



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD CON
MANIFESTACIONES EN CAVIDAD ORAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MARÍA MAGDALENA DE QUEVEDO AGUILAR

TUTOR: Mtro. JUAN CARLOS CUEVAS GONZÁLEZ

ASESOR: Mtro. RODRIGO GUZMÁN ÁLVAREZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

« ¿Qué sería de la vida, si no tuviéramos el valor de intentar algo nuevo? »
-Vincent Van Gogh

A mi mamá, gracias por el apoyo, los consejos, la paciencia, los regaños, el cariño, por ser la mejor mamá/papá; en resumen, gracias por todo lo que veo que haces por mi (y por lo que no veo). Siempre serás el mejor ejemplo a seguir. ¡Te quiero!

A Leo, por que se que te esfuerzas en ser siempre un buen ejemplo para mí y aunque no lo creas, me has enseñado muchas cosas y estoy muy orgullosa de ser tu hermana, espero seguir tus pasos y que algún día tu también estés orgulloso de mi. ¡Te quiero!

A mi papá, quien siempre ha estado presente en mi vida.

Al Mtro. Juan Carlos Cuevas González, y la Esp. Luz del Carmen González García, gracias por compartir un poco de su conocimiento conmigo y por toda la ayuda y la paciencia para realizar este trabajo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
CAPÍTULO 1	7
1. Historia	7
2. Reacciones de Hipersensibilidad	7
3. Prevalencia	9
CAPÍTULO 2. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO I	12
1. Etiología	12
1.1 Sensibilización	12
1.2 Alergenos	12
1.3 Predisposición genética	13
2. Fisiopatogenia	13
2.1 IgE	13
2.2 FcεRI	15
2.3 Mastocitos	16
2.3.1 Histamina	19
2.3.2 Triptasa y Quimiotriptasa	21
2.3.3 Proteoglucanos	21
2.3.4 Prostaglandinas	22
2.3.5 Leucotrienos	22
2.3.6 PAF	22
2.4 Eosinófilos	22
2.5 Basófilos	23
2.6 Clasificación de Reacciones de Hipersensibilidad tipo I	25
2.6.1 Fase inmediata	25
2.6.2 Fase tardía	26
3. Características clínicas	26
3.1 Características generales	26
3.1.1 Anafilaxia	26
3.1.2 Rinitis alérgica	27
3.1.3 Asma	27
3.1.4 Urticaria y angioedema	29
3.1.5 Alergias alimentarias	30
3.2 Manifestaciones en cavidad oral	30
3.2.1 Anestésicos locales	32
3.2.2 Clorhexidina	33
3.2.3 Metales	34

3.2.4	Látex-----	35
4.	Tratamiento-----	36
4.1	Tratamiento reacciones anafilácticas-----	36
4.2	Tratamiento reacciones tardías-----	37
4.3	Tratamiento reacciones cutáneas-----	37
4.4	Tratamiento de asma-----	38
4.5	Tratamiento oftálmico y nasal-----	39
4.6	Inmunización-----	39
CAPÍTULO 3. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO II-----		40
1.	Etiología-----	40
1.1	IgG-----	40
1.2	IgM-----	41
2.	Fisiopatogenia-----	41
2.1	Sistema del Complemento-----	44
3.	Características clínicas-----	47
3.1	Características generales-----	47
3.1.1	Anemia hemolítica-----	47
3.1.2	Anemia hemolítica por medicamentos-----	48
3.1.3	Hemólisis transfusionales-----	51
3.2	Manifestaciones en cavidad oral-----	54
4.	Tratamiento-----	55
4.1	Tratamiento para hemólisis-----	55
4.2	Tratamiento de anemia hemolítica-----	55
CAPÍTULO 4. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO III-----		56
1.	Etiología-----	56
1.1	Formación de inmunocomplejos-----	56
1.1.1	Inmunocomplejos de menor tamaño-----	57
1.1.2	Inmunocomplejos de mayor tamaño-----	58
1.2	Activación del Sistema de Complemento-----	58
2.	Fisiopatogenia-----	59
2.1	Reacción de Arthus-----	61
2.2	Enfermedad del suero-----	63
3.	Características clínicas-----	64
3.1	Características generales-----	64
3.1.1	Reacción de Arthus-----	64
3.1.2	Enfermedad del suero-----	65
3.1.3	Glomerulonefritis-----	66
3.1.4	Vasculitis mediada por inmunocomplejos-----	66

3.1.5	Artritis mediada por inmunocomplejos-----	67
3.1.6	Uso de anticuerpos monoclonales-----	68
3.1.7	Acumulación de inmunocomplejos en infarto agudo al miocardio tratado con estreptoquinasa-----	68
3.1.8	Depósito de inmunocomplejos en SNC-----	69
3.1.9	Depósito de inmunocomplejos por fármacos-----	70
3.1.10	Otras manifestaciones sistémicas-----	70
3.1.10.1	Lupus Eritematoso Sistémico-----	71
3.1.10.2	Síndrome de Goodpasture-----	73
3.2	Diagnóstico-----	73
4.	Tratamiento-----	74

