

# CARTALENA N° 105

## Hipersensibilidad y Reacciones Inmunológicas de Anafilaxia

### Introducción

Luego de que un animal ha sido inmunizado, al enfrentarse nuevamente con el agente antigénico (ya sea biológico, farmacológico, ambiental.), se dispara un aumento secundario de la respuesta inmune. No obstante en algunos casos dicha reacción se torna excesiva y lleva a cambios tisulares muy importantes. Esto si se dan las condiciones de que el antígeno se encuentre en cantidades relativamente grandes o si la inmunidad humoral o celular está en niveles elevados.

Dichas reacciones son las mismas que defienden y ayudan a combatir infecciones en condiciones normales y de forma exacerbada son conocida como hipersensibilidad. Las mismas se clasifican en 4 formas clásica:

Tipo I - Respuestas Anafilácticas.

Tipo II - Respuestas Citotóxicas dependientes de Anticuerpos.

Tipo III - Respuestas mediadas por Inmunocomplejos.

Tipo IV - Respuestas Celulares mediadas por Células T, de aparición Tardía.

### Hipersensibilidad Tipo I Reacciones Anafilácticas

Un animal hipersensibilizado reacciona en forma rápida con signos de asfixia generalizada, respiración sibilante y si no media tratamiento puede llegar a la muerte.

Al examen se puede observar una intensa constricción de los bronquios y bronquiolos, acompañado por lo general de contracciones de musculatura lisa y dilatación de capilares. En muchos casos puede únicamente prevenirse la muerte por una inyección I/V de adrenalina para contrarrestar dicha dilatación periférica y la contracción del músculo liso.

Esta reacción se debe a la interacción de la liberación de IgE y la degranulación notable de los mastocitos, responsable de la liberación de histamina, la liberación de heparina por parte de las células cebadas, SRS-A (sustancia de anafilaxia de reacción lenta), ECF-A (factor quimiotáctico de los eosinófilos, las prostaglandinas y otros mediadores inflamatorios vasoactivos desembocando en un shock o hipersensibilidad.

Desde el punto de vista fisiopatológico el Shock se define como una mala o inadecuada percusión tisular que lleva a la falta de oxígeno y nutrientes a nivel de los tejidos.

### Fisiopatología

Existen dos tipos de Mastocitos principales reconocidos, por ejemplo, los de la mucosa del intestino por un lado y los del peritoneo y tejido conectivo por otro. Los mismos se diferencian entre otros aspectos en el tipo de proteasa y proteoglucano de los gránulos, y en la respuesta proliferativa del mastocito de mucosa ante la IL3 del linfocito T (que es una reacción mediada por una combinación

de IL3 (interleuquina) e IL4). Ambos tipos de mastocitos tienen promotores en común y son interconvertibles según las condiciones del medio, presentándose el fenotipo Mucoso favorecido por la IL3 y el fenotipo Conectivo por un factor fibroblasto. Sin embargo ambos presentan un receptor de alta afinidad por la región de unión C 2:C 3 del IgE, propiedad igual a la que poseen sus similares circulantes los basófilos. El enlace cruzado de anticuerpos IgE ligados a un mastocito por medio de un hapténo bivalente activa la liberación del mediador, siendo los trímeros más efectivos y los tetrámeros aún más. Además la degranulación es inducida cuando la IgE tiene enlaces cruzados con la anti-IgE (siendo el univalente anti-IgE fab inactivo). Posterior a la formación de los puentes entre receptores se dispara rápidamente la degradación de Fosfatidil inositol a trifosfato de inositol, la generación de diacilglicerol y un incremento del calcio libre intracitoplasmático.

La cascada de reacciones bioquímicas produce "fusogenos" activos de membrana como el Acido liso-fosfatidico (que facilita la fusión de las membranas granulares y la degranulación) y una serie de metabolitos del Acido Araquidónico formados por las vías de la ciclo-oxigenasa y la lipo-oxigenasa.

