



PASIÓN POR EDUCAR

**Nombre del alumno: MARIO DE JESUS
SANTOS HERRERA**

**Nombre del profesor: MANUEL EDUARDO
LOPEZ**

Licenciatura: MEDICINA HUMANA

Materia: inmunología

**Nombre del trabajo: Tipos de
hipersensibilidad**

San Cristóbal De Las Casa, Chiapas a 03 de julio del 2022

Introducción

A lo largo del desarrollo evolutivo de los seres vivos, se han producido una serie de cambios en el sistema inmune que han permitido un reconocimiento específico del antígeno fundamental en la defensa contra los microorganismos patógenos o extraños. La alteración de este sistema tan específico puede originar patologías que, dependiendo de la naturaleza del individuo, pueden tener distinto potencial patogénico. El sistema inmunitario protege contra las sustancias exógenas (originadas en el exterior), la invasión microbiana y, posiblemente, también frente a los tumores, pero a veces las respuestas inmunitarias también alteran los tejidos normales del huésped y reaccionan contra antígenos homólogos y, en ocasiones, contra antígenos endógenos (originados en el interior), constituyendo así la base de los trastornos autoinmunitarios. Las alteraciones relacionadas con el sistema inmunitario pertenecen a uno de los tres grupos siguientes:

- Estados de hipersensibilidad.
- Autoinmunidad.
- Estados de deficiencia congénita o adquirida.
- Mecanismos de lesión producida por la inmunidad (reacciones de hipersensibilidad):

El ser humano habita en un entorno cargado de sustancias capaces de provocar respuestas inmunitarias. El contacto con estos agentes llamados alérgenos (los pólenes, los alimentos, los fármacos, los agentes microbianos, los productos químicos y muchos derivados sanguíneos utilizados en la práctica clínica) no sólo induce una respuesta inmunitaria protectora, sino también reacciones que pueden ser nocivas para los tejidos. Las respuestas inmunitarias provocadas por estos antígenos exógenos adoptan diversas formas, que van desde las molestias triviales, como el prurito cutáneo, a enfermedades potencialmente mortales, como el asma bronquial. Estas repuestas reciben, en conjunto, el nombre de reacción de hipersensibilidad (R-HS), y pueden ponerse en marcha bien por la interacción del antígeno con los anticuerpos humorales, bien por mecanismos inmunitarios de tipo celular.

No solo los antígenos exógenos pueden desencadenar reacciones inmunitarias nocivas para los tejidos, sino que también pueden hacerlo los antígenos intrínsecos del organismo. Muchas de las enfermedades inmunitarias más importantes se deben a antígenos intrínsecos del ser humano. Algunas reacciones inmunitarias contra el propio organismo son desencadenadas por antígenos homólogos, distintos en las personas con carga genética diferente. Las reacciones trasfusionales y el

rechazo de los injertos son ejemplos de trastornos causados por antígenos homólogos. Otro tipo de enfermedades, las debidas a antígenos autólogos, constituyen el grupo importante de enfermedades autoinmunitarias. Parece que estas enfermedades son consecuencia de la ocurrencia de respuestas inmunitarias frente a autoantígenos.

En algunas reacciones del organismo se produce daño de origen inmunológico, el cual puede ser producido por anticuerpos o células y así fueron clasificadas inicialmente las R-HS. Este daño se debe a que el organismo ya conocía el antígeno, o sea se había sensibilizado y ante una nueva llegada de él se establece una reacción exagerada y dañina o de hipersensibilidad. Estas reacciones pueden ser inmediatas o tardías, y esto constituye otra manera de dividir las, según que las manifestaciones sean en minutos u horas después de la exposición; o, ya sea que haya un lapso de 1 - 2 días para que se expresen.

Las enfermedades por hipersensibilidad pueden clasificarse en cuatro tipos básicos que se basan en la clasificación de Coombs y Gells de 1963 (modificada en 1975), es decir, a partir de los mecanismos inmunológicos que intervienen en la enfermedad, enfoque útil para aclarar el mecanismo por el que la respuesta inmunitaria termina por dañar el tejido y producir enfermedad.

En la enfermedad de tipo I, la respuesta inmunitaria libera sustancias vasoactivas y espasmogénicas, que actúan en los vasos y el músculo liso, y citocinas proinflamatorias, que atraen a las células inflamatorias.

En los trastornos de tipo II, los anticuerpos humorales participan directamente en la lesión de las células, predisponiéndolas a la fagocitosis o la lisis.

La mejor forma de recordar los trastornos de tipo III es como enfermedades por inmunocomplejos, en las que los anticuerpos humorales se unen a los antígenos y al complemento activado. A continuación, las fracciones del complemento atraen a los neutrófilos, que son los que provocan la lesión del tejido a través de la liberación de enzimas lisosómicas y la producción de radicales libres tóxicos.

Los trastornos de tipo IV suponen una lesión del tejido en la que las respuestas inmunitarias de tipo celular por los linfocitos T sensibilizados son las que producen la lesión celular e hística.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, II y III están mediadas por anticuerpos, mientras que la de tipo IV está mediada por células (linfocitos T sensibilizados).

Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad

MECANISMOS DE LOS TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS

Tipo	Prototipo de trastorno	Mecanismo inmunológico
Tipo I: Anafiláctico	Anafilaxia, algunas formas de asma bronquial	Formación de anticuerpo IgE (citotrope)@liberación inmediata de aminas vasoactivas y otros mediadores por los basófilos y los mastocitos, seguida de reclutamiento de otras células inflamatorias.
Tipo II: Citotóxico	Anemia hemolítica autoinmunitaria, Eritroblastosis fetal, Síndrome de Goodpasture	Formación de IgG, IgM unión al antígeno en la superficie de la célula diana@fagocitosis de la célula diana o lisis de ésta por la fracción C8,9 del complemento activado o por citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo.
Tipo III: Enfermedad por Inmunocomplejos	Reacción de Arthus, Enfermedad del suero, Lupus eritematoso sistémico, ciertas formas de glomerulonefritis aguda	Complejos antígeno-anticuerpo, complemento activado, atracción de neutrófilos, liberación de enzimas lisosomales y otras moléculas tóxicas.
Tipo IV: Hipersensibilidad mediada por células (Retardada)	Tuberculosis, Dermatitis de contacto, Rechazo de trasplantes	Linfocitos T sensibilizados@liberación de linfocinas y citotoxicidad mediada por células T, se produce en enfermedad granulomatosa.

Nota: Recientemente se ha definido un tipo V, denominado de hipersensibilidad estimuladora o neutralizante, en la que anticuerpos específicos se unen a receptores celulares de otras sustancias (por ejemplo hormonas) produciendo el mismo efecto que dichas sustancias o inhibiendo la recepción de los agonistas, provocando efectos nocivos como la inflamación. Un ejemplo es la orbitopatía distiroidea y otro la miastenia gravis, anteriormente englobada junto con las hipersensibilidades de tipo II. (Biología 2º bachillerato. Ed. Mc Graw Hill; 2009 Madrid)

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I: TIPO ANAFILÁCTICO

Dentro de la población existen individuos predispuestos genéticamente a sufrir una determinada reacción anafiláctica. Estos individuos reciben el nombre de sujetos atópicos.

Las Atopias se asocian a:

- Alelos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC o HLA) tipo I: A1B8 y A3B7.
- Alelos del CMH que no se presentan en los individuos normales (no atópicos).
- Cambios genéticos en los linfocitos T CD4 (Helper) que regulan la síntesis de Ig E.
- La ATOPÍA consiste en una reacción inmune exagerada (HS tipo I) frente a una serie de sustancias (alérgenos) que no la provocan en los sujetos no atópicos.

La hipersensibilidad inmediata o tipo I se desarrolla rápidamente, ocurriendo en minutos tras la combinación de un antígeno con un anticuerpo ligado a mastocitos en individuos previamente sensibilizados al antígeno. La hipersensibilidad de tipo I, también denominada hipersensibilidad mediada por IgE (anafiláctica, inmediata o dependiente de reaginas), está mediada por anticuerpos de clase inmunoglobulina E (IgE) formados en respuesta a un antígeno determinado (alérgeno). Dentro de los posibles alérgenos encontramos: Ácaros de polvo, fármacos (como la penicilina, AINES, anestésicos, bloqueantes musculares, la estreptoquinasa (trombolítico usado en el infarto de miocardio) y antibióticos), venenos de insectos (sobre todo de himenópteros), polen, alimentos, contrastes radiológicos (yodo), ... etc. Los haptenos son antígenos incapaces de desencadenar una respuesta inmune de manera individual por su pequeño tamaño (antígenos no inmunogénicos). Sin embargo, unidos a otras moléculas sí puede provocar una reacción de hipersensibilidad. Con frecuencia, estas reacciones se denominan alergia, y los antígenos que lo provocan, alérgenos.

Con la primera exposición al alérgeno, las células presentadoras del antígeno estimulan a los linfocitos T CD4+ de tipo TH2 que sintetizan IL-3, IL-5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) que permiten el reclutamiento de eosinófilos. También sintetizan IL-4 que estimula a los linfocitos B para sintetizar y secretar IgE. Las IgE se unen a los mastocitos y a los basófilos mediante un receptor de la fracción Fc del Ag quedando así sensibilizados. La primera exposición es asintomática.

Cuando las personas sensibilizadas sufren una nueva exposición al alérgeno (segunda exposición), éste se une a las IgE presentes en las membranas de los mastocitos formándose enlaces cruzados entre éstos, provocando:

Liberación (degranulación) de vesículas preformadas que contienen mediadores primarios.

Nueva síntesis de mediadores secundarios.

Reacción pseudoanafiláctica. Existen otros diversos estímulos físicos y químicos (no antigénicos) que también pueden desencadenar la degranulación, entre los que se encuentran:

- Los fragmentos C3a y C5a del complemento (anafilotoxinas).
- Citocinas de los macrófagos.
- Algunos fármacos (codeína, morfina).
- La melitina (integrante del veneno de las abejas).
- La luz solar.
- Los traumatismos.
- El calor.
- El frío.
- En muchos casos de hipersensibilidad de tipo I, pueden distinguirse dos fases:

Una respuesta inicial (rápida), que aparece a los 5-30 minutos a partir de la reexposición y que cede en 30 minutos.

La segunda fase (retardada), que se establece 2 a 8 horas después (sin un nuevo contacto con el antígeno), dura unos días y se caracteriza por una intensa infiltración de células inflamatorias y lesión del tejido.

Los mediadores primarios de los mastocitos provocan la reacción inicial rápida. Estos mediadores son los siguientes:

Aminas biógenas (histamina-adenosina): inhiben la agregación plaquetaria y producen contracción del músculo liso bronquial (broncoespasmo), aumento de la permeabilidad vascular, incremento de la secreción de las glándulas mucosas y vasodilatación (congestión vascular).

Quimoquinas (mediadores quimiotácticos): aumentan la reclutación de eosinófilos y neutrófilos.

