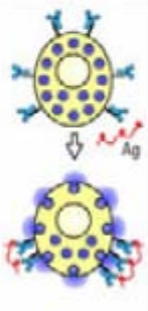
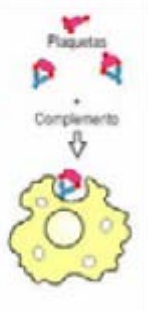
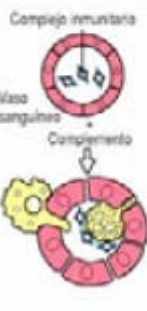
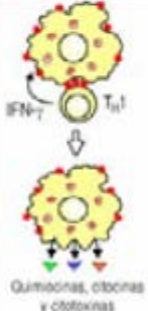



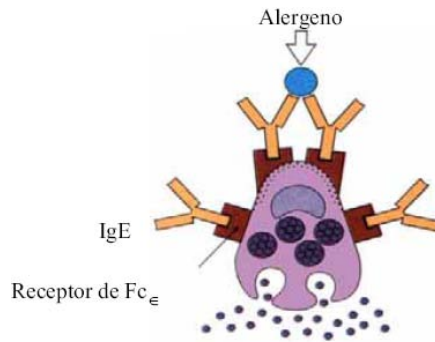
Introducción

- ⇒ Alergia: (*allos*) otro; (*ergos*): modo de acción.
- ⇒ Una respuesta inusual y desproporcionada frente a sustancias que no son infecciosas o invasivas, y que para la mayoría de los individuos son inocuas.
- ⇒ Sólo ocurre en algunos individuos, después de que estos hayan quedado sensibilizados por exposiciones anteriores a dichas sustancias.

	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV	
	IgE	IgG	IgG	Células T _H 1	CTL
Antígeno	Antígeno soluble	Antígeno asociado a células o a matriz	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígeno asociado a células
	Activación de mastocitos	Complemento, células FcR ⁺ (fagocitos, células NK)	Complemento, Fagocitos	Activación de macrófagos	Citotoxicidad
Mecanismo efector					
Ejemplo de reacción de hipersensibilidad	Rinitis alérgica, asma, anafilaxis sistémica	Algunas alergias a fármacos (p. ej., penicilina)	Enfermedad del suero, reacción de Arthus	Dermatitis de contacto, reacción de la tuberculina	Dermatitis de contacto

Reacciones alérgicas (hipersensibilidad Tipo I)

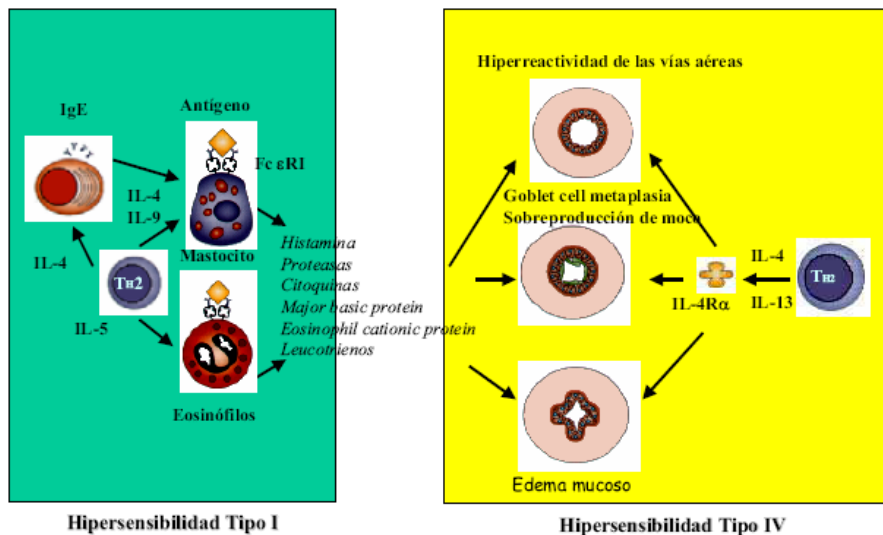
- ⇒ **Portier y Richet (1920)**, con el fin de inmunizar a perros contra la toxina de la anémona de mar, inyectó a estos animales dicha toxina.
- ⇒ Tras algunas administraciones iniciales, una ulterior administración resultó en una severa reacción tóxica para el perro.
- ⇒ Los experimentos de Portier y Richet pusieron en evidencia que la inmunización con el tóxico a los animales resultaba no sólo en una no protección (pro-phylaxis), sino en todo lo contrario, en una menor protección (ana-phylaxis).
- ⇒ Reacciones de hipersensibilidad de tipo I: mediadas por IgE