Osea que los mediadores preformados liberados de los gránulos poseen: histamina, heparina, factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos, y factor activador de plaquetas, mientras que leucotrienos LTb4 LTc4- Ltd4, PGd4 y tromboxanos son sintetizados en ese momento. Cuando se produce una liberación masiva de los mediadores antes mencionados y en condiciones anormales como ocurre en una enfermedad de hipersensibilidad, van a dominar efectos bronco constrictores y vaso dilatadores muy peligrosos, por sobre los efectos normales de reacción inflamatoria aguda de defensa, en los cuales participan normalmente y que además son la gran mayoría de los casos.

Por otro lado las reacciones o la magnitud de esta no depende de la dosis del antibiótico o vacuna que las origino, ni del numero de picaduras en el supuesto caso de himenópteros. Por lo tanto el grado de reacción esta dado por la sensibilización previa y cualquier exposición al antígeno o alérgeno, en cualquier dosis o numero de las mismas puede ser fatal.

### **Clínica**

La clínica se caracteriza por comenzar con prurito, enrojecimiento y edema facial, urticaria generalizada y angioedema, debilidad, shock hipovolémico, disnea y diarrea. En especies como los felinos se caracteriza por vómitos, diarrea (acuosa hemorrágica), shock anafiláctico, disnea, cianosis, prurito facial y salivación.

Por lo general, luego de unos minutos todas las especies experimentan disnea, puede haber tos seca, broncoespasmo y edema laríngeo. Raras excepciones hay hemorragias o edema pulmonar, cambios cardiocirculatorios y/o del Sistema Nervioso Central con congestión vascular, daño hipóxico e incluso infartos agudos de miocardio.

En los casos de animales que entran en shock son Urgencias Clínicas, pero ante la sospecha de alergia de un paciente se puede realizar pruebas dérmicas como se realizan en el caso de las Penicilina.

Dicha reacción alérgica, como todas se da en pacientes hipersensibilizados expuestos a cualquier dosis y se dan por lo general en la 2ª o 3ª dosis. Pueden aparecer sin una exposición previa conocida a la penicilina, aunque los anticuerpos demuestren lo contrario (casos de exposición previa a hongos del genero *Penicillium* en alimentos, penicilina en leche de vaca u hongos *Penicillium* en piel). En el caso particular de la penicilina las reacciones son menores si se administró por vía oral que por parenteral y se pueden desencadenar en forma cruzada ante cualquier penicilina e incluso, por su parecido estructural, con las Cefalosporinas también de forma cruzada.

El cuadro de este shock es el característico con hipotensión, colapso cardiovascular intenso y se puede dar con cierto predominio en :

*Sistema Respiratorio* - Bronconstricción, obstrucción respiratoria alta, hipóxia, cianosis, edema angioneurótico o de glotis.

*Sistema Cardiovascular* - Hipotensión, sudoración, colapso circulatorio y palidez.

*Síntomas Dermatológicos* - Eritema, urticaria progresiva y/o gigante, edemas y prurito intenso.

*Sistema Gástrico* - Cólicos intensos, nauseas, vómitos, y diarrea.

Para estos fármacos se realiza la prueba intra dérmica de tolerancia, inoculándose 0.1 ml de producto , con el control o precaución de solución fisiológica y heparina, en un lugar visible y libre de pelos.

También se puede tratar de desensibilizar al paciente alérgico a través de la administración consecutiva de pequeñas dosis crecientes de producto. Procedimiento que debe ser extremadamente controlado ya que es sumamente peligroso.

### **Principios de la Terapia**

En todos los casos de shock anafiláctico, cualquiera sea el antígeno o alérgeno reaccionante, se recomienda la administración de Adrenalina Endovenosa, para antagonizar los efectos de la histamina sobre el aparato respiratorio y cardiovascular. También administrar Glucocorticoides (Dexametasona), Antihistamínicos H1 (broncodilatadores), Simpaticomiméticos vasoconstictores, 1 inotrópicos y 2 broncodilatadores por un periodo de tiempo prudencial o hasta que desaparezca el agente causal.

Estos fármacos acompañados de oxígeno y fluido terapia, en los casos que sea necesario, tienden a revertir los mecanismos patógenos de la anafilaxis en los diferentes órganos diana que estos procesos actúan.