CAPÍTULO 5. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV-----75

1.	Etiología-----	75
1.1	Complejo Mayor de Histocompatibilidad-----	76
1.2	Macrófagos-----	77
1.3	Haptenos-----	77
2.	Fisiopatogenia-----	78
3.	Característica clínicas-----	82
3.1	Manifestaciones sistémicas-----	82
3.1.1	Prueba de tuberculina-----	82
3.1.2	Antígenos ambientales-----	83
3.1.3	Dermatitis por contacto-----	83
3.1.4	Enfermedad celiaca-----	84
3.1.5	Hipersensibilidad a fármacos-----	86
3.1.5.1	Alergia a betalactámicos-----	90
3.1.6	Neumonitis por Hipersensibilidad-----	91
3.1.7	Hipersensibilidad a metales-----	92
3.2	Manifestaciones en cavidad oral-----	93
3.2.1	Enfermedad celiaca-----	93
3.2.2	Dermatitis por contacto causada por materiales dentales-----	95
3.3	Diagnóstico-----	98
4.	Tratamiento-----	99
4.1	Enfermedad celiaca-----	99
4.2	Dermatitis por contacto causada por materiales dentales-----	100

CONCLUSIONES-----101

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS-----103



INTRODUCCIÓN

El sistema inmune es el encargado de brindarnos protección contra agentes patógenos que puedan poner en riesgo nuestra salud, está conformado por una serie de mecanismos destinados a nuestra protección, sin embargo, en algunas ocasiones hay personas con una susceptibilidad mayor de presentar alteraciones, como son las Reacciones de Hipersensibilidad.

Las reacciones de hipersensibilidad son respuestas exageradas del Sistema Inmune a agentes externos o internos. Pueden clasificarse como inmediatas y tardías.

Todos los días estamos expuestos a una gran cantidad de sustancias en el ambiente y en nuestra vida diaria que pueden actuar como alérgenos, es decir, desencadenar una respuesta alérgica que puede variar desde síntomas leves, hasta complicaciones peligrosas que pueden poner en riesgo la vida, éstas sustancias van desde los elementos más simples con los que nos encontramos a diario como plantas, polen y pelo de animales, hasta sustancias más complejas como fármacos, metales y productos industriales.

La prevalencia de las reacciones de hipersensibilidad a por lo menos un antígeno en países desarrollados es del 10 al 40% de la población y esto es debido a que los alérgenos más comunes son sustancias con las que estamos en contacto constantemente, se considera también que hay factores que pueden hacernos más susceptibles, por lo que es probable que esta tendencia vaya en aumento. En México se estima que aproximadamente el 50% de la población adulta presenta manifestaciones de alergia respiratoria.

La importancia de este trabajo es conocer las causas y la fisiopatología de las reacciones de hipersensibilidad, así como de su tratamiento, ya que todos en algún momento estaremos en contacto con posibles alérgenos que podrían poner en riesgo nuestra salud o la de nuestros pacientes, estas reacciones podrán presentarse en cualquier momento y es de gran importancia detectarlas a tiempo y suministrar el tratamiento adecuado.

En la práctica odontológica constantemente estamos en contacto con diversas sustancias, y aunque la mayor parte de nuestras acciones son llevadas a cabo sin mayor dificultad, existen complicaciones relativamente comunes que es nuestra obligación conocer para así poder diagnosticar y actuar rápidamente; por lo tanto debemos conocer las manifestaciones bucales de dichas reacciones, si las hubiera.



CAPÍTULO I

Nuestro sistema inmunológico es capaz de reconocer sustancias o agentes patógenos y distinguirlos de aquellos que no lo son, para realizar esta función, está dotado de mecanismos muy específicos.

1. HISTORIA

En 1902 Charles Richet describe la anafilaxia al hacer experimentos con perros, en los cuales notó reacciones extrañas al inyectarlos con suero de anguilas, se dio cuenta también, de que el daño era mayor en cuanto más frecuentemente realizaba estas inyecciones. Junto con Paul Portier realizó experimentos en donde obtuvo resultados similares con una *Physalia*, siendo notable, que los síntomas no aparecían con la primera dosis, si no en dosis subsecuentes; los animales presentaron síntomas como disnea, urticaria, vómito, hipotensión y la muerte en media hora. Llamó a este fenómeno anafilaxis (antiprotección), en contraste con la profilaxis.⁵

En 1903 Nicholas Maurice Arthus publica las observaciones del fenómeno conocido con su nombre, en el cual se advierten áreas localizadas de eritema y tumefacción que duran un día; se observan en el sitio de inyecciones para desensibilizar alergias mediadas por IgE.¹

En 1906 el pediatra vienés Clemens von Pirquet introdujo el término alergia, con el que pretendía describir un cambio en las reacciones del organismo, incluyendo tiempo, calidad y cantidad. Dentro del término alergia estaban englobados elementos ambientales externos y elementos internos propios del cuerpo humano.⁶

2. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Diariamente estamos en contacto con moléculas extrañas que no amenazan la salud, varias de éstas provienen de plantas y animales que comemos o están presentes en ambientes donde normalmente nos desarrollamos, sin embargo para la mayoría de personas no representan un factor estimulante para desencadenar inflamación o una respuesta de inmunidad adaptativa

Algunas veces, éstas respuestas de la inmunidad adaptativa pueden producir lesiones hícticas si la reacción es excesiva cuando el antígeno se encuentra en grandes cantidades o si el estado humoral y celular está exacerbado.^{3 4}



La definición clínica de inmunidad como “sensibilidad” se basa en la observación de que el individuo expuesto a un antígeno muestra una reacción identificable, o es “sensible” a las exposiciones posteriores a este mismo antígeno.³

La unión de IgE a células cebadas y basófilos humanos, proceso llamado **sensibilización**, prepara a las células mencionadas para la activación ulterior específica de cada antígeno.⁶²

