacciones inmunológicas, así como la participación de otras células y sistemas durante el curso de una respuesta inmunitaria. A pesar de que son muchas y muy

diversas las proteínas que se designan como citocinas, comparten ciertas propiedades que les permiten agruparse como tales y que son las siguientes:

- 1) se producen durante la fase efectora de la inmunidad, específica o inespecífica, desencadenan mecanismos inflamatorios y los regulan;
- 2) su secreción es autolimitada y de corta duración;
- 3) muchas citocinas individuales pueden ser producidas por diversos tipos celulares;
- 4) suelen actuar sobre distintas células u órganos blanco, propiedad que se llama pleiotropismo;
- 5) pueden tener diversos efectos sobre una misma célula blanco;
- 6) sus efectos pueden ser redundantes, es decir, varias citocinas pueden tener el mismo efecto sobre las mismas células;
- 7) con frecuencia influyen en la síntesis y en los efectos de otras citocinas;
- 8) análogamente a otras hormonas proteicas, sus efectos se inician cuando son captadas por un receptor específico en la membrana de las células blanco;
- 9) la expresión de dichos receptores es regulada por diversas señales, incluyendo a otras citocinas;
- 10) la mayoría de las respuestas a citocinas implican biosíntesis de novo de ARNm LEY proteínas y
- 11) para muchas células blanco, las citocinas actúan como reguladores de la división celular, es decir, como factores de crecimiento. Las citocinas se pueden agrupar en dos grandes categorías: las que participan en mecanismos de inflamación y daño tisular y las que estimulan la hemopoyesis. El cuadro 3 resume algunas características generales de las del primer grupo, que a su vez pueden subdividirse en aquellas involucradas en mecanismos inespecíficos (naturales) de inmunidad; en las que regulan la activación, crecimiento y diferenciación de células linfoides y en las que participan en procesos específicos de inflamación. El cuadro 4 resume las características de las citocinas que estimulan la hematopoyesis.

**Cuadro 4. Citocinas que estimulan la hematopoyesis**

<b>Citocina</b>	<b>Fuente</b>	<b>Blanco</b>	<b>Efectos principales</b>
Ligando de C-KIT	Célula estromal de la M.O.	Célula totipotencial	Activación
IL-3	Células T	Prog. inmaduro	Crecimiento/diferenciación
GM-CSF	Células T, Mf, endotelio fibroplastos	Prog. inmaduro	Crecimiento/diferenciación Diferenciación
M-CSF	Mf, endotelio, fibroplastos	Prog. comprometido Mf	Activación
G-CSF	Mf, endotelio, fibroplastos	Prog. comprometido	Diferenciación a Mf
IL-7	Mf, endotelio, fibroplastos	Prog. comprometido	Diferenciación a granulocito
	Célula estromal de la M.O., fibroplastos	Prog. inmaduro	Diferenciación a células B

Abreviaturas: M.O. = Médula ósea; G = Granulocitos, M = Macrófagos; CSF = Factor estimulante de colonias; Mf + Fagocito mononuclear; Prog. = Célula progenitora.

Desde el punto de vista de su participación en mecanismos de daño tisular, las citocinas que participan en la inmunidad natural conducen a las células efectoras de la inflamación, primordialmente macrófagos y linfocitos T citotóxicos, a reaccionar en forma inespecífica en respuesta hacia un antígeno, con participación mínima o nula de anticuerpos específicos.

Las células T que producen este tipo de citocinas y, por ende, este tipo de respuesta, se conocen como células T del tipo TH1, y se distinguen de las células T del tipo TH2 porque estas últimas producen primordialmente las citocinas que regulan la inflamación con especificidad inmunológica, en la que participan los anticuerpos como principales protagonistas.

En el curso de una respuesta inmunológica se activan ambos tipos de células pero tiende a existir predominio de una de las dos formas de respuesta, ya que uno y otro tipo de células producen citocinas que mutuamente pueden inhibir sus funciones: el interferón  $\gamma$ , producto de células TH1 inhibe a las células TH2, mientras que la IL-10, producida por las células TH2, inhibe la función de las células TH1. Cuando se pierde el balance entre la actividad de uno y otro tipo de células, estos circuitos inhibitorios determinan que exista predominio franco de uno de los dos tipos de respuesta.

Desde el punto de vista inmunopatológico, la forma de presentación clínica, así como la gravedad de algunas enfermedades, parecerían estar definidas por el tipo de células que predominan.

Uno de los ejemplos más floridos a este respecto es la lepra. Cuando un individuo adquiere esta infección y su respuesta es predominantemente de tipo TH1, expresará la forma tuberculoide de la enfermedad, de curso más benigno y mejor respuesta al tratamiento, porque las respuestas predominantemente celulares son más eficientes para la destrucción de las bacterias responsables; en cambio, si la respuesta es fundamentalmente del tipo TH2, aunque se producen cantidades exhuberantes de anticuerpos de todos los isotipos, estos no son eficientes para la eliminación del microorganismo, conduciendo a la forma más grave y difícil de tratar de esta infección, la lepra lepromatosa. En otras enfermedades infecciosas y por autoinmunidad, parece tan importante el papel del balance entre las células TH1 y TH2, que se vislumbra su manipulación como herramienta terapéutica a muy corto plazo.

### **Macrófagos Citotóxicos**

Los macrófagos constituyen el tipo celular predominante en los infiltrados inflamatorios que caracterizan a la inmunidad celular. Hoy se acepta que la gran mayoría de estos elementos son reclutados a partir de monocitos circulantes por citocinas producidas por linfocitos T sensibilizados que han reaccionado con el antígeno específico. De acuerdo al tipo de citocinas que predominen en un determinado individuo y momento, las funciones efectoras de los macrófagos serán diferentes: cuando la respuesta es del tipo TH1, la participación del macrófago es la característica del tipo "retardado", exhibiendo gran actividad citotóxica, de fagocitosis y destrucción intracelular de parásitos; mientras que si predomina la respuesta de tipo TH2, su principal actividad será la de mediar citotoxicidad dependiente de anticuerpos y fagocitosis por el efecto opsonizante de anticuerpos y complemento.