**Adrenalina** 1/1000 0.1 mg/kg, **Broncodilatador aminofilina** 5-10 mg/kg, **Corticoide Dexametasona** 1mg/kg, **Antihistamínicos Difenidremina** 0.5- 1mg/kg, **Simpaticomimético Dopamina** 2.5-5 g/kg.

Los grandes objetivos de una terapia ante un shock son principalmente basados en la necesidad de retomar lo antes posible el suministro de oxígeno y nutrientes a las células, normalizando los factores hemodinámicos, volumen, presión y flujo sanguíneo básicamente. Por lo tanto los objetivos en grandes rasgos son :

- Normalizar consumo y distribución de oxígeno. Mantener el hematocrito en valores aceptables para la especie, con mucosas rosadas y el paciente en alerta. Asegurar el consumo de oxígeno asegurando las vías aéreas superiores y ventilación adecuada.

- Normalizar volumen Sanguíneo. Control de la presión Venosa Central sin descuidar la proteinémia. La mejor opción es el uso combinado de Soluciones hipertónicas por el poder osmótico y soluciones coloidales por su poder oncótico.
- Normalizar Flujo Sanguíneo. Normal tiempo de llenado capilar, diuresis estable, mucosas rosadas y calientes.-
- Presión Sanguínea. En los casos que haya hipotensión se puede usar un antagonista (constricción periférica) sin efecto 1.
- Normalizar Ritmo y Frecuencia Cardiaca. Las arritmias suelen desaparecer solas en 2 o 3 días a medida que desaparece la causa, si persiste se tratan con fármacos antiarítmicos.

### **Otras reacciones de Hipesensibilidad**

#### **Hipersensibilidad Tipo II**

En este caso en una reacción autoinmunitaria la cual lleva a una lesión celular. Este tipo de reacción implica unión del Anticuerpo a la célula huésped con o sin complemento y el daño subsecuente. Se han visto reacciones de este tipo después de vacunar con productos a virus vivo modificados, el mecanismo se orienta contra los Glóbulos Rojos y contra sus precursores en anemias no regenerativas.

Los signos clínicos hacen pensar en cualquier desorden hematológico con recuento menor de plaquetas, mayor tendencia a la hemólisis intra vascular, microaglutinación espontánea. Puede verse Trombocitopenia leve y transitoria. Se presume un mecanismo de autoanticuerpos o activación del sistema inmune contra los glóbulos rojos con anticuerpos de superficie preexistentes.

#### **Hipersensibilidad Tipo III**

Reacción relacionada con la formación y depósito de complejos Antígeno-Anticuerpo. Relacionados más que nada a la inmunización pasiva con sueros hiperinmunes. Derivando en casos de alteración de los microvasos de estructuras como el Glomérulo Renal, Articulación o Tracto Uveal.

#### **Hipersensibilidad Tipo IV**

Reacción post vacunal frecuente en felinos, sobre todo, en el punto de inoculación. Lesión tipo Granuloma Exudativo. Manifestaciones dada por inmunoterapias con productos que contienen pared celular bacteriana como estimulador de las defensas.

### **Reacciones No Inmunológicas**

\*Reacción Local. Es la más común y la que menos complicaciones trae.

Se presenta con irritación local, dolor, eritema, tumefacción y abscesos. Si la manifestación perdura por un periodo mayor a las 2-3 meses se sugiere hacer una punción para descartar neoplasias.

\*Contaminación. Puede llegar a presentarse con el uso de frascos multidosis y el re-uso de los mismos pasados algunos días de su apertura. Es difícil que ocurra utilizando material estéril y

desechable un cada uso. Recordar que el frasco esta expuesto a contaminación ambiental cada vez que lo sacamos y ponemos en la heladera, y podemos estar inoculando contaminantes en el frasco cada vez que lo usamos.

\*Reacciones Granulomatosas Cutáneas Focales. Se da en ciertos casos con adyuvantes que estimulan una respuesta inflamatoria sostenida. Presentan nódulos intra dérmicos, firmes y microscópicamente se ve vasculítis no supurativa, necrosis central con macrófagos periféricos, linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos.