Entendemos **antígeno** como cualquier molécula, macromolécula, partícula viral o célula que contenga una estructura que sea reconocida por una inmunoglobulina o receptor de linfocitos T y se una a ella o él.¹

Las **inmunoglobulinas** son los receptores del linfocito B, se expresan en su superficie, dónde se unen a patógenos y actúan como receptores de reconocimiento de patógenos. Las células B efectoras, llamadas también células plasmáticas secretan formas solubles de esas inmunoglobulinas, conocidas como **anticuerpos**.¹

Los linfocitos T tienen receptores de reconocimiento de superficie celular. Tanto las inmunoglobulinas como los receptores de linfocito T son específicos a los antígenos a los que se unen, esto se conoce como **especificidad**.¹

Un **alergeno** es un antígeno no infeccioso que causa alergia, puede ser de distintas procedencias. Los alergenos más comunes se muestran en la Imagen 1.¹

Materiales inhalados		
Pólenes Caspa de animales domésticos Esporas de mohos Heces de animales pequeños(ácaros del polvo doméstico)		
Materiales Inyectados		
Veneno de insectos Vacunas Fármacos Proteínas terapéuticas		
Materiales ingeridos		
Alimentos Fármacos orales		
Materiales con los que se hace contacto		
Hojas de plantas Productos industriales hechos con plantas Sustancias sintéticas en productos industriales		

Imagen 1. Fuentes de alérgenos más comunes. ¹

Hay que destacar que estas respuestas inmunes inapropiadas que conducen al daño tisular son aquellas que el organismo huésped emplea de manera habitual para combatir la infección.⁴

3. PREVALENCIA

Las reacciones de hipersensibilidad son un trastorno relativamente común, su prevalencia en países desarrollados es del 40% de la población.¹

La prevalencia de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica ha ido en aumento las últimas 4 décadas, tanto en países industrializados como en aquellos en desarrollo, esta tendencia parece estar relacionada con cambios en las estructuras sociales, aumento en la industrialización, cambios alimenticios y contaminación.⁷

Algunos estudios apuntan que en la Ciudad de México el 50% de la población adulta presenta manifestaciones de alergia respiratoria, causada principalmente por polen de árboles y otras plantas.⁶³



Otros autores mencionan que aunque la mayor parte de los individuos no reaccionan frente a sustancias ambientales frecuentes, el 20% de la población muestra una “respuesta anormal” frente a estas sustancias.³

En todos estos trastornos, los mecanismos de lesión hística son los mismos que los que actúan normalmente eliminando los patógenos infecciosos, es decir, los anticuerpos, linfocitos T y diversas células efectoras, el problema en las reacciones de hipersensibilidad es que la respuesta se desencadena y se mantiene de forma inadecuada.³

Debido a que es difícil eliminar los estímulos de estas respuestas anormales (antígenos propios y microorganismos persistentes), y como el sistema inmunitario tiene muchos bucles de retroalimentación positiva incorporados, una vez que comienza una respuesta inmunitaria patológica es difícil controlarla o finalizarla, por lo tanto, estas enfermedades suelen ser crónicas y plantean dificultades terapéuticas.³

En la respuesta inmune, el segundo contacto con el antígeno no lesiona los tejidos, mientras que en las reacciones de hipersensibilidad si hay lesión.⁴

La estimulación local con un alérgeno induce en la piel, las vías respiratorias o los pulmones de algunos seres humanos alérgicos, las fases celulares inmediata y tardía de la inflamación de origen alérgico. En la fase inmediata del estímulo local, surge prurito y secreción acuosa de vías nasales; broncoespasmo y secreción de moco en los pulmones y una respuesta de roncha y eritema junto con prurito en la piel. La disminución del flujo ventilatorio y de la función pulmonar o el eritema manifiesto con inflamación en el "punto" de la piel, en la respuesta tardía a las 6 a 8 horas, se acompaña, en los estudios histopatológicos, de infiltración y activación de linfocitos Th2, junto con eosinófilos, basófilos e incluso algunos neutrófilos; dicha inflamación de origen alérgico va desde la activación temprana de células cebadas hasta la infiltración tardía con células.⁶²

La inducción de una enfermedad de origen alérgico necesita que el individuo predispuesto quede sensibilizado a un alérgeno específico. La máxima propensión para que surja alergia atópica se produce en la infancia y comienzos de la adolescencia. En esa fase el alérgeno es "preparado" o procesado por células presentadoras de antígeno, de la estirpe de los monocitos, situadas en todo el organismo en superficies en contacto con el entorno exterior, como vías nasales, pulmones, ojos, piel e intestinos.⁶²



Desde 1989 Strachan describió la “Teoría de la Higiene” en la que diferentes estudios epidemiológicos y experimentales indican que la limitación de una respuesta inmune natural a microorganismos en los primeros años de vida, aumenta la proliferación de Th2, incrementando la incidencia de alergias.^{7 68}

La exposición temprana a diferentes microbios y animales durante los primeros años de vida previene la aparición de alergias, mientras que la misma exposición unos años después puede exacerbar estos desórdenes.⁷

El odontólogo debe conocer los mecanismos de acción de las reacciones de hipersensibilidad más comunes en el consultorio dental con el fin de poder prevenirlas, identificarlas a tiempo y darles un tratamiento adecuado.