### **Algunos ejemplos de enfermedades humanas con participación de mecanismos inmunopatológicos celulares.**

Existen dos grupos principales de enfermedades humanas con participación de hipersensibilidad celular que se distinguen, por el origen del antígeno o antígenos responsables, en exógeno y endógeno o autólogo. Los antígenos exógenos son muy variables, pero de nuevo pueden considerarse en dos grupos: virales y no virales. Por lo tanto, según la naturaleza del antígeno o antígenos, las enfermedades humanas causadas total o parcialmente por

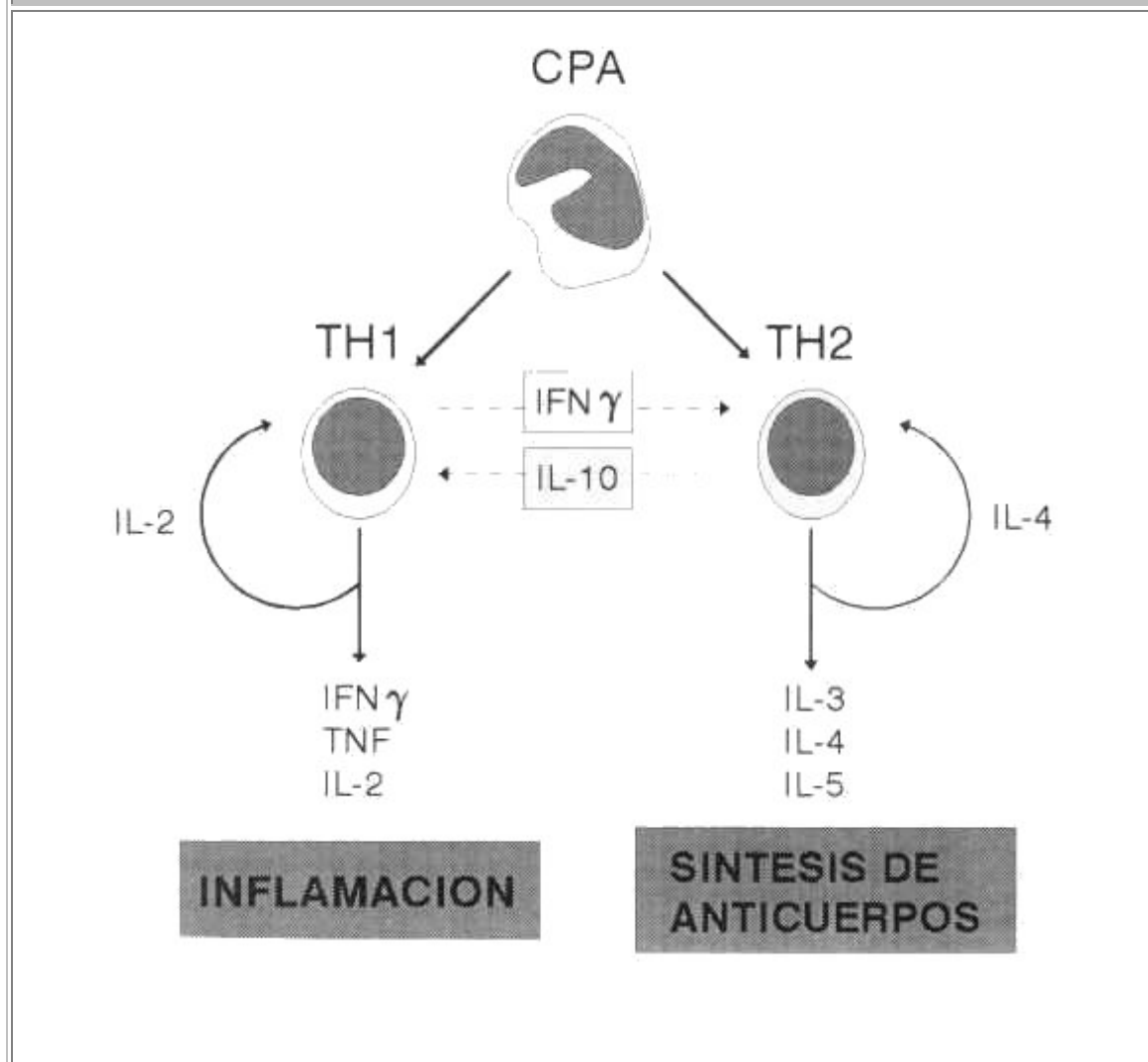
hipersensibilidad celular corresponden a tres categorías generales: no virales, virales y autólogos. En los párrafos siguientes se mencionan algunos ejemplos de cada una de ellas.

El mejor y más común ejemplo de los padecimientos debidos a antígenos exógenos no virales es la dermatitis por contacto. Se trata de una reacción de hipersensibilidad celular producida por una gran variedad de antígenos químicos, que van desde simples elementos como níquel o cromo, hasta sustancias complejas como drogas y cosméticos ; son frecuentes los catecoles derivados de plantas como la hiedra venenosa o el cedro venenoso. Aunque la sensibilización puede ocurrir después de un solo contacto con un antígeno potente, lo más común es que se requieran contactos repetidos.

Una vez que el sujeto está sensibilizado, la dermatitis aparece 24 a 48 horas después de cada exposición al antígeno.