Enzimas contenidas en la matriz de los gránulos, proteasas hidrolasas (quimasa, triptasa, proteasas e hidrolasas), que, actuando sobre las correspondientes proteínas precursoras, producen cininas y activan el complemento.

Proteoglucanos (heparina): función anticoagulante.

Mediador	Respuesta tisular	Signos y Síntomas
Histamina (Receptores H1)	Leucotrienos, prostaglandinas	Permeabilidad Vascular
	Urticaria, angioedema,	edema laríngeo

Histamina (Receptores H1, H2)

Histamina (Receptores H2)	Leucotrienos, prostaglandinas	Contracción del músculo liso.	Vasodilatación.	Secreción de moco	Sibilancias,	cólicos,
	hiperemia,	hipotensión,	rinorrea,	broncorrea.		

Los mediadores secundarios actúan en la respuesta retardada que tiene comienzo a las 2-24 horas después de la exposición del alérgeno; puede durar varios días y se caracteriza por una intensa infiltración de células inflamatorias, con lesión tisular infiltrante. Sus mediadores secundarios son de dos clases:

1. Mediadores lipídicos que son los siguientes:

El leucotrieno B4 de gran poder quimiotáctico para los neutrófilos, los monocitos y los eosinófilos.

Los leucotrienos C4, D4 Y E4 son mil veces más potentes que la histamina en relación con el aumento de la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso bronquial. Además, producen un importante aumento de la secreción de las glándulas mucosas.

La prostaglandina D2 da lugar a un intenso broncoespasmo, vasodilatación y secreción de moco.

El factor activador de las plaquetas (PAF) produce agregación plaquetaria, liberación de histamina, broncoconstricción, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Además, tiene efectos proinflamatorios, como la quimioatracción y la desgranulación de los neutrófilos.

SRS-A

2. Citocinas: reclutan y activan a células inflamatorias, parecen producidas por los mastocitos. Estas citocinas incluyen:

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

Interleucinas (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6).

GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos.

Quimiocinas (proteínas quimioatrayentes).

El (TNF- α) es una potente citosina proinflamatoria que recluta y activa muchas células inflamatorias adicionales. Las células así reclutadas liberan nuevas citocinas. En la respuesta tardía, los eosinófilos adquieren una especial importancia y las citocinas (IL-3, IL-5 y GM-CSF) procedentes de las células TH2 y de los mastocitos favorecen su supervivencia. Las células epiteliales activadas por el TNF- α secretan las quimiocinas eotaxina y RANTES, con propiedades quimiotácticas para los eosinófilos. Estos últimos intervienen en la lesión tisular a través de la proteína básica principal y la proteína catiónica eosinófila.

Resumen de las citoquinas que intervienen en el desarrollo de la hipersensibilidad tipo I y su función

Mediador	Función
IL-3	Estimula la proliferación de los Mastocitos.
IL-4, IL-13	Estimulan y amplifican la respuesta de células TH2.
IL-3, IL-5 y GM-CSF	Estimulan la producción y la activación de los eosinófilos.
TNF-a	Estimula la inflamación y la producción de citoquinas por muchos tipos celulares y activa el endotelio.
MIP-1a	Quimiotaxis de los leucocitos.

La anafilaxia es una situación clínica grave infradiagnóstica, y por consiguiente, el tratamiento inmediato correcto con adrenalina no se realiza con la frecuencia deseada.

Comúnmente se define la anafilaxia como un síndrome clínico de potencial riesgo vital caracterizado por su rápida instauración y sus manifestaciones multisistémicas. Este cuadro clínico se produce como resultado de la acción de mediadores químicos liberados de forma súbita por mastocitos o basófilos. Esta liberación puede producirse como consecuencia de un mecanismo inmunológico IgE mediado (reacción anafiláctica) o un mecanismo no inmunológico (reacción anafilactoide).

ANAFILAXIA SISTÉMICA

La anafilaxia sistémica se caracteriza por shock vascular, edema extenso y dificultad respiratoria. Es típico que la anafilaxia sistémica se desencadene tras la administración oral o parenteral de alérgenos como antisueros, fármacos, hormonas o enzimas. Su gravedad depende del grado previo de sensibilización por lo que, en huéspedes adecuados, dosis incluso minúsculas pueden provocar un shock. Minutos después de la exposición se produce prurito (hormigueo o irritación de la

piel que provoca el deseo de rascarse en el área afectada), urticaria y eritema, seguidos de broncoconstricción y edema laríngeo, que progresan hacia la obstrucción laríngea, el shock hipotensivo y la muerte en minutos-horas. En la autopsia se encuentran edema y hemorragia pulmonar (reflejo del aumento de la permeabilidad vascular), hiperdistensión bronco alveolar y dilatación del ventrículo derecho (reflejo de la vasoconstricción pulmonar).

De este modo 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 de picaduras de insectos (particularmente las abejas y los alacranes) o a la administración intravenosa de sustancias radiopacas.

La incidencia de anafilaxia (choque alérgico) es conocida en relación a la penicilina de 10 a 50 por cada 100.000 inyecciones, y de éstas son reacciones fatales de 100 a 500 por año en los Estados Unidos.

ANAFILAXIA LOCAL (ALERGIAS ATÓPICAS)

Un ejemplo claro de éste tipo de reacciones es la denominada alergia atópica. La atopia es una predisposición hereditaria al desarrollo de respuestas locales de tipo I frente a alérgenos inhalados o ingeridos. Este tipo de anafilaxia depende de la puerta de entrada del alérgeno y está regulada por mediadores locales. Entre estos alérgenos encontramos el polen, la caspa de animales, el polvo casero, el pescado y otros. Afectan al 10% de la población y provoca dermatitis atópica, fiebre del heno, asma bronquial y rinitis alérgica. Además algunos pacientes pueden presentar urticaria, angioedema, prurito y secreciones gástricas. Los genes probablemente relacionados con la atopia se encuentran en 5q31, lugar donde se localizan muchos de los genes de las citocinas de tipo TH2.