Degranulación de los mastocitos
y liberación de mediadores

- ⇒ Niveles elevados de IgE aparecen ligados a muchas enfermedades alérgicas.
- ⇒ Los mastocitos o células cebadas, poseen en su superficie receptores Fc que las sensibilizan contra diferentes antígenos.
- ⇒ El reconocimiento de un antígeno por dos moléculas de IgE, pone en marcha una señal intracelular que se traduce en una elevación transitoria de AMP_c y de calcio. Esto provoca la liberación de las vesículas contenidas en los mastocitos.
- ⇒ Las células cebadas (mast cells) desempeñan un papel central en la patogénesis de la hipersensibilidad de tipo inmediato (Tipo I) y en las enfermedades alérgicas, tras su activación por mecanismos inmunológicos IgE dependientes. La degranulación de estas células libera sustancias preformadas (heparina, triptasa, histamina, etc.) así como mediadores que se forman en el momento de su activación (PG's), y que pueden, por tanto, usarse como marcadores de la activación celular.
- ⇒ El mastocito, al reconocer el antígeno, libera dos tipos de mediadores:
 - ⇒ Mediadores preformados:
 - ⇒ Histamina.
 - ⇒ NCA.
 - ⇒ Triptasa.
 - ⇒ Heparina.
 - ⇒ Factores quimiotácticos.
 - ⇒ Síntesis de novo:
 - ⇒ Prostaglandinas.
 - ⇒ Leucotrienos.
 - ⇒ PAF (Factor de Agrupación Plaquetaria).
- ⇒ Liberación de mediadores del mastocito:
 - ⇒ El reconocimiento de antígeno por las IgE del mastocito provoca un aumento de AMP_c y de calcio.
 - ⇒ Ambos desencadenan, por una parte, la liberación de mediadores preformados, y por otra, sintetizados de *novo*.
 - ⇒ Entre los mediadores ya preformados y almacenados en los gránulos se encuentra la **histamina**, **heparina**, **enzimas proteolíticas** y multitud de **factores** que actúan como agentes quimiotácticos frente a linfocitos y leucocitos polimorfonucleares.
 - ⇒ En el segundo de los casos, se trata de la formación de derivados del **ácido araquidónico** que forma parte de los lípidos de la membrana.
- ⇒ Etapas en el desarrollo de una hipersensibilidad tipo I:
 - ⇒ Sensibilización.
 - ⇒ Activación.
 - ⇒ Desencadenamiento.
- ⇒ ¿Qué condiciona el predominio de formación de IgE?
 - ⇒ Sólo unos pocos pacientes desarrollan IgE cuando entran en contacto con determinados antígenos.
 - ⇒ Existe una predisposición genética
 - ⇒ Depende de la vía de contacto con el alérgeno
 - ⇒ Interviene el efecto de células basófilas

- ⇒ La producción de IgE está controlada por Linfocitos T_{H2}.
 - ⇒ La vía por la que entra en contacto la célula presentadora de antígeno con los alérgenos marca la diferencia de respuesta por inmunoglobulinas.
- ⇒ Las razones por las que la estimulación deriva a linfocitos T_{H1} o T_{H2} no son conocidas con precisión, pero está influenciado por diversas causas. El papel de la IL-4 (interleukina-4) es determinante.
- ⇒ La IL-4 es crucial en el cambio de clase de producción de inmunoglobulinas por las células B (No hay producción de IgE en ratones IL-4 *knock out*). El interferón γ producido por T_{H1} reprime la producción de IgE.
- ⇒ En individuos normales existe un balance entre T_{H1} y T_{H2} que mantiene la respuesta de IgE baja. La alteración de este balance (sobrepoducción de IL-4) resulta en aumento de IgE por células B.
- ⇒ **Los efectos de la histamina son diferentes en los distintos tejidos:**
 - ⇒ Vasos sanguíneos: aumento de la permeabilidad.
 - ⇒ Piel: urticaria.
 - ⇒ Pulmones: asma.
 - ⇒ Intestino: aumento de la permeabilidad.
- ⇒ Reacción inflamatoria en el asma:



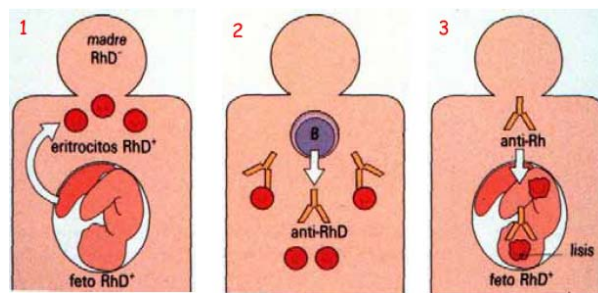
- ⇒ Pruebas/ensayos para la identificación de alérgenos
 - ⇒ **Tests cutáneos de transferencia pasiva** (Prausnitz-Künster): en desuso por los riesgos adicionales que suponen.
 - ⇒ **Pruebas cutáneas**: en las que se aplican alérgenos a la piel del paciente.
 - ⇒ El **test de RAST** (*radioallergosorbent test*): se basa en una reacción de reconocimiento de alérgenos retenidos en fase sólida por IgE del suero de un paciente. Un segundo anticuerpo (anti-IgE marcado) permite visualizarlas.
- ⇒ Tratamiento de las alergias (Tipo I):
 - ⇒ Evitar contacto con el alérgeno (identificarlo).
 - ⇒ Antihistamínicos (reacción inmediata).
 - ⇒ Antiinflamatorios (reacción tardía).
 - ⇒ Anti-degranulantes.
 - ⇒ Teofilina (asma, broncoespasmo).
 - ⇒ Vacunas.
- ⇒ **Reacción anafiláctica:**
 - ⇒ Reacción alérgica sistémica que se presenta cuando una persona sensibilizada a un alérgeno se expone de nuevo a él y se desencadena una reacción alérgica súbita grave que compromete a todo el organismo.
 - ⇒ Los tejidos de las diferentes partes del cuerpo liberan histamina y otras sustancias, lo cual produce: constricción de las vías respiratorias (sibilancias y dificultad respiratoria); síntomas gastrointestinales

(dolor abdominal, calambres, vómitos y diarrea); y vasodilatación con hipotensión arterial produciendo un *shock*.

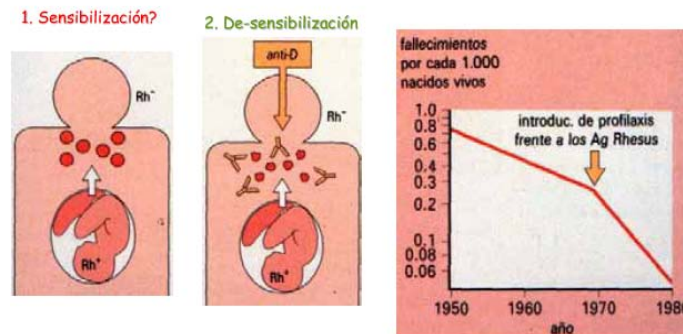
- ⇒ La extravasación de líquidos al espacio intersticial puede producir un edema pulmonar.
- ⇒ Con frecuencia, se produce urticaria (fuerte picor en labios, párpados, garganta y/o lengua) y angioedema (dificultad de tragar, edema de glotis con dificultad respiratoria). La anafilaxia prolongada produce también arritmia cardíaca.
- ⇒ La anafilaxia puede amenazar la vida si se presenta una obstrucción de las vías respiratorias, o la presión sanguínea sufre un descenso importante.

Hipersensibilidad Tipo II

- ⇒ Mecanismos:
 - ⇒ Intervienen IgG o IgM: Lisis mediada por el complemento.
 - ⇒ Citotoxicidad.
- ⇒ Anemia hemolítica del recién nacido (kern icterus):



- ⇒ Terapia del kern icterus:

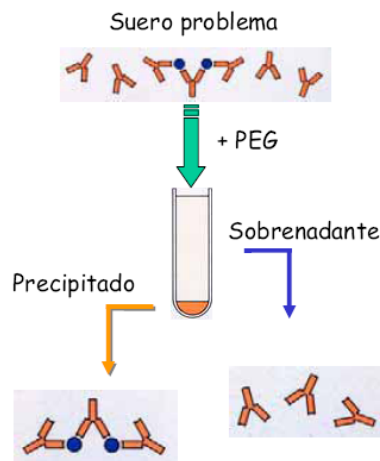


- ⇒ Reacciones de hipersensibilidad tipo II mediada por fármacos:
 - ⇒ Ciertos fármacos son capaces de unirse a las proteínas, haptinizándolas.
 - ⇒ Contra estos antígenos se pone en marcha una reacción inmune que lleva a la formación de IgM e IgG.
 - ⇒ Algunos fármacos tienen preferencia en haptenzar la membrana de los eritrocitos (fenacetina y clorpromacina), leucocitos (cloramfenicol) e incluso la membrana de las plaquetas (quimioterápicos).
 - ⇒ El resultado de la respuesta inmune es la destrucción de dichas células haptenzadas (hematíes: anemia hemolítica; granulocitos: agranulocitosis; plaquetas: púrpura trombocitopénica).
 - ⇒ Además de la destrucción mediada por el complemento, y en su caso por células NK, también puede haber destrucción de células haptenzadas por fagocitos a través del reconocimiento de la porción Fc de las inmunoglobulinas.