Clínicamente la dermatitis se inicia como una área localizada de eritema, edema y erupción papapulovesicular con prurito intenso. El rascarse conduce inevitablemente a la ruptura de vesículas, dando lugar a una dermatitis aguda serosa. El proceso aumenta en intensidad durante los siguientes 4 a 7 días y puede tardar hasta un mes en resolverse. Debido a que la mayor parte de los antígenos responsables de la dermatitis por contacto son moléculas pequeñas, se sospecha que actúan como haptenos; por lo tanto, probablemente se combinan con albúmina, precursores de queratina, o quizá colágena o proteínas de membranas celulares. Actualmente se sabe que las células de Langerhans de la epidermis desempeñan un papel importante en la presentación del antígeno a los linfocitos, sustituyendo en ello a los macrófagos, que tienen esa función en casi todo el resto del organismo.

## Citocinas y sus funciones



Los mecanismos inmunopatológicos celulares son probablemente responsables de por lo menos parte de las lesiones observadas en ciertas infecciones virales del sistema nervioso central (SNC) y del hígado.

En las enfermedades virales agudas del SNC, como poliomielitis, rabia o herpes simple, las lesiones son consecuencia directa del efecto citopático viral: en cambio, en las encefalomyelitis posvacunales, en la parotiditis y en el sarampión, los virus respectivos causan daño directo mínimo al SNC y los agentes principalmente responsables de la destrucción tisular son las células inmunes sensibilizadas en contra de antígenos virales, mielínicos o combinaciones de ambos.

Un buen ejemplo de este problema era la encefalomyelitis pos vacunal, que se presentaba entre 5 y 15 días después de la aplicación de la vacuna antirrábica preparada con sustancia cerebral; desde que se introdujo la vacuna preparada

en embrión de pato, los casos de encefalomiелitis causados por vacunación antirrábica han desaparecido.

El antígeno en este tipo de hipersensibilidad celular se conoce como proteína encefalitogénica y se conoce bastante bien: su principal determinante antigénico es un nonapéptido con la siguiente secuencia de residuos de aminoácidos: Fe-Ser-Trip-Ala-Glu-Gli-Gln-Lis.

En los varios tipos de hepatitis viral también se sospecha la participación de mecanismos inmunopatológicos celulares, que probablemente reaccionan en contra de los antígenos virales expresados en la superficie de los hepatocitos infectados, o bien de componentes celulares hechos antigénicos por su asociación con partículas virales. En los adultos, el virus B de la hepatitis es muy poco (o nada) citopático; cuando produce hepatitis viral aguda las células hepáticas sólo se destruyen en presencia de células inflamatorias, y en la hepatitis crónica activa (con antígenos de virus B+) se observan muchos hepatocitos infectados sin obvias alteraciones degenerativas; los portadores asintomáticos del virus B, que no revelan infiltrado por células mononucleares, también tienen células hepáticas de este tipo.

En vista de estas observaciones se postula que los anticuerpos humorales dirigidos en contra del antígeno del virus B de la hepatitis son realmente protectores, aunque también se admite que los complejos inmunes son capaces de producir daño en otros sitios del organismo, como la poliarteritis nodosa mencionada con anterioridad.

La polimiositis no sólo ocurre como una enfermedad muscular primaria, sino también asociada a trastornos generales del tejido conjuntivo, como dermatomiositis, lupus eritematoso diseminado, artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conjuntivo y otras más. Los pacientes generalmente se quejan de dolor y debilidad de los músculos afectados, que generalmente son cervicales y lumbares. En la biopsia se observan lesiones de distinta gravedad en las células musculares, que van desde cambios en el diámetro hasta necrosis y sustitución por tejido fibroso, siempre asociadas con infiltrados más o menos densos de células mononucleares, principalmente linfocitos y macrófagos. Los linfocitos obtenidos de pacientes con polimiositis tienen efecto citotóxico en células musculares fetales in vitro, mientras que no le producen daño a fibroblastos embrionarios, lo que sugiere que el efecto es mediado por linfocitos Tc específicos en contra de algún antígeno del miocito.

La tiroiditis de Hashimoto es un ejemplo de daño tisular producido por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, en vista de las siguientes observaciones: i) existen varios anticuerpos dirigidos en contra de distintos antígenos tiroideos, pero ninguno se correlaciona con cambios en los componentes del C; II) los linfocitos de la sangre periférica de sujetos sanos lisan células blanco cubiertas con tiro globulina cuando se incuban en presencia de suero de pacientes con tiroiditis de Hashimoto; III) hay una correlación significativa entre la citotoxicidad y los títulos de anticuerpo antitiroglobulina en grupos de estos pacientes; IV) las células derivadas de especímenes quirúrgicos de tiroiditis de Hashimoto incluyen células NK



capaces de lisar células blanco cubiertas de anticuerpo y v) la ultraestructura de la tiroides revela numerosas células plasmáticas adheridas a la membrana basal del folículo y entre las células foliculares, así como linfocitos y otras células mononucleares.

## **ANAFILAXIA**

Por el riesgo inminente de que cualquier medico puede enfrentarse a un fenómeno tan grave como la anafilaxia, y que la diferencia entre la vida y la muerte puede depender de la destreza de éste para el reconocimiento y tratamiento rápido y apropiado del problema consideramos este capítulo de vital importancia.

La Anafilaxia clínica 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.

**“ La anafilaxia sistémica es la manifestación mas severa e importante de los padecimientos alérgicos .”**

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.

## **FISIOPATOLOGIA.**

La fisiopatología de la anafilaxis es mejor entendida por los efectos fisiológicos de los mediadores sobre los órganos blanco.