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO II: CITOTÓXICA

La hipersensibilidad de tipo II depende de los anticuerpos dirigidos contra antígenos intrínsecos o extrínsecos que se encuentran sobre la superficie celular o en otros componentes tisulares, en ambos casos la reacción de hipersensibilidad se debe a la unión de los anticuerpos a los antígenos, normales o alterados, de la superficie celular. Así pues, la unión entre un Antígeno (exógeno o endógeno) y un Anticuerpo (IgG o IgM) desencadena la reacción inmune patológica, mediada humoralmente y que conduce a la destrucción de la célula, su fagocitosis, o afectación de sus funciones. La lesión posterior se produce por alguno de los mecanismos siguientes:

1. Reacciones dependientes del complemento: se producen bien por lisis directa, a través del complejo de ataque de membrana (MAC) formado por los componentes C5-C9 del complemento, o bien por opsonización (facilitación de la fagocitosis), como consecuencia de la fijación de fragmentos C3b. Este tipo de hipersensibilidad de tipo II afecta sobre todo a las células sanguíneas (eritrocitos, leucocitos, plaquetas), pero los anticuerpos también pueden actuar sobre estructuras extracelulares (por ejemplo, membranas basales glomerulares, en la nefritis anti-membrana basal glomerular). Como ejemplos clínicos podemos citar:

Reacciones transfusionales: anticuerpos del receptor dirigidos contra antígenos eritrocitarios incompatibles de la sangre del donante.

Eritroblastosis fetal: anticuerpos IgG maternos (capaces de atravesar la placenta) dirigidos contra los antígenos eritrocitarios fetales. Se produce con una madre sensibilizada (con un primer contacto previo).

Trombocitopenia, agranulocitosis o anemia hemolítica autoinmunitarias: autoanticuerpos frente a las células de la propia sangre.

Reacciones frente a algunos fármacos: anticuerpos contra fármacos que forman complejos con antígenos eritrocitarios u otras proteínas.

Enfermedad de Goodpasture: anticuerpos contra componentes de las membranas basales renales y pulmonares. Se presenta edema en el pulmón con hemorragias pulmonares y síndrome nefrótico.

2. Citotoxicidad de tipo celular dependiente de los anticuerpos (ADCC): Este tipo de lesión celular mediada por anticuerpos no implica la fijación del complemento sino que, por el contrario, exige la cooperación de los leucocitos. Las dianas, con bajas concentraciones de anticuerpo unido (IgG o IgE) son lisadas (sin fagocitosis) por células no sensibilizadas que disponen de receptores Fc (monocitos, neutrófilos, eosinófilos y células citolíticas naturales (NK). La ADCC podría ser importante en las parasitosis o en los tumores, y también desempeñar un papel preponderante en el rechazo de los trasplantes.

3. Disfunción celular mediada por anticuerpos: en algunos casos, los anticuerpos dirigidos contra los receptores de la superficie celular pueden alterar o modificar la función sin causar lesiones celulares ni inflamación. En la Miastenia grave (la miastenia comienza con ptosis hasta llegar a bloquear todo el cuerpo), los anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina alteran la transmisión neuromuscular, y en la Enfermedad de Graves, los anticuerpos contra el receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSH) contribuyen a la hiperfunción tiroidea.

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III (MEDIADA POR INMUNOCOMPLEJOS)

La hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III) está mediada por complejos antígeno-anticuerpo (inmunocomplejos - Ag-Ab) que se forman en la circulación o en localizaciones extravasculares, donde se depositan. Los antígenos pueden ser exógenos (agentes infecciosos) o endógenos. El complejo Ag-Ac produce lesión tisular induciendo inflamación en los sitios en que se depositan. La lesión posterior se debe a la activación de diversos mediadores séricos, especialmente el complemento.

La reacción tóxica comienza cuando el antígeno se combina con el anticuerpo y forma un inmunocomplejo, ya sea en la circulación (inmunocomplejos circulantes) o en localizaciones extravasculares en las que se haya depositado el primero (inmunocomplejos in situ). Estos inmunocomplejos se depositan en tejidos sanos y generan reacciones inflamatorias (activa el sistema del complemento y la destrucción de los inmunocomplejos por fagocitosis).

Las reacciones de hipersensibilidad tipo II y tipo III son bastante parecidas. En ambas los inmunocomplejos pueden ser IgG o IgM, pero la diferencia fundamental es que el antígeno de las de tipo III es soluble y en las de tipo II se encuentra en la superficie celular. Además, en la tipo II el Ac se une al Ag en el tejido, y después se desencadena la reacción inmune, mientras que la III primero se forma el inmunocomplejo que es circulante, y después por distintas causas se deposita causando la lesión y la respuesta inmune. En todo caso, puesto que la acción perjudicial del anticuerpo (Ac) requiere su unión con el antígeno (Ag) formando complejos Ag-Ac, cabe englobar los fenómenos de inmunopatogenicidad mediada por anticuerpos bajo la denominación de lesiones o trastornos por complejos inmunes o inmunocomplejos.

Expresamente se excluyen de esta consideración las reacciones de mecanismo anafiláctico, mediados por anticuerpos de clase IgE.

Su mecanismo fisiopatológico deriva de:

- La interferencia física.
- La inflamación en el sitio de formación o de depósito de los inmunocomplejos.