CAPÍTULO 2

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO I

Según la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica, se considera hipersensibilidad a síntomas reproducibles objetivamente, iniciados por la exposición a estímulos en una dosis que sería tolerada por individuos sanos.⁸

ETIOLOGÍA

1.1 Sensibilización

Para que ocurra una reacción de hipersensibilidad tipo I debe haber un contacto previo en el que se entra en contacto con el antígeno por primera vez, en un proceso conocido como sensibilización.⁶⁸

La sensibilización inicial a un alérgeno se ve favorecida por circunstancias que promueven la producción de linfocitos Th2 específicos de antígeno y la producción de IgE, y desfavorecida por condiciones que producen respuestas Th1.¹

1.2 Alérgenos

Los alérgenos que provocan reacciones de hipersensibilidad tipo I son proteínas pequeñas solubles que utilizan un vehículo para entrar en el organismo, dependiendo del sitio de entrada será la enfermedad que produzcan.¹

Una característica de los alérgenos es que las personas se encuentran expuestos a ellos de forma repetida sin estimular respuestas inmunitarias innatas, lo cual puede estimular a linfocitos T CD4 hacia la vía Th2 por medio de la secreción de IL-4.³

Los alérgenos más comunes comparten la característica de tener un peso molecular bajo, glucosilación y solubilidad alta en los líquidos corporales. Estas características pueden hacer que la molécula sea absorbida intacta.³

Estas proteínas al ingresar al organismo y al ser inhaladas son atrapadas por el moco que baña los epitelios de vías respiratorias, es en este lugar donde se rehidratan y liberan sus proteínas antigénicas, estos antígenos son



llevados a células presentadoras de antígeno. Posteriormente se procesan y son presentadas por esas células a linfocitos T CD4 en donde se inicia una respuesta Th2 que lleva a la producción de IgE y su unión a mastocitos.¹

Una buena cantidad de alérgenos son proteasas, cuyas actividades enzimáticas facilitan la degradación de la partícula, la liberación del alérgeno y la generación de péptidos que estimulan linfocitos Th2.¹

Uno de los principales alérgenos es el ácaro de polvo doméstico *Dermatophagoides pteronyssimus*, el cual tiene una cistein proteasa que viaja en sus heces, para después ser inhaladas por el ser humano.¹

1.3 Predisposición genética.

Se conoce como atopia al estado de predisposición a desencadenar respuestas de IgE a antígenos ambientales comunes, éstas personas tienen niveles de IgE y eosinófilos circulantes más elevados, estudios genéticos de familias demuestran que existe una base genética para la atopia; en las personas con asma, la mitad del riesgo es debido a un factor genético y la otra mitad debida a factores ambientales.^{1 68}

Las personas atópicas sintetizan cantidades elevadas de IgE, mientras que los sujetos normales suelen sintetizar otros isotipos como IgM o IgG, la regulación de síntesis de IgE depende de la tendencia de cada individuo a desarrollar una respuesta Th2 frente a alérgenos, ya que las citocinas producidas por éstos estimulan el cambio de isotipo de linfocitos B hacia IgE.³

Las personas afectadas pueden producir una o varias manifestaciones de atopia: el lugar de contacto con el alérgeno determina los órganos o tejidos implicados, la gravedad de las manifestaciones depende de las concentraciones de mastocitos en los órganos diana.³

Las reacciones no atópicas son aquellas desencadenadas sin exposición a antígeno ni síntesis de IgE, pueden ser ejercicio o reacción al frío.³

2. FISIOPATOGENIA

2.1 IgE

La IgE se encuentra principalmente en los tejidos, su unión a mastocitos se produce a través de receptores de superficie de alta afinidad FcεRI, ésta



unión puede considerarse irreversible y puede llevarse a cabo en ausencia del antígeno.¹

Es producida por células plasmáticas ya sea en los ganglios linfáticos o directamente en el sitio de la reacción alérgica.^{1 68}

La síntesis de IgE depende de la activación de los linfocitos T CD4 cooperadores de la subpoblación Th2 y de su secreción de IL-4 e IL-13. Esto se lleva a cabo en un proceso en el que las células dendríticas de los epitelios capturan a los antígenos, para después transportarlos hacia los ganglios linfáticos de drenaje, donde los procesan y presentan como péptidos a los linfocitos T. A continuación éstos se diferencian en la subpoblación Th2 de células efectoras. Los linfocitos Th2 diferenciados estimulan el cambio hacia la síntesis de IgE, mediante la secreción de IL-4 e IL-13. Por otro lado, la IL-5 secretada por linfocitos Th2 activa a los eosinófilos, por su parte, la IL-13 estimula a las células epiteliales para que secreten mayor cantidad de moco.^{3 68}

La secuencia típica de acontecimientos en la hipersensibilidad consiste en: exposición a un antígeno, activación de linfocitos Th2 específicos para dicho antígeno, síntesis de anticuerpos IgE, la unión de éstos con los receptores de Fc de los mastocitos y activación de los mastocitos debido a la reexposición al antígeno, lo que da lugar a la liberación de mediadores a partir de estas células y a la consiguiente reacción patológica.³ Imagen 1.