### **Histamina:**

- a) Constricción del músculo bronquial
- b) Edema de las vías aéreas y laringe
- c) Incrementa la secreción de moco con la obstrucción de las vías aéreas
- d) Estimula al músculo liso del tracto gastrointestinal causando tenesmo, vomito y diarrea
- e) Rompe la integridad vascular de la piel resultando en Urticaria y Angioedema
- f) Vasodilatación con reducción del volumen sanguíneo circulante, progresiva caída de la presión arterial y shock.

## **Leucotrienos**

Actúa directamente alterando el tono de la musculatura lisa bronquial e incrementa la acción de la histamina en este órgano blanco.

## **PAF (factor activador de plaquetas)**

Incrementa la liberación de histamina y serotonina de las plaquetas, estas sustancias afectan el tono de la musculatura lisa y la permeabilidad vascular ECF-A (factor quimiotáctico de eosinófilos) recluta eosinófilos a áreas de actividad y estas células liberan mediadores secundarios y estos pueden limitar los efectos de los mediadores primarios.

## **Prostaglandinas**

Actúan sobre el tono de la musculatura lisa y la permeabilidad vascular.

## **ETIOLOGÍA.**

Entre los principales agentes causantes de anafilaxia y reacciones anafilactoides están:

- **Antibióticos:** Penicilinas, Cefalosporinas, tetraciclinas, estreptomicina etc.
- **Agentes terapéuticos:** Extractos alérgicos para inmunoterapia relajantes
- Musculares, vacunas, anestésicos locales etc.
- **Alimentos:** Leche, huevo, pescado, cacahuates, cítricos etc.
- **Venenos de insectos:** Abejas, Avispas etc.
- **Las anafilactoides:** Ácido acetilsalicílico, analgésicos no esteroideos, medios
- De contraste, tartrazinas, hierro dextran.

La Anafilaxia Idiopática es un diagnóstico de exclusión y podrá ser hecho únicamente después de que las otras causas de Anafilaxia y los otros diagnósticos diferenciales se han considerado.

**Los dos grupos de mayor importancia como agentes etiológicos de la anafilaxia son Las Drogas y los Insectos (abejas, avispas, etc.).**

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

**Las manifestaciones clínicas pueden ser:**

**Inmediatas:** Inicio de minutos a menos de una hora.

**Tardías :** de 4 a 8 has.

**Locales:** Urticaria y Angioedema en los sitios de exposición (angioedema del intestino después de ingerir alimento)

**Sistemicas:** Tracto respiratorio, cardiovascular, digestivo.piel etc.

### **Las reacciones podríamos dividir las en:**

**Reacciones leves sistemicas:** Cosquilleo, hormigueo, prurito principalmente de manos y pies, sensación de calor y puede acompañarse de congestión nasal edema de párpados, estornudos, lagrimeo, esta sintomatología es de inicio inmediato en las primeras dos horas de exposición y la duración depende del tratamiento instalado, generalmente no pasa de un día.

**Reacciones Moderadas Sistemicas:** Incluye los síntomas de la reacción leve mas la presencia de tos, disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema de laringe, disfonía, urticaria generalizada y puede ocurrir náusea y vómito, prurito generalizado sensación de calor y una gran ansiedad. El inicio y duración son muy semejantes a las de la reacción leve.

**Reacciones Severas Sistemicas:** Estas reacciones pueden ser súbitas, pueden iniciar con las leve y moderada descritas pero progresa rápidamente en minutos y en algunas ocasiones puede presentarse sin síntomas previos con importante broncoespasmo, disnea, edema de laringe con ronquera y estridor cianosis y puede llegar hasta paro respiratorio, El edema gastrointestinal y la hipermotilidad puede provocar náusea, vómito, diarrea, cólicos, incontinencia fecal o urinaria, Convulsiones tanto por irritación del SNC o por hipoxia, Colapso cardiovascular con hipotensión arritmias cardíacas, shock y coma.

Los síntomas de Colapso cardiovascular y los signos de falla respiratoria pueden ser muy rápidos e incluso ser los primeros signos objetivos de una manifestación de anafilaxia.

Aunque los principales grupos de muertes por anafilaxia están en personas por arriba de los 20 años la principal causa de muerte por anafilaxia en niños es por edema laríngeo y en adultos de una combinación de hipoxia, edema laríngeo, y arritmias cardíacas.

### **DIAGNOSTICO.**

Por las características de la anafilaxia el diagnóstico es básicamente clínico. El laboratorio apoya en muy poco sin embargo será de utilidad para el diagnóstico diferencial.

En el diagnóstico diferencial de las reacciones leves quizá repasar las causas específicamente Urticaria y angioedema sea suficiente.

Sin embargo las reacciones severas con Falla respiratoria, colapso vascular y pérdida de la conciencia es muy importante establecer dx diferencial, las condiciones más frecuentes son:

1. **Reacciones vasovagales y síncope:** A menudo ocurren con inyecciones y situaciones dolorosas, aunque se puede presentar palidez y diaforesis, no hay cianosis, la presión baja pero de ninguna manera igual que en la anafilaxis, no hay prurito y no hay falla respiratoria, puede recuperarse con reclinación y reposo.
2. **Infarto al miocardio:** El principal síntoma en el infarto es el dolor en el pecho aunque puede no tener ninguna irradiación específica, sin embargo no hay prurito, no hay urticaria, no hay estridor ni hiperinflación por retención de aire, aquí es muy útil el ECG y laboratorio para medición de enzimas.
3. **Insulina, reacciones debidas a la hipoglucemia:** Estas son caracterizadas por debilidad, palidez, diaforesis, perdida de la consciencia, pero no hay edema de vías respiratorias, no hay insuficiencia respiratoria, no hay urticaria prurito etc. y no se debe de perder de vista que la insulina puede provocar una verdadera reacción anafilactoide, un dextrostix o glucemia es útil.
4. **Reacciones histéricas:** Puede ocurrir síncope o perdida de consciencia pero esta es muy transitoria no hay cianosis ni insuficiencia respiratoria. No hay hipotensión,

## TRATAMIENTO:

El estar preparado para el tratamiento en nuestro consultorio es muy importante.