- La citotoxicidad, entendiendo como tal cualquier forma de afectación estructural de las células.
- La opsonización, por el anticuerpo sólo o por fijación, mediada por anticuerpos, de los primeros componentes del complemento.
- La alteración funcional.

ENFERMEDAD GENERALIZADA POR INMUNOCOMPLEJOS

En esta enfermedad, los inmunocomplejos se forman en la circulación y se depositan en todo el organismo. La patogenia de la enfermedad sistémica por inmunocomplejos puede dividirse en tres fases:

- Formación de los complejos antígeno-anticuerpo en la circulación.
- Depósito de los inmunocomplejos en distintos tejidos.
- Reacción inflamatoria en varias localizaciones corporales.
- Enfermedad del suero aguda

La enfermedad del suero aguda es el prototipo de una enfermedad sistémica por inmunocomplejos y se debe a la administración de grandes cantidades de suero extraño (globulina antitimocito esquina). Unos 5 días después de la inoculación del suero, los anticuerpos séricos anticaballo recién sintetizados se unen al antígeno extraño para formar inmunocomplejos circulantes. Los pequeños inmunocomplejos (formados inicialmente cuando hay un exceso de antígeno) circulan durante largos períodos y se unen, aunque con escasa avidéz, a los fagocitos mononucleares siendo depurados de modo poco efectivo. Los complejos se depositan en diversas paredes capilares o arteriolares, provocando una vasculitis. El aumento de la permeabilidad vascular secundario a la activación de las células inflamatorias, que tiene lugar cuando los inmunocomplejos se unen a los receptores de Fc o de C3b, favorece este depósito. Las células inflamatorias activadas liberan mediadores vasoactivos, entre ellos las citocinas. Entre los tejidos afectados se encuentran los glomérulos renales (con la consiguiente glomerulonefritis), las articulaciones (artritis), la piel, el corazón y las superficies serosas. Cuando la producción de anticuerpos persiste, acaban por formarse grandes inmunocomplejos (en situación de exceso de anticuerpos), que son eliminados por los fagocitos, acabando así la enfermedad.

El depósito de inmunocomplejos activa la cascada del complemento, con:

- Liberación de C3b, que favorece la opsonización.
- Liberación de C5a (factor quimiotáctico), con lesiones secundarias mediadas por los monocitos y los neutrófilos.

- Liberación de C3a y C5a, que aumentan la permeabilidad vascular y producen contracción del músculo liso.
- Citólisis mediada por el MAC.
- Disminución de los niveles séricos de complemento debido a su consumo.
- Los inmunocomplejos provocan también la agregación de las plaquetas (con posterior desgranulación) y activan el factor XII (factor de Hageman). Así pues, en el proceso patológico intervienen también la cascada de la coagulación y los sistemas de cininas.

- Morfología: depósitos fibrinoides en la pared de los vasos con infiltración de neutrófilos y hemorragia y edema circundantes: vasculitis necrotizante aguda (necrosis fibrinoide). También pueden encontrarse trombosis superpuesta y necrosis del tejido distal a la lesión. Los inmunocomplejos y el complemento se demuestran con inmunofluorescencia, en la que aparecen como depósitos granulares, o con microscopía electrónica, en forma de depósitos electrodensos situados en las membranas basales. Con el tiempo y la eliminación (catabolismo) del antígeno que provoca la reacción y de los inmunocomplejos, las lesiones desaparecen.

Enfermedad del suero crónica

Definición: Es una reacción similar a una alergia. Específicamente, es una reacción del sistema inmunitario a ciertos medicamentos, a proteínas inyectadas empleadas para tratar afecciones inmunitarias o al antisuero, la parte líquida de la sangre que contiene anticuerpos que ayudan a proteger contra sustancias tóxicas o infecciosas.

Causas, incidencia y factores de riesgo: El suero es la porción líquida de la sangre. No contiene células sanguíneas, pero sí muchas proteínas, incluyendo anticuerpos, que se forman como parte de la respuesta inmunitaria para proteger contra infección.

El antisuero se toma de una persona o animal con inmunidad contra una infección o sustancia tóxica particular. El antisuero se puede utilizar para proteger a una persona que ha estado expuesta a un microorganismo potencialmente peligroso contra el cual la persona no ha sido vacunada. Por ejemplo, una persona puede recibir un cierto tipo de inyección de antisuero si ha estado expuesta al tétanos y la rabia. Esto se denomina inmunización pasiva y le da a la persona protección inmediata, aunque temporal, mientras el cuerpo desarrolla una respuesta inmunitaria personal contra la toxina o el microorganismo.

Durante la enfermedad del suero, el sistema inmunitario identifica erróneamente una proteína en el suero como una sustancia potencialmente dañina (antígeno). El resultado es una respuesta del sistema inmunitario defectuosa que ataca el antisuero, causando inflamación u otros síntomas.

Ciertos medicamentos, como penicilina, cefaclor y sulfamidas, pueden causar una reacción similar. A diferencia de otras alergias a medicamentos, que se desarrollan muy rápido después de recibir el medicamento por segunda (o siguiente) vez, la enfermedad del suero puede desarrollarse entre 7 y 21 días después de la primera exposición al medicamento.

Las proteínas inyectadas, como el concentrado de globulinas antitímocíticas (usado para tratar un rechazo a un trasplante) y rituximab (empleada para tratar trastornos inmunitarios y cánceres), causan reacciones de la enfermedad del suero.

Los hemoderivados también pueden causar la enfermedad del suero.