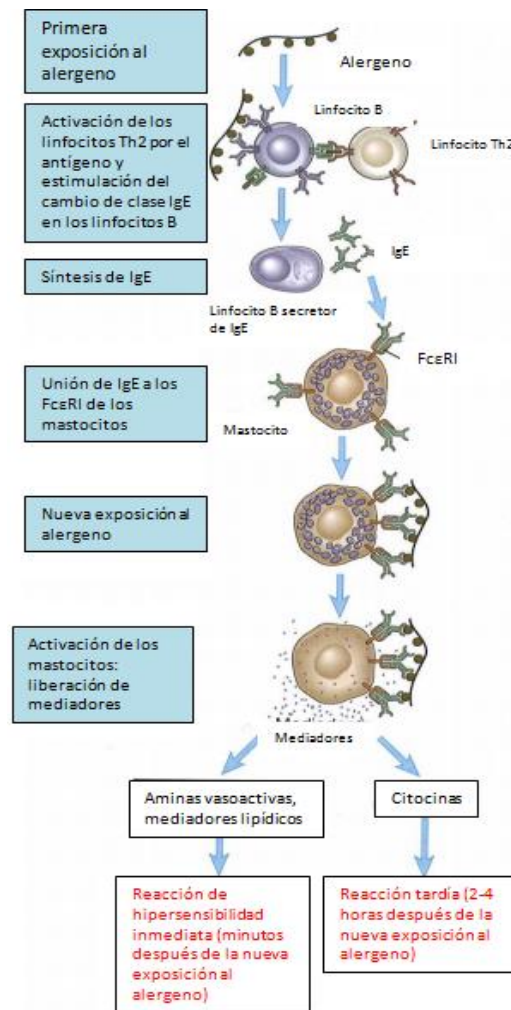


Imagen 1. Secuencia de acontecimientos en las reacciones de hipersensibilidad inmediata.¹

Se ha establecido que en las reacciones mediadas por IgE la activación de los mastocitos conduce a la liberación de histamina provocando efectos en la hipersensibilidad inmediata, incluyendo la vasodilatación y la contracción del músculo liso. Sin embargo, la evolución reciente de distintos campos de investigación ha comenzado a desenterrar una historia mucho más compleja y diversa.⁹

2.2 FcεRI

FcεRI se expresa de modo constitutivo en mastocitos, basófilos, y en eosinófilos luego de que han sido activados por citocinas.¹



Después de que ocurre una respuesta primaria de IgE y ésta ha cedido y el antígeno se ha eliminado por los medios habituales, todas las moléculas IgE específicas de antígeno que no estuvieron en contacto con el antígeno se unirán en su región Fc a FcεRI, éstos complejos de IgE y FcεRI le darán el receptor específico a mastocitos, basófilos y eosinófilos.¹

Cuando se produzca un nuevo contacto con el antígeno, éste se unirá a los receptores y activará las células para que liberen mediadores inflamatorios preformados.¹

A diferencia de linfocitos T y B, los mastocitos, basófilos y eosinófilos no requieren una fase de proliferación y diferenciación, si no que su función efectora se activa inmediatamente después de la unión de antígeno a su receptor. Otra característica de estas células es que pueden tener una gama de IgE, de ésta forma, cuando uno de estos antígenos entra en un tejido, todos los mastocitos con una cantidad suficiente de IgE se activarán de inmediato para su desgranulación.¹

En una nueva exposición al alérgeno, el efecto de la reacción variará dependiendo del alérgeno y el tejido con el que entra en contacto, solo se desgranulan mastocitos en el sitio de exposición, por lo tanto sus efectos son locales, la anatomía del sitio de contacto también es un factor que influye en la rapidez con la que cede la reacción inflamatoria. 1

2.3 Mastocitos

Los mastocitos se encuentran en tejidos mucosos o epiteliales que recubren las superficies corporales de todos los tejidos vascularizados excepto SNC y la retina.¹

Entre las funciones de mastocitos se encuentra mantener la integridad del tejido donde se encuentran, alertar al sistema inmune y ayudar en la reparación de daño por infección o heridas.¹

La activación mediada por IgE de mastocitos a través de su FcεRI se limita a la desgranulación y síntesis de eicosanoides, es la señalización a través de otros receptores lo que favorece la manufactura y secreción de citocinas que convocan neutrófilos, eosinófilos y linfocitos T e induce la formación de factores de crecimiento que promuevan la reparación del daño.¹

Su citoplasma contiene de 50 a 200 gránulos que contienen mediadores inflamatorios. La Imagen 2 muestra los gránulos en el citoplasma de un mastocito.

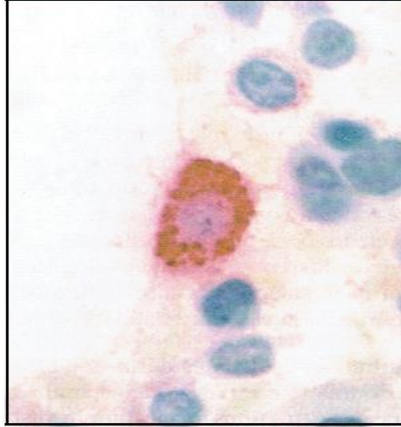


Imagen 2. Macrografía óptica de un mastocito teñido con colorante para la proteasa quimasa de los gránulos a fin de mostrar los numerosos gránulos que llenan su citoplasma.¹

Entre las moléculas liberadas por mastocitos tenemos:^{1 68}

- Triptasa, quimasa, catepsina G, carboxipeptidasa (enzimas): Intervienen en la remodelación de tejido conectivo.
- Histamina, heparina (mediadores tóxicos): Tóxicos para parásitos, incrementan la permeabilidad vascular, provocan contracción del músculo liso.
- TNF- α (citocina): Una parte se encuentra preformada en gránulos y otra se sintetiza después de la activación del mastocito. Promueve la inflamación, estimula producción de citocinas y activa el endotelio.