### Equipo

Estetoscopio y esfigmomanometro  
torniquete, jeringas, agujas hipodérmicas, agujas largas incluso de calibre 14  
Equipo para administración de oxígeno por mascarilla  
Equipo para entubación, con ambu.  
Nebulizadores para broncodilatadores  
Soluciones para poder canalizar vena (glucosado, fisiológico, etc.)

### Medicamentos

Adrenalina acuosa 1:1000  
Antihistamícos para administración endovenosa (clorotrimeton, benadryl)  
Ranitidina para IV.  
Ampolleta de aminofilina para aplicación IV  
Broncodilatadores para nebulizador (ventolin)  
Corticoesteroides para aplicación IV, (metilprednizolona, hidrocortisona etc.)  
Vasopresores

“En el tratamiento de la anafilaxia, la rapidez de la intervención y la toma de decisiones puede salvar la vida de su paciente”

1. Valoración inmediata del sistema cardiovascular y respiratorio, si el paciente esta en paro las medidas de resucitación cardiopulmonar deberá ser de extrema urgencia, ante la inminencia del shock colocar al paciente recostado con los pies elevados.
2. La primera droga a administrar es la **Adrenalina** en solución acuosa y una dilución de 1:1000 y a una dosis de 0.01 ml/kg. Subcutánea dosis máxima de 0.3 ml. cuando la anafilaxia fue secundaria a una inyección o a un piquete siempre y cuando no sea en la cabeza o cuello deberá de recibir una segunda administración e 0.01 ml/ kg. sin pasar de 0.3 ml en la zona del piquete, esto reduce de una manera considerable la absorción el antígeno. Esta dosis de Adrenalina puede ser repetida cada 15 o 20 minutos dependiendo de la evolución máximo de 3 dosis.  
La administración IV de adrenalina tiene un alto riesgo de arritmias, sin embargo

Cuando la evolución es mala y hay shock evidente o Colapso vascular, podrá administrarse a una dosis de 0.1 ml de adrenalina 1 :1000 diluida en 10 ml de solución fisiológica (para quedar en una dilución de 1 :100,000) y administrar IV durante un periodo de 15 a 20 minutos. Considérese esta medida cuando el paciente esta en riesgo de perder la vida.

3. Torniquete En caso de que la reacción de anafilaxia sea debido a un piquete de insecto o por una inyección se utilizara un torniquete cercano al sitio del piquete o inyección , este podrá liberarse 1-2 minutos cada 10 minutos.
4. Oxígeno siempre que sea posible hay que administra oxígeno a los pacientes con cianosis, disnea, sibilancias por espasmo bronquial, a una dosis de 3 a 5 lts. por minuto.
5. Antihistaminicos el Benadryl (difenhidramina) a una dosis de 1-2 mg por kilo deberá ser administrada IV lentamente en un tiempo no menor de 15 minutos , puede ser administrada IM o hasta vía oral, otra opción es el clorotrimeton (clorfeniramina) IM, IV u oral a dosis de 0.35mgxkgx24 hs el antihistaminico deberá de continuarse por vía oral cada 6 hs para prevenir recurrencia de la reacción principalmente de urticaria y angioedema, principalmente para administración oral los antihistaminicos de la nueva generación pueden ser muy buena opción y continuarlos cuando menos por un lapso de una semana.

Aunque realmente no hay muchos estudios controlados la administración de un antihistaminico h2 como la ranitidina agregado al H1 puede ser administrada IV lentamente a una dosis de 2-4 mg por kilo por día dividido en tres dosis . o bien Cimetidina 20-25mgxkgx24 hs.

**Corticosteroides .-** La administración temprana después de la adrenalina y del antihistaminico es de mucha ayuda para prevenir la recurrencia de los síntomas, y la fase tardía, la dosis inicial de la hidrocortisona es de 7-10

mg/kg. y posteriormente 5 mg/kg. cada 6 hs o Metilprednisolona 2-3 mgx kg. y no deberán ser descontinuados cuando menos por 3 a 4 días.

Cuando a pesar de las medidas enunciadas el paciente no mejora, persiste hipotenso o con problemas de dificultad respiratoria, deberá de internarse inmediatamente y de preferencia en una unidad de cuidados intensivos para la administración de:

- Líquidos parenterales de solución glucosada- fisiológica inicialmente a una dosis de 30 ml por kilo en una carga para la primera hora, deberá de repetirse de acuerdo a su evolución para mantener una presión por encima de 50 mm de Hg.
- Vasopresores: cuando a pesar de las soluciones y manejo persiste hipotenso deberá de manejarse con vasopresores bitartrato de norepinefrina diluir en 250 ml (glucosado 5% y fisiológico ) 1 ml y pasar 0.5 ml /minuto.
- Dopamina 15 mcg /kg/minuto IV, preferible sobre la norepinefrina en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

**Broncodilatadores.-** Regularmente la misma adrenalina alivia la presencia de broncoespasmo sin embargo cuando esta presente a pesar de esta, La nebulización de salbutamol 0.5 ml de la solución al 5% ,en 2 ml de agua y dos de fisiológico para nebulizar durante 8-10 minutos y repetir cada hora las primeras tres horas es de muchísimo beneficio para mejorar la permeabilidad de las vías aéreas por broncodilatación.