Síntomas:

- Fiebre.
- Indisposición general.
- Urticaria.
- Picazón.
- Dolor articular.
- Erupción cutánea.
- Ganglios linfáticos inflamados.

Nota: los síntomas generalmente no se desarrollan hasta 7 a 21 días después de la primera dosis de antisuero o exposición al medicamento. Sin embargo, algunas personas pueden desarrollar síntomas en 1 a 3 días si han estado previamente expuestas a la sustancia.

Signos y exámenes: Los ganglios linfáticos pueden estar inflamados y sensibles al tacto. La orina puede contener sangre o proteína y los exámenes de sangre pueden mostrar signos de inflamación de los vasos sanguíneos.

Tratamiento:

Las cremas o ungüentos con corticosteroides u otros medicamentos calmantes para la piel pueden aliviar la molestia causada por la picazón y la erupción cutánea.

Los antihistamínicos pueden acortar la duración de la enfermedad y ayudar a aliviar la erupción y la picazón.

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES), como ibuprofeno y naproxeno, pueden aliviar el dolor articular. Asimismo, se pueden prescribir corticosteroides orales, como la prednisona, para casos graves.

Se deben suspender los medicamentos causantes del problema y evitar en lo sucesivo el uso del medicamento o del antisuero.

Expectativas (pronóstico): los síntomas generalmente desaparecen en cuestión de unos pocos días.

Complicaciones: si el fármaco o antisuero que causó la enfermedad del suero se utiliza de nuevo en el futuro, el riesgo de tener otra reacción similar es bastante alto.

Las complicaciones abarcan:

- Shock anafiláctico, una reacción inmediata y potencialmente mortal.
- Inflamación de los vasos sanguíneos.
- Hinchazón de la cara, los brazos y las piernas.
- Son situaciones que requieren asistencia médica.

La persona debe consultar con el médico si le han administrado un medicamento o antisuero durante las últimas cuatro semanas y aparecen síntomas de la enfermedad del suero.

Prevención: No hay manera conocida de prevenir el desarrollo de la enfermedad del suero. Las personas que han experimentado la enfermedad del suero, shock anafiláctico o alergia a un medicamento deben evitar el uso futuro del antisuero o el medicamento.

ENFERMEDAD LOCAL POR INMUNOCOMPLEJOS (REACCIÓN DE ARTHUS)

En la enfermedad local por inmunocomplejos se produce una vasculitis tisular localizada y necrosis secundaria a:

La formación o el depósito local de inmunocomplejos.

La siembra de antígenos en un tejido determinado (glomérulo renal), con formación posterior in situ de inmunocomplejos.

Esta reacción puede producirse de manera experimental, inyectando el antígeno por vía intracutánea en huéspedes, previamente sensibilizados, que poseen los anticuerpos circulantes adecuados. El antígeno se deposita en las paredes vasculares e induce la precipitación de grandes inmunocomplejos (exceso de anticuerpo). La activación del complemento y de la cascada de la coagulación, así como de la agregación plaquetaria, causan la necrosis fibrinoide. La trombosis superpuesta puede provocar la necrosis del tejido.

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO IV: DE TIPO CELULAR o "retardada"

La Hipersensibilidad de tipo IV se pone en marcha por la acción de linfocitos T específicamente sensibilizados, e incluye la hipersensibilidad de tipo retardado iniciada por células TCD4+ (Th) y la citotoxicidad mediada por las células TCD8+ (Tc). Este tipo de hipersensibilidad se lleva a cabo mediante la destrucción de la célula afectada (citotoxicidad por células Tc) o su aislamiento (formación de granulomas por Th). Es el patrón de respuesta inmunitaria fundamental frente a diversos agentes microbianos intracelulares, especialmente el Mycobacterium Tuberculosis y también frente a numerosos virus, hongos, protozoos y parásitos. También son reacciones de hipersensibilidad mediada por células las denominadas dermatitis de contacto por sustancias químicas.

Mediadores químicos derivados de células cebadas o basófilos que explican las reacciones alérgicas y pseudoalérgicas inmediatas.

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO RETARDADO

La hipersensibilidad de tipo retardado es el patrón principal de respuesta a Mycobacterium tuberculosis, hongos, protozoos y parásitos, así como a la sensibilidad cutánea por contacto. Este tipo de hipersensibilidad contribuye, asimismo, al rechazo de los trasplantes. Se trata de una reacción mediada por las células CD4+(TH1), que secretan citocinas específicas, cuando se encuentran frente a un antígeno procesado asociado al complejo principal de histocompatibilidad (MHC, major histocompatibility complex) de clase II. La IL-12, secretada por los macrófagos que han ingerido microbios u otras partículas antigénicas, facilita la inducción de la respuesta TH1. Las células TH1 producen diversas citocinas, como el interferón gamma (IFN- γ), la IL-2 y el TNF- α . Estas citocinas intervienen en la producción de la lesión a través del reclutamiento y

activación de monocitos y macrófagos sin especificidad antigénica. Si los antígenos persisten, o no pueden degradarse, el infiltrado inicial inespecífico de células T y macrófagos es sustituido por macrófagos que se transforman en células epitelioides y células gigantes (macrófagos activados), con lo que acaban formándose granulomas focales

CITOTOXICIDAD MEDIADA POR LAS CÉLULAS T

El patrón de respuesta más importante en muchas infecciones virales y frente a las células tumorales es la producción de linfocitos TCD8+ citotóxicos (LTC). Los LTC contribuyen también al rechazo de los trasplantes o aloinjertos. Estas células reconocen a los antígenos procesados que se presentan asociados al MHC de clase I. La lesión producida por los LTC se efectúa a través de las vías perforina-granzima y Fas-FasL, que en último término provocan apoptosis.