Una vez activado el mastocito se sintetiza:^{1 68}

- IL-4, IL-3 (citocina): Estimula y amplifica respuesta de Linfocitos Th2.
- IL-3, IL-5, GM-CSF (citocina): Promueve la producción y activación de eosinófilos
- CCL3 (quimiocina): Quimiotáctica para monocitos, macrófagos y neutrófilos.

- Leucotrienos C4, D4 y E4 (mediador lipídico): Provoca contracción del músculo liso. Aumenta permeabilidad vascular, causa secreción de moco.
- Factor activador de plaquetas: Quimiotáctico para leucocitos, amplifica la producción de mediadores lipídicos, activa neutrófilos, eosinófilos y plaquetas.

Los mastocitos son parte de la inmunidad innata, así como de la adaptativa. Posee receptores tipo Toll y Fc para IgE e IgG, así como FcεRI.¹

Su activación, como se muestra en la Imagen 3, se lleva a cabo en presencia de cualquier antígeno capaz de formar enlaces cruzados con las moléculas de FcεRI en la superficie celular.¹

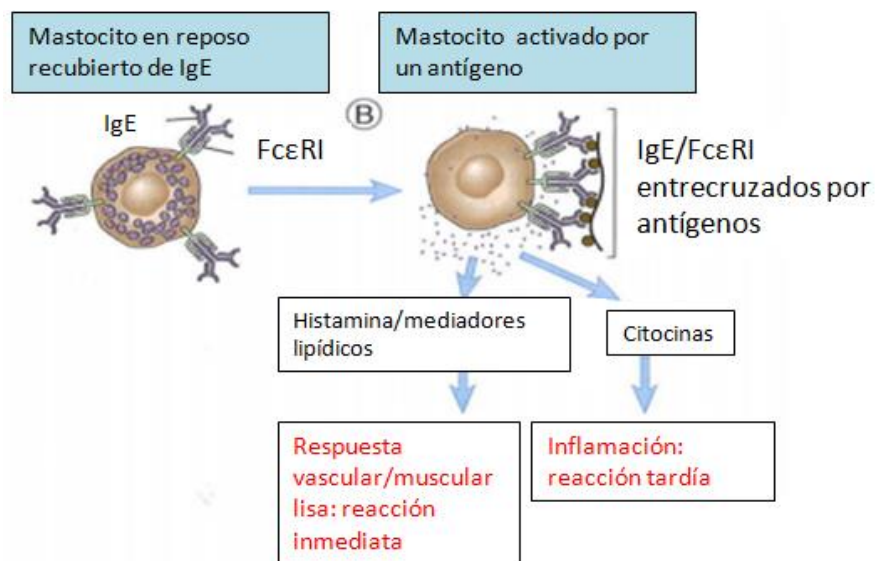


Imagen 3. Activación de mastocitos.³

Los mastocitos se encuentran en todo el organismo, pero predominan en las proximidades de los vasos sanguíneos y los nervios y bajo los epitelios, en condiciones normales, no hay mastocitos circulando en sangre, se pueden encontrar también en órganos linfáticos.³

La activación del mastocito origina tres tipos de respuestas biológicas: secreción del contenido preformado de los gránulos mediante un proceso

regulado de exocitosis, síntesis y secreción de mediadores lipídicos, y síntesis y secreción de citocinas.³