Hipersensibilidad Tipo III

- ⇒ Depósito de inmunocomplejos:

- ⇒ Enfermedad del suero.
- ⇒ Enfermedades autoinmunes.
- ⇒ Mecanismo de la hipersensibilidad de tipo III:
 - ⇒ Reconocimiento del alérgeno por el macrófago.
 - ⇒ Fagocitosis frustrada.
 - ⇒ Salida exterior de enzimas lisosomales con el consiguiente daño a las células circundantes.
- ⇒ **Glomerulonefritis por inmunocomplejos:**
 - ⇒ Depósito de inmunocomplejos.
 - ⇒ Ataque por células polimorfonucleares.
 - ⇒ Destrucción de la membrana basal.
 - ⇒ Insuficiencia renal.
- ⇒ **Detección de inmunocomplejos en el suero**
 - ⇒ Los inmunocomplejos, si no tienen un peso molecular muy elevado, pueden permanecer en solución, hasta que se depositan en ciertos tejidos.
 - ⇒ Su presencia en suero pueden ponerse en evidencia añadiendo polietilenglicol (PEG), que provoca su precipitación:



Reacciones de hipersensibilidad Tipo IV

- ⇒ Reacciones retardadas que se manifiestan > 24 h
- ⇒ Implican células T_{H1} , macrófagos o bien linfocitos T_c
- ⇒ No es transmisible por el suero.
- ⇒ Cuando el antígeno desencadenante de la respuesta no puede ser eliminado, persiste una reacción inflamatoria estimulada por las T_{H1} , que lleva a la formación de granulomas. El granuloma es una estructura celular formada por fibroblastos rodeados exteriormente por células T_h , que aíslan el agente causante.
- ⇒ Por ejemplo:
 - ⇒ Dermatitis de contacto (látex).
 - ⇒ Alergia a níquel.
- ⇒ Pueden estar mediadas por:
 - ⇒ **Mediada por T_{H1} .**
 - ⇒ **Mediada por T_c .**
- ⇒ **Dermatitis de contacto:**
 - ⇒ Antígenos de pequeño tamaño penetran a través de la piel y se unen a proteínas propias, haptinizándolas.
 - ⇒ Las células de Langerhans portadoras de dichos antígenos migran a los ganglios linfáticos regionales.
 - ⇒ En la zona paracortical interactúan con los **linfocitos T $CD4+$** , lo que resulta en su expansión (T_{H1}), así como en la generación de células de memoria.
 - ⇒ En posteriores contactos los linfocitos sensibilizados liberan IFN- γ que actúa sobre los macrófagos, activándolos.

Reacciones pseudoalérgicas

- ⇒ Son fenómenos de degranulación de los mastocitos, no asociados al reconocimiento antígeno-anticuerpo.
- ⇒ La activación puede ocurrir también por **C3a** y **C5a**, compuestos resultantes de la activación del **complemento** (anafilotoxinas).
- ⇒ Ciertos fármacos (codeína, morfina y algunos derivados de iodo usados como radiocontraste), el frío, el sol (alergia actínica) y ciertos alimentos contenedores de lectinas, pueden desencadenar una reacción pseudoalérgica, a través de la degranulación de las células cebadas.
- ⇒ **La alergia actínica (a la luz), o urticaria solar** es una reacción inmediata que aparece cuando un individuo se somete a un foco potente de luz (sol). Probablemente, en ocasiones enmascara una reacción de fotoalergia por la que se instaura una respuesta inmunológica contra un fotoproducto formado por la interacción de la luz con un compuesto endógeno no identificado. El paciente manifiesta una reacción alérgica de tipo I tras exponerse a la luz, sin que pueda identificarse el alérgeno causante.
- ⇒ **Prurito**: Como consecuencia de un estímulo, por ejemplo fricción, rascado, los mediadores liberados por células cebadas inician una acción sobre las terminales nerviosas, lo que provoca la liberación de neuropéptidos extendiendo la sensación de picor y amplificando la respuesta.