Rechazo de trasplantes

Lo describimos aquí porque en él parecen intervenir varias de las reacciones de hipersensibilidad ya expuestas anteriormente. Uno de los objetivos de la investigación inmunológica actual consiste en lograr el trasplante satisfactorio de tejidos al hombre sin que aparezca el rechazo inmunitario. Aunque en este momento, la experiencia quirúrgica sobre trasplantes de piel, riñón, corazón, pulmones, hígado, bazo, médula ósea y órganos endocrinos está perfectamente dominada, deja muy atrás a la capacidad para hacer que el receptor acepte de forma permanente el injerto extraño.

La tipificación ABO y la tipificación del HLA (antígeno tisular) antes del trasplante ayudan a asegurar que se logre una compatibilidad lo más cercana posible. Generalmente, se requiere suprimir el sistema inmunológico del paciente receptor del trasplante por el resto de su vida para evitar el rechazo del tejido en el futuro.

Por definición, los antígenos de trasplantes son los que afectan la supervivencia de los injertos intercambiados entre individuos genéticamente distintos, sean de la misma o de diferentes especies.

El rechazo es un proceso complejo en el que intervienen tanto la inmunidad de tipo celular como los anticuerpos circulantes; además las contribuciones relativas de los dos mecanismos varían de unos injertos a otros, lo que a menudo se refleja en las características histológicas de los órganos rechazados.

Se describe con cierto detalle el rechazo del trasplante renal y, a continuación, se hacen algunos breves comentarios acerca del trasplante de médula ósea. Sin embargo, con escasas variaciones, los conceptos son similares a los aplicables a otros tejidos y órganos.

Las células T CD8+ y CD4+ reaccionan frente a los antígenos MHC procesados de los injertos. Las consecuencias de esta reacción son una citólisis directa mediada por los LTC o una lesión de la microvascularización, isquemia del tejido y destrucción mediada por los macrófagos. En determinadas circunstancias, las respuestas mediadas por anticuerpos también son importantes y consisten en lesión de las células endoteliales con la consiguiente vasculitis. En general, este patrón de rechazo responde mal a los fármacos inmunosupresores.

RECHAZO HIPERAGUDO

Es por fortuna un evento muy raro; la catástrofe se observa sobre todo en mujeres múltiparas y en individuos que reciben un segundo aloinjerto, o bien en caso de incompatibilidad entre el receptor y el aloinjerto en el sistema ABO sanguíneo. Cuando el receptor ha sido previamente sensibilizado a los antígenos existentes en el injerto (una transfusión de sangre, un embarazo anterior, infecciones por microorganismos con reacciones cruzadas con el sistema HLA) se produce un rechazo hiperagudo inmediato, que se manifiesta en un plazo variable entre minutos y 1 ó 2 días, y en el que los anticuerpos circulantes preformados se unen a los antígenos en el lecho vascular del injerto, provocando una lesión mediada por el complemento y de tipo ADCC. El proceso es irreversible y si el órgano se deja in situ varios días, cuando finalmente se extirpa muestra trombosis venosa generalizada y necrosis extensa del parénquima.

La imagen microscópica se caracteriza por un órgano cianótico, moteado y flácido. Microscópicamente, las lesiones son similares a las de la reacción de Arthus (descrita anteriormente). Se depositan inmunoglobulinas y complemento en las paredes vasculares con lesión endotelial, microtrombos de fibrina y plaquetas, infiltración por neutrófilos y necrosis fibrinoide arteriolar, seguida de infarto parenquimatoso distal.

RECHAZO AGUDO

El rechazo agudo se produce a los pocos días del trasplante o tras la interrupción del tratamiento inmunosupresor. A él contribuyen, en grados diversos, tanto los mecanismos celulares como los humorales. El episodio se caracteriza clínicamente por fiebre, leucocitosis, hipertensión arterial, proteinuria y disminución progresiva del volumen urinario, acompañada de insuficiencia renal.

El rechazo agudo celular se caracteriza por un infiltrado intersticial de células mononucleares (macrófagos, células plasmáticas células T, tanto CD4+ como CD8+). Los LTC CD8+ lesionan las células epiteliales de los túbulos y las endoteliales de los vasos. Las alteraciones secundarias a las células T CD4+ se deben a una reacción de hipersensibilidad retardada. Es típico que el rechazo celular responda rápidamente a los fármacos inmunosupresores.

La vasculitis por rechazo agudo se debe a los anticuerpos antidonante. Se produce durante los primeros meses siguientes al trasplante y provoca una vasculitis necrotizante con la consiguiente trombosis. También puede producirse una vasculitis subaguda, que causa el engrosamiento de la íntima por fibroblastos proliferantes y acumulación de macrófagos espumosos. El estrechamiento resultante de los vasos puede dar lugar a infartos.

RECHAZO CRÓNICO

El rechazo crónico se produce después de meses o años y se caracteriza por la pérdida progresiva de la función del órgano trasplantado (es decir, una elevación de la creatinina sérica) sin datos de rechazo agudo y generalmente a pesar de tratamiento inmunosupresor vigoroso. Actualmente es la forma más común de rechazo y sin embargo es la que menos se comprende.

Morfológicamente, las arterias muestran una densa fibrosis de la íntima, que es, probablemente, el estadio final de episodios recidivantes de rechazo agudo y que provoca la lesión isquémica del parénquima. A menudo, se encuentra un infiltrado intersticial mononuclear con numerosas células plasmáticas y eosinófilos.