En caso de que el broncoespasmo persista deberá de administrarse AMINOFILINA a una dosis de 5-7 mg por kilo en solución cuando menos 30 ml para pasar en 30 minutos y posteriormente una dosis de 5 mg por kilo para administrar cada 6 hrs durante 30 minutos.

**Intubación y traqueostomía.-** Cuando a pesar del manejo el paciente no mejora y no se puede restablecer la permeabilidad de las vías respiratorias por el edema deberá de intentarse la Intubación endotraqueal, Y NUNCA RETRASAR LA DECISION DE ESTE PROCEDIMIENTO SI SE REQUIERE para el caso de la traqueostomía deberá de ser realizada por personal calificado y en sala de operaciones de ser posible.

**Terapia de soporte.-** Después de que el paciente ha sido estabilizado, deberá de mantenerse la terapia de mantenimiento con líquidos y drogas por el tiempo en que se requiera y las funciones vitales se hayan reinstalado. Esto puede ser de pocas horas a varios días, en los caso mas severos la muerte puede ocurrir dentro de los primeros treinta minutos, con el manejo usualmente la recuperación es completa, a menos que haya sufrido durante la crisis un infarto al miocardio o daño al SNC.

Un hecho es que en estos casos las reacciones subsecuentes con el mismo antígeno pueden dar lugar a reacciones mas severas y mas rápidas, por lo que

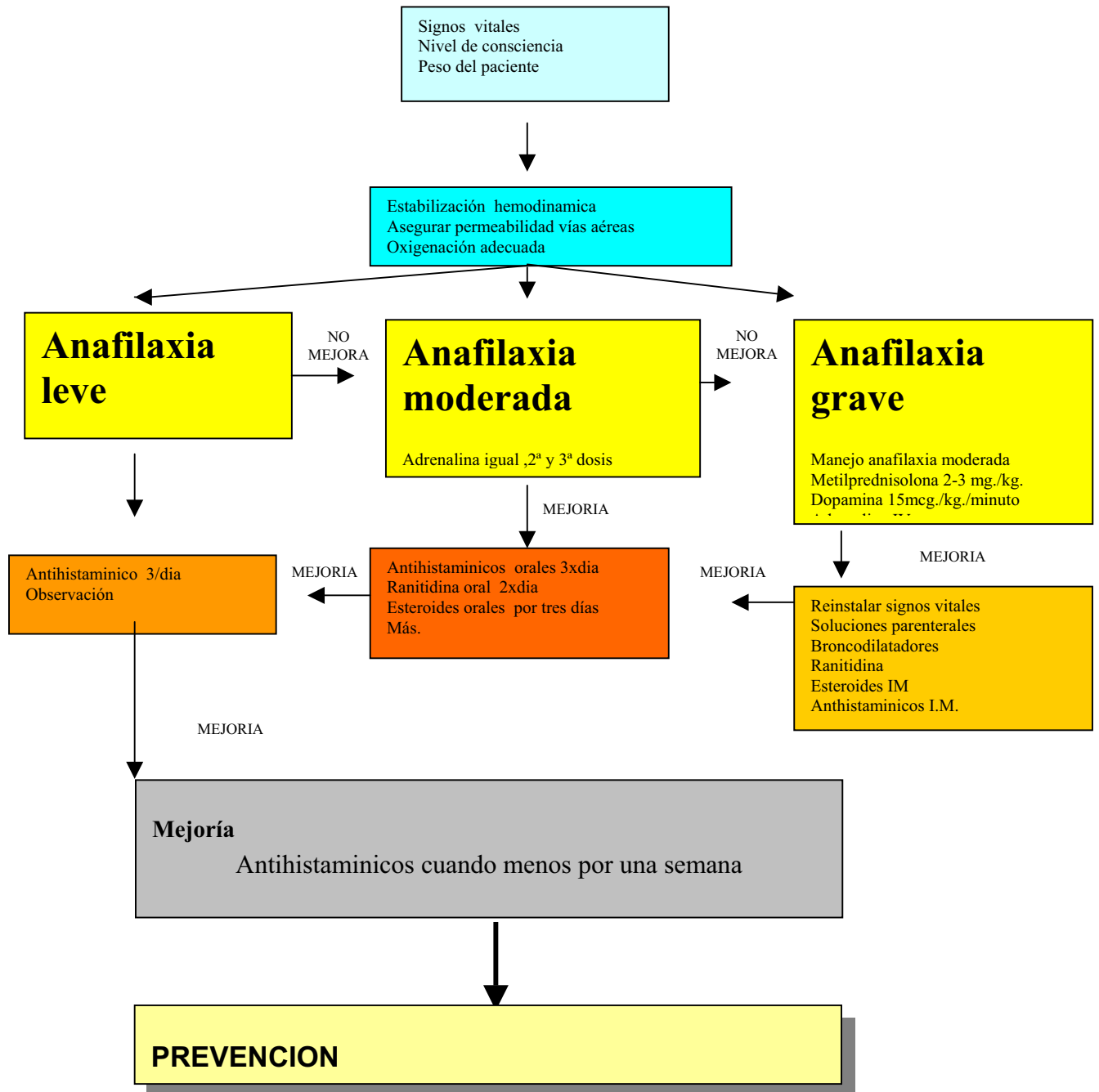
un pilar muy importante del manejo de la anafilaxis es la Prevención. (Cuadro 2)