\*Sarcoma en el sitio de Inoculación. Se han visto en gatos y son muy raros en perros este tipo de reacción. Se desconoce a ciencia cierta cual es el origen y mecanismo del mismo, pero se han visto casos con las vacunas Antirrábica y de Leucemia Felina. Por otro lado hay técnicos que se inclinan por el coadyuvante como desencadenante del sarcoma.

### **Uso de los Corticoides en las reacciones de Hipersensibilidad**

Los corticoides se separan en dos clases generalmente, los mineralocorticoides y los glucocorticoides. En los primeros tenemos a la Aldosterona con efecto en la fisiología del equilibrio entre el agua y los electrolitos.

Los Glucocorticoides afectan el metabolismo de los carbohidratos, lípidos, proteínas y algunos además poseen débiles propiedades de mineralocorticoides. La Dexametasona carece de efectos sobre el equilibrio electrolítico y es 30 a 35 veces más potente que el cortisol como agente antiinflamatorio. Los corticoides son gluconeogénicos, lo que aumenta la liberación de amino ácidos de los músculos, piel y tejido conectivo, aumentando la conversión de de amino ácidos a glucosa. Aumenta la glicemia, sobre todo en rumiantes y se aumenta el almacenamiento de glucosa en el hígado en forma de glucógeno, no obstante se suprime la captación y utilización de glucosa en otros tejidos. Aumenta también la lipólisis con la liberación de ácidos grasos y glicerol del tejido adiposo. La absorción intestinal de Calcio disminuye y aumenta la excreción renal, aumentando la secreción de parathormona y ocurre estímulo osteoclásto, todo combinado lleva a la disminución de la resistencia de los huesos. A nivel renal se aumenta la filtración glomerular, aumenta la diéresis y deprime la reabsorción de agua tubular distal.

En sangre causan leucocitosis por aumento de los neutrófilos circulantes. Se reduce los linfocitos y eosinófilos circulante y por lo general deprime la actividad del Tejido Linfoide. La acción inmunosupresora de los corticoides se expresa por la reducción de inmunidad mediada por células y baja en la producción de anticuerpos.

Los esteroides suprimen los aspectos de los procesos inflamatorios crónicos y agudos, O sea que inhiben la dilatación microvascular, el aumento de la permeabilidad y edema, la hiperalgesia y la deposición de fibrina. Cae la migración de polimorfonucleares y extravasación de monocitos, además de deprimir la actividad fagocitaria. Se inhibe el crecimiento capilar, proliferación de fibroblastos y deposito de colágeno demorando la cicatrización.

Los esteroides antiinflamatorios tiene acción estabilizadora en membranas biológicas, lo que les permite reducir la liberación o síntesis de mediadores inflamatorios agudos y disminuir el efecto degradante de tejido producido por la liberación de enzimas lisosómicas.

Se bloquea la cascada de Acido Araquidónico, inhibiendo la ciclo-oxigenasa (bloqueada por los AINE) y la lipo oxigenasa (no bloqueada por los AINE), por tanto los corticoides bloquean un gran

número de mediadores inflamatorios. Los derivados de la ciclo-oxigenasa como PGE2 y PGI2 son importantes en las respuestas inflamatorias agudas, en tanto la lipo-oxigenasa genera un grupo leucotrieno de compuestos. Dentro de estos el LTB4 es un agente potente quimiotáctico en la migración de leucocitos al exudado, en tanto LTC4 y LTD4 se liberan en enfermedades alérgicas.

- Recordar:**
- a) Siempre es conveniente para evitar efectos no deseados ajustar las dosis individualmente.
  - b) Es poco probable que en dosis ajustadas en forma correcta y tratamiento cortos se den efectos secundarios.
  - c) La incidencia y severidad de la toxicidad aumenta con la duración del tratamiento.
  - d) Los corticoides son paliativos y no curativos
  - e) La acción inmunosupresora aumenta los riesgos de infecciones si no se acompaña de un tratamiento antimicrobiano.

**Dr. Marcelo Gatti Assandri**

**Laboratorios Santa Elena S.A.**