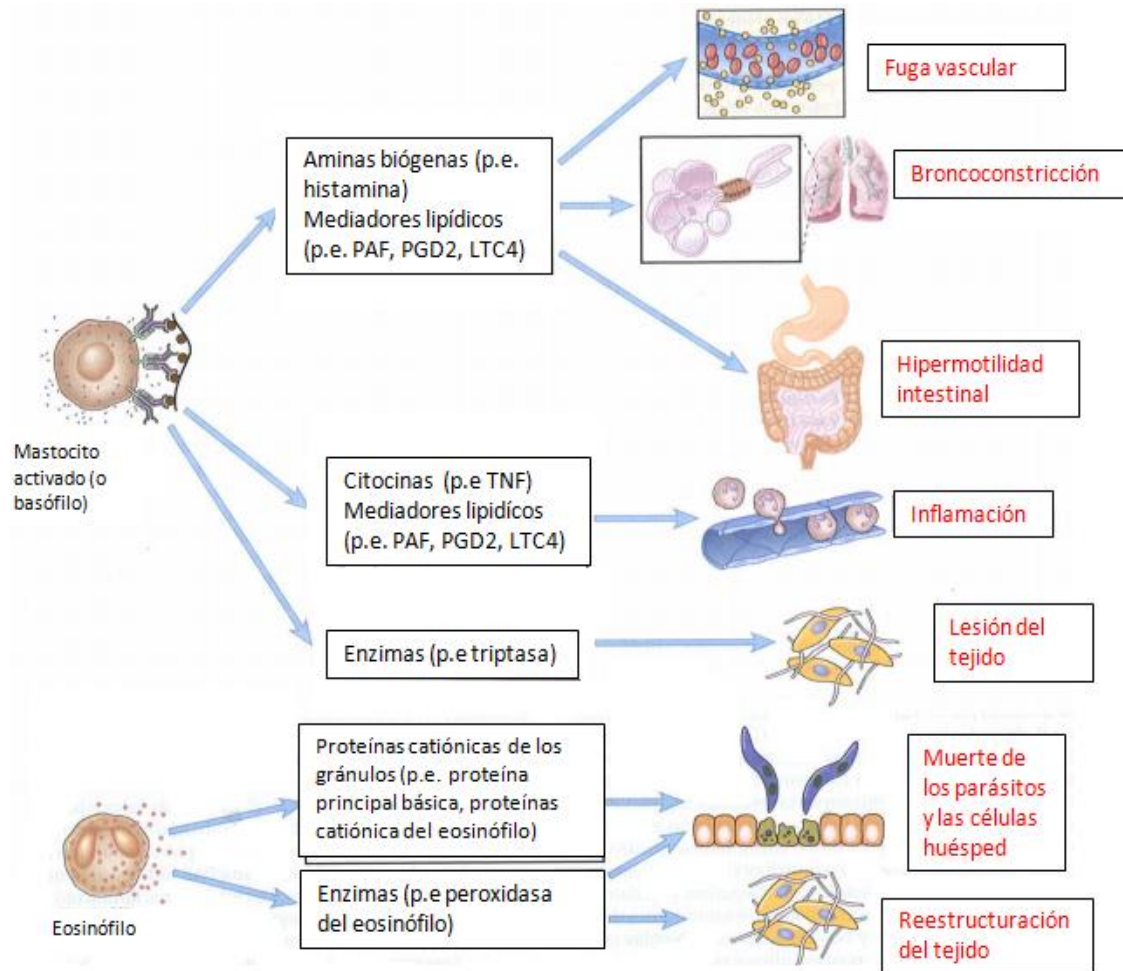


Imagen 4. Efectos biológicos de los mediadores de la Hipersensibilidad inmediata.³

2.3.1 Histamina

La histamina, es un mensajero químico estructuralmente simple, es un constituyente natural del cuerpo y es sintetizada a partir del aminoácido histidina por L-histidina descarboxilasa, una enzima que se expresa en muchos tipos de células diferentes. La histamina desempeña un importante papel en la salud humana y ejerce sus efectos diversos a través de 4 subtipos de receptores.¹⁰



La histamina ejerce sus funciones a través de cuatro receptores acoplados a proteínas G conocidos de H1R a H4R, que poseen efectos de señalización muy diversos. H1R y H2R tienen una amplia distribución y están presentes en muchas células. H3R se expresa en el sistema nervioso, donde sirve como un receptor presináptico para la retroalimentación en neuronas histaminérgicas. H4R es un receptor recientemente identificado que posee una expresión más limitada que incluye varios subconjuntos específicos de células inmunes, por lo que es de particular interés y un objetivo para las nuevas terapias inmunomoduladoras.⁹

A través de sus 4 subtipos de receptores, la histamina desempeña un importante papel en la inmunorregulación y en la alergia aguda y crónica. A través del receptor H1, aumenta la capacidad de la célula presentadora de antígeno, incrementa la liberación de histamina y otros mediadores de los mastocitos y basófilos, regula la inmunidad humoral, y regula la respuesta Th1, mediante la producción de IFN- γ , la adhesión celular y la quimiotaxis de eosinófilos y neutrófilos.¹⁰

El receptor **H1** es producido en las neuronas y contribuye a la regulación de la proliferación y diferenciación celular, la hematopoyesis, el desarrollo embrionario, la regeneración y la cicatrización de heridas y desempeña un papel importante en la neurotransmisión en el sistema nervioso central (SNC). Tiene actividad anticonvulsivante y contribuye a la regulación de la alerta y la atención, la cognición, el aprendizaje, la memoria y el ciclo circadiano de sueño-vigilia.¹⁰

La H1 está implicada en reacciones alérgicas en células musculares y células endoteliales de vasos sanguíneos, su estimulación produce permeabilidad en el vaso, así como la entrada de otras células y moléculas a la zona de tejido donde se encuentra el alérgeno, provocando la inflamación.¹

Las acciones de la histamina son de corta duración, ya que se elimina con rapidez del medio extracelular.¹

La unión de histamina al endotelio causa la contracción de las células, el aumento de la permeabilidad vascular y el paso de plasma hacia los tejidos. También estimula a las células endoteliales para que sinteticen relajantes de células musculares lisas de los vasos, como prostaciclina y óxido nítrico, lo que se traduce en vasodilatación.³



Debido a la acción de la histamina, las células del músculo liso son inducidas a contraerse, lo cual constriñe vías respiratorias, y al mismo tiempo, debido a que la histamina actúa en recubrimientos endoteliales de las mucosas, se induce una mayor producción de moco. Esto significa una variedad de manifestaciones como estornudos, tos, sibilancia, vómito y diarrea.¹

La histamina causa así mismo una contracción del músculo liso intestinal y bronquial, contribuyendo al aumento del peristaltismo y al broncoespasmo asociados, respectivamente, a las alergias alimentarias y al asma.³

2.3.2 Triptasa y Quimiotriptasa

Quimiotriptasa y triptasa activan metaloproteasas en la matriz extracelular, degradando las proteínas de la misma. Por otro lado, se libera TNF- α de los mastocitos, el cual activa células endoteliales, promoviendo la llegada de leucocitos desde la sangre hacia el tejido inflamado.¹