## Cuadro 2

### **Las consideraciones siguientes de Prevención son muy importantes.**

- historia clínica completa en cuanto a reacciones alérgicas a drogas
- dar medicamentos orales sobre los parenterales
- cuando se administre una droga, espera del paciente en el consultorio 30 minutos
- Siempre checar las etiquetas de los medicamentos antes de administrarlos
- enseñar a los pacientes a portar una identificación señalando cualquier tipo de alergia a algún medicamento
- en los paciente sensibles principalmente a insectos deberán de portar una inyección de adrenalina para autoaplicación tipo Ana Kit.
- Cuando sea posible practicar pruebas cutáneas para identificar riesgos
- Las siguientes drogas requieren de protocolos de administración y premedicación
  - Medios de contraste : premedicación y usar de preferencia de baja osmolaridad
  - Anestésicos locales : practicar pruebas cutáneas de sensibilidad
  - Sangre y productos de la sangre en deficientes de IgA
  - Uso de sangre de donadores deficientes de IgA
  - Usar productos de sangre depletados de IgA (existen algunas preparaciones de gammaglobulinas)

# Anafilaxia





## **SHOCK ANAFILÁCTICO**

Es una reacción alérgica extrema. Habitualmente no sucede en la primera exposición del organismo al alérgeno, sino que sucede después de que la persona que ya se ha expuesto, ha quedado sensibilizada a esa sustancia en particular.

Los síntomas principales incluyen comezón extrema, edema facial, y espasmos musculares que aunados al edema pueden causar obstrucción de la vía aérea, náusea, vómito, dolor abdominal, y una baja muy brusca de la presión arterial causada por la dilatación de los vasos sanguíneos capilares. Toda esta serie de eventos, puede provocar la muerte del paciente, si éste no es atendido rápida y adecuadamente.

No hay hasta ahora evidencias convincentes de que la edad, el sexo, la raza, o el sitio geográfico donde uno habite, sean factores que predispongan al desarrollo de este tipo de reacciones; ni siquiera el hecho de que la persona sea alérgica, es un factor que incremente las posibilidades de desarrollar una reacción de tipo shock anafiláctico. Puede ocurrirle a cualquiera, en cualquier circunstancia.

Hay una gran cantidad de sustancias capaces de despertar una reacción de tipo shock anafiláctico, entre las más comunes se encuentran los venenos de avispas, abejas, serpientes y arañas, por lo cual debemos ser cautos cada vez que salimos al campo. Hay otras sustancias que también de manera frecuente causan reacciones anafilácticas, estas son los sueros utilizados en el tratamiento de diversas enfermedades, la única "ventaja" es que éstos son generalmente administrados en áreas hospitalarias y en caso de que ocurra una reacción de este tipo, se tendrán todos los medios necesarios para su eficaz y pronto tratamiento.

El tiempo en el que aparecen los síntomas luego de la exposición es muy variable, pero una característica común es que sea en cuestión de segundos o minutos.

El diagnóstico, cuando se tiene toda la gama de signos y síntomas, salta a la vista de manera evidente. Sólo que en ocasiones se presenta únicamente urticaria, o bronco espasmo sin ningún otro síntoma. Es aquí en donde una cuidadosa historia clínica y una adecuada exploración física, nos ayudarán a revelar el diagnóstico.

El tratamiento dependerá, de las manifestaciones presentes; así que no profundizaremos en este. Lo que es muy importante recalcar es que el tratamiento debe ser inmediato para evitar complicaciones que en cuestión de minutos, pudieran causar la muerte del paciente.

Es una reacción del organismo al tener contacto, aplicación o la toma de un medicamento, y puede aparecer de forma inmediata (en segundos o minutos) sus síntomas pueden ser:

- comezón en las palmas de las manos y plantas de los pies
- sensación de calor en todo el cuerpo
- erupción en la piel con formación de ronchas
- sensación de lengua gruesa
- dificultad para tragar y respirar
- tos, silbidos en el pecho
- fatiga
- taquicardia
- vómitos
- movimientos intestinales
- ansiedad.

Si este cuadro persiste y no es tratado, aparecerá una coloración violácea en labios y uñas e hipotensión, así como arritmia cardíaca y entrada en shock, con pérdida de conciencia y exitus.

La incidencia de anafilaxia (choque alérgico) es conocida en relación con la penicilina de 10 a 50 por cada 100.000 inyecciones.

Las reacciones alérgicas abarcan desde erupciones locales leves hasta sistémicas graves que ponen en riesgo la vida. Los síntomas más frecuentes se observan en la piel y aparato respiratorio, aunque también se producen afecciones gastrointestinales y cardiovasculares. La pronta identificación con valoración rápida e intervenciones inmediatas son necesarias para prevenir la posible muerte. La administración parenteral de penicilina y las picaduras por himenópteros son las causas frecuentes de anafilaxis letal.

## **FISIOPATOLOGÍA E INMUNOLÓGICA CLÍNICA**

La hipersensibilidad es una reacción excesiva del sistema inmunitario hacia los antígenos causantes. El contacto inicial con el antígeno generalmente no produce reacción clínica evidente, sino que sensibiliza al sistema inmunitario, de modo que el contacto siguiente produce la reacción clínica. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata son las que se manifiestan en segundos o pocos minutos después del contacto con el antígeno, cuando este reacciona con el anticuerpo. En seres humanos, tales reacciones son mediadas principalmente por la IgE y originan ataques de asma extrínseca, rinitis alérgica, urticaria, angioedema, y anafilaxis.

Los haptenos son compuestos orgánicos de bajo peso molecular que, unidos con una proteína, forman complejos antigénicos que estimulan reacciones del sistema inmunitario. Los antígenos que principalmente estimulan la producción de IgE se llaman alergenos y casi todos son proteínas. En el contacto inicial, los alergenos reaccionan con los precursores de células B y con células T, con lo que generan células T auxiliares y células B activadas. A su vez, se

producen células B anamnésicas y plasmacitos, que son productores de IgE específica.