TRASPLANTES DE ÓRGANOS

Trasplante de Médula Ósea

El trasplante de médula ósea plantea algunos problemas peculiares. Este tipo de trasplante se usa en las neoplasias malignas hematológicas (leucemia), en la

anemia aplásica o en estados de inmunodeficiencia. El receptor recibe niveles letales de radiación (o quimioterapia, o ambas) para erradicar las células malignas, crear un lecho satisfactorio para el injerto y reducir al mínimo el rechazo de la médula trasplantada. No obstante, las células NK (Natural Killer) del receptor o las células T resistentes a la radiación pueden dar lugar a importantes rechazos del trasplante.

El problema característico del trasplante de médula ósea es la Enfermedad de injerto contra huésped (EICH), que se debe a la introducción de células inmunocompetentes o de precursores de estas procedentes del donante. Las células trasplantadas reconocen a las células del huésped como extrañas, lo que determina su ataque por las células T CD8+ y CD4+. Los tejidos más afectados suelen ser el hígado, la piel y la mucosa gastrointestinal. Se produce además una intensa inmunodepresión con reactivación de las infecciones por citomegalovirus, sobre todo en el pulmón. La EICH crónica produce alteraciones cutáneas similares a las observadas en la esclerosis sistémica.

La EICH y sus complicaciones (infecciones) suelen ser mortales. Para reducir la gravedad de esta enfermedad, se intenta que los MHC sean lo más compatibles posible y eliminar las células T de la médula ósea del donante. Sin embargo, los injertos de médula ósea carentes de células T prenden mal, y cuando se recurre a este tipo de médula para el trasplante en caso de leucemia, la tasa de recidiva de esta última es mayor. Parece ser, que las células T del donante existentes en la médula ósea ejercen un efecto de injerto contra leucemia.

Trasplante de corazón

El trasplante de corazón es una de las operaciones de trasplante más comunes que se realizan en los Estados Unidos.

Se recomienda en caso de insuficiencia cardíaca causada por:

- Arteriopatía coronaria.
- Miocardiopatía (enfermedad del músculo cardíaco).
- Valvulopatía cardíaca con insuficiencia cardíaca congestiva.
- Enfermedad cardíaca congénita grave.
- Ritmo cardíaco anormal y potencialmente mortal que no responde a otras terapias.

La cirugía de trasplante de corazón no se recomienda para pacientes que tengan:

- Enfermedad hepática, renal o pulmonar.
- Diabetes insulino-dependiente con funcionamiento deficiente de otros órganos.
- Otros tipos de enfermedades de los vasos sanguíneos del cuello y las piernas.
- Otras enfermedades potencialmente mortales.

Descripción del procedimiento: el cirujano hace un corte a través de la piel y el esternón, abre el pecho y le conecta a un aparato corazón-pulmón. Este aparato hace las funciones del corazón y pulmón durante la operación. Los médicos extirpan todo excepto la pared trasera de la cámara superior del corazón. Las cámaras superiores del corazón del donador están abiertas, y el corazón del donador está cosido en su lugar. En seguida, se conectan los vasos sanguíneos y la sangre empieza a fluir y a calentar el corazón.

El trasplante de corazón prolonga la vida de un paciente que de otra manera moriría. Cerca del 80% de las personas a quienes se les practican trasplantes de corazón siguen vivos dos años después de la cirugía. El principal problema, como sucede con otros trasplantes, es el rechazo al injerto.

Combatir el rechazo es un proceso continuo. El sistema inmunitario considera al órgano trasplantado como una infección y automáticamente lo combate. Por esta razón, los pacientes deben tomar medicamentos, como ciclosporina y corticosteroides, para inhibir la respuesta inmunitaria del cuerpo. La desventaja de estos medicamentos es que debilitan las defensas naturales que tiene el organismo contra diversas infecciones.

Trasplante de pulmón

Un trasplante de pulmón generalmente es el último recurso de tratamiento para una insuficiencia pulmonar. Los tejidos del donante deben ser lo más compatibles posible con los del receptor para reducir las probabilidades de que dicho tejido trasplantado sea rechazado.

Los trasplantes de pulmón se pueden recomendar para pacientes con cualquier enfermedad pulmonar severa. Algunos ejemplos de patologías que pueden requerir este trasplante son:

- Fibrosis quística.
- Enfisema.
- Fibrosis pulmonar idiopática
- Sarcoidosis.

El trasplante de pulmón no se recomienda para:

- Pacientes que estén demasiado enfermos para someterse a este procedimiento.
- Pacientes cuya enfermedad pulmonar probablemente vaya a afectar el o los nuevos pulmones.
- Pacientes que padezcan enfermedad severa de otros órganos.
- Pacientes con FQ (Fibrosis quística) colonizados por bacterias multirresistentes como *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* etc.

Descripción del procedimiento: mientras el paciente está inconsciente y sin dolor (bajo anestesia general), se hace una incisión en el tórax. Se utilizan tubos para redirigir la sangre del paciente a través de un sistema de circulación extracorporeal para mantenerla oxigenada y hacerla circular a través del cuerpo durante la cirugía. Se extirpa uno o los dos pulmones del paciente y luego se sutura el o los pulmones donados en su lugar. Se insertan sondas pleurales para drenar aire, líquido y sangre fuera del tórax por varios días, con el fin de permitirle a los pulmones reexpandirse por completo.

Algunas veces, los trasplantes de corazón y pulmón se realizan al mismo tiempo (trasplante corazón-pulmón) si el corazón del paciente también está enfermo.

Para combatir el rechazo los pacientes con trasplante deben tomar los medicamentos citados en el trasplante anterior.