La IgE se une a receptores específicos en las células cebadas y basófilos. Cuando el antígeno se une a la inmunoglobulina en estas células, desencadena la liberación de mediadores que son los causantes de las reacciones locales y sistémicas. Tales mediadores biológicos promueven aumentos de permeabilidad vascular, vasodilatación, contracción bronquial y de músculo liso, hipersecreción de moco y atracción de células mediadoras de la inflamación. Por tanto, las manifestaciones dependen del sitio, o los sitios donde los mediadores ejercen su efecto. Algunos de éstos son histamina, bradicinina, factor activador de plaquetas, heparina, proteasa y leucotrienos.

La reacción alérgica acelerada causa la liberación de grandes cantidades de histamina, produciendo una notable vasodilatación. La presión arterial baja debido a que el tamaño del sistema vascular excede la cantidad de sangre aun cuando el volumen sanguíneo normal.

La descripción clásica abarca cuatro tipos de hipersensibilidad. La de tipo I es una reacción contra alérgenos mediada por IgE y posiblemente IgG. Estas reacciones son producidas por la fijación de los alérgenos a los anticuerpos de superficie de las células cebadas y los basófilos.

Las reacciones tipo II son aquéllas en que la IgG y la IgM reaccionan con los antígenos de superficie de las células, se activa el complemento y hay fagocitosis por células destructoras. Las más frecuentes manifestaciones clínicas de este tipo de reacciones son las relacionadas con transfusiones e sangre. Y estas reacciones son la causa menos frecuente de reacciones alérgicas farmacoinducidas.

Las reacciones tipo III las originan complejos inmunitarios solubles que a su vez, activan al sistema del complemento y a las plaquetas para formar agregados plaquetarios y complejos de IgE. Este tipo de reacción ocurre después de administrar toxoide tetánico.

Las reacciones de tipo IV, mediadas por células, no incluyen la participación del complemento o anticuerpos. También se les llama reacciones de hipersensibilidad tardía y se deben a la migración de linfocitos T activados específicamente, el área de presentación del antígeno.

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Los síntomas relacionados con la anafilaxis pueden aparecer pocos segundos después de la exposición al alérgeno o demorar hasta una hora. Sin embargo lo más común es que se inicien en los primeros minutos y afecten principalmente al sistema cardiovascular y el aparato respiratorio. También suelen manifestarse en piel o aparato digestivo y además, la afección puede ser generalizada, abarcando a varios sistemas y aparatos al mismo tiempo.

Los síntomas clínicos de la anafilaxis. A los pacientes que han sufrido ataques previos, una aura les advierte que la reacción es inminente. Entre las manifestaciones cutáneas se cuentan eritema generalizado, prurito, urticaria progresiva y angioedema. Este último por lo general se produce en cabeza, cuello, cara y vías respiratorias superiores, a veces hay rubor, escalofríos y diaforesis, o una sensación vaga de rigidez en la faringe y tórax que empeora hasta convertirse en espasmo laríngeo y bronquial, con manifestaciones como ronquera, estridor y sibilancias, las cuales pueden progresar hasta provocar insuficiencia respiratoria grave. Muchas personas sin antecedente de enfermedad respiratoria reactiva sufren broncospasmo más grave. Otros síntomas frecuentes son náusea, cólico abdominal, vómito y diarrea. A veces, el mareo es la manifestación inicial de colapso cardiovascular inminente y por consecuencia, taquicardia, hipotensión y manifestaciones características de choque. También es posible que surjan disritmias cardíacas e isquemia grave, las cuales pueden desencadenar infarto miocárdico.

Las personas que tienen antecedentes de alergia afrontan mayor riesgo de reacciones anafilácticas graves. La administración de bloqueadores adrenérgicos beta. Sobre todo en pacientes que están en mayor riesgo de anafilaxis, predispone a sufrir reacciones más graves. Además, en quienes reciben tales medicamentos y surgen anafilaxis, ésta puede ser resistente a las dosis normales de adrenalina.

## **DIAGNOSTICO.**

Con frecuencia, el diagnóstico es evidente, si bien en las etapas iniciales puede subestimarse la posible gravedad de la reacción. El diagnóstico diferencia la variación según que los síntomas predominen o no en un solo aparato o sistema. El diagnóstico diferencial debe considerarse entre otros embolia pulmonar, infarto miocárdico agudo, disritmias cardíacas, obstrucción respiratoria.

Deshidratación, entre otros. No hay examen de laboratorio o prueba diagnóstica específica. Se deben de tomar de manera general, biometría hemática completa, glucosa en suero, electrolitos, nitrógeno en urea sanguínea, Creatinina y análisis general de orina. Además pueden requerirse mediciones de gases en sangre arterial para valorar el estado de ventilación.

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento comienza con la atención a las vías respiratorias. Está indicado aplicar oxígeno mediante mascarilla con flujo elevado y administración inmediata de adrenalina. Se prefiere que esta última sea por vía IV en dosis de 0.3 – 0.5 mg de solución al 1:10000, si hay signos de choque. Cuando no es posible establecer una línea intravenosa, la inyección en el plexo venoso de la lengua puede ser la vía de acceso más rápida. La administración endotraqueal es otra opción si ya se logró garantizar la permeabilidad respiratoria.

Puede requerirse inmediata intubación endotraqueal, si bien tiene a dificultarse sobremanera cuando hay angioedema o laringospasmo grave.

Hay que emprender la vigilancia cardiaca, además de obtener ECG de personas con antecedentes de cardiopatías o síntomas sistémicos. Se debe administrar líquidos IV de solución de Ringer con lactato o solución salina normal. El aumento de la permeabilidad vascular hará que surja edema pulmonar, sin importar que se administre o no líquidos.

Administrar antihistamínicos y de corticosteroides por vía IV como la metilprednisolona en dosis de 125 mg. A veces la hipotensión rebelde obliga a administrar dopamina, levoterenol o venoclisis con adrenalina.