Triptasa y quimasa son los constituyentes proteínicos más abundantes en los gránulos secretores y contribuyen a las lesiones hísticas de la reacción de hipersensibilidad. La triptasa no se encuentra en ningún otro tipo de célula, por lo tanto su presencia es un marcador de la activación de mastocitos. Sus efectos *in vitro* son degradar el fibrinógeno y activa las colagenasas, por lo que causa lesiones hísticas. Mientras que la quimasa puede convertir angiotensina I en angiotensina II, degradar la membrana basal de la epidermis y estimular la secreción de moco.³

Una vez activados los mastocitos, se sintetizan y secretan otros mediadores, entre ellos las quimiocinas, IL-4, TNF- α y eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos), los cuales actúan dentro del área que rodea a los mastocitos activados.¹

2.3.3 Proteoglucanos

Los proteoglucanos, como heparina y sulfato de condroitina también son componentes importantes de los gránulos. Actúan como matrices de almacenamiento para aminas biógenas, proteasas y otros mediadores.³



2.3.4 Prostaglandinas

La prostaglandina D liberada se une a receptores de las células musculares lisas y actúa como vasodilatador y broncoconstrictor, estimula la quimiotaxis de neutrófilos y su acumulación en los focos de inflamación.³

Las prostaglandinas, específicamente la D2 promueven la dilatación y el aumento de la permeabilidad de vasos sanguíneos y es un quimioatrayente para neutrófilos. Esta acción puede ser reducida con aspirina que actúa uniéndose de modo covalente al sitio activo de la enzima, desactivando la prostaglandina sintasa, la primera vía de la cicloxigenasa.¹

2.3.5 Leucotrienos

Los leucotrienos de los mastocitos se unen de manera específica a receptores de las células musculares lisas, distintos de los receptores de prostaglandinas. Su reacción es de larga duración, se cree que es el mediador más importante para el asma.³

Los leucotrienos son 100 veces más potentes que la histamina, con actividades similares, como contracción del músculo liso, constricción de vías respiratorias y secreción de moco. Se puede decir que la histamina proporciona una respuesta rápida mientras se producen los leucotrienos más potentes.¹

2.3.6 PAF

El factor activador de plaquetas PAF ejerce una acción broncoconstrictora directa. Produce reacción en las células endoteliales y puede relajar el músculo liso vascular, también es un mediador de asma.³

2.4 Eosinófilos

La respuesta de eosinófilos es altamente tóxica y potencialmente dañina tanto para el huésped como para los parásitos, este daño se mantiene al mínimo en individuos sanos manteniendo el número de eosinófilos bajo, restringiendo su proliferación en la médula ósea.¹

Se encuentran en los tejidos periféricos, sobre todo en las mucosas del aparato respiratorio, digestivo y urinario. La IL-5 producida por linfocitos Th2 estimula la maduración de eosinófilos y mejora su capacidad para liberar el contenido de sus gránulos cuando se entrecruzan los FcεRI.³



Sus gránulos tienen hidrolasas lisosómicas y otras proteínas específicas que son especialmente tóxicas para los helmintos.³

Su producción se incrementa cuando se activan linfocitos Th2 por infección o estimulación antigénica, a través de IL-5 y otras citocinas, para su posterior liberación a la circulación. La migración de eosinófilos hacia los tejidos es controlada por un grupo de quimiocinas, de éstas la más importante CCL11 o eotaxina.¹

Generalmente solo una minoría circula en sangre, principalmente se encuentran en tejidos, sobre todo en tejido conectivo subyacente a epitelio respiratorio, digestivo y genitourinario. Su activación produce liberación de mediadores químicos.¹

Primero se liberan mediadores químicos preformados:¹

- Peroxidasa de eosinófilos
- Colagenasa de eosinófilos
- Proteína básica mayor: Causa desgranulación de mastocitos y basófilos, aumentándose la respuesta.
- Proteína catiónica de eosinófilos
- Neurotoxina derivada de eosinófilos.

Una vez activado el eosinófilo se sintetizan: ¹

- IL-3, IL-5 GM-CSF
- CXCL8
- Leucotrienos C4, D4 y E4
- Factor activador de plaquetas.

Su actividad se controla también mediante la modulación de su sensibilidad a estímulos externos, a través de la expresión regulada de FcεRI. En estado de reposo, los eosinófilos no se unen a IgE, por lo tanto no pueden desgranularse por el antígeno.¹

2.5 Basófilos.

Constituyen menos del 1% de los glóbulos blancos.

Es célula clave que inicia la respuesta Th2 a través de secretar citocinas Th2 IL-4 e IL-13 al principio de la respuesta inmunitaria. Cuando ocurre esta

respuesta, hay migración de basófilos hacia el tejido, donde se activan a través de sus receptores tipo Toll y otros receptores.¹

Aportan funciones similares a eosinófilos. Su secreción de IL-4 e IL-13 inicia la polarización de linfocitos T estimulados por antígeno hacia una respuesta Th2.¹

Los basófilos expresan ligando de CD40, que se une al CD40 de linfocitos B estimulados por antígeno y en combinación con IL-4 e IL-13 secretoras, impulsan el cambio de isotipo a IgE.¹

Las reacciones son causadas por anticuerpos de IgE específicos de alérgeno. La producción de IgE se favorece cuando el sistema inmunitario es estimulado por pequeñas cantidades de antígeno y cuando los basófilos activados aportan IL-4 en el momento en que se presenta antígeno a los linfocitos T CD4 vírgenes, los cuales producirán una respuesta Th2, que producirá más IL-4 y citocinas adicionales que estimulan linfocitos B para que cambien su isotipo de inmunoglobulina a IgE. Estas acciones se muestran en la Imagen 5.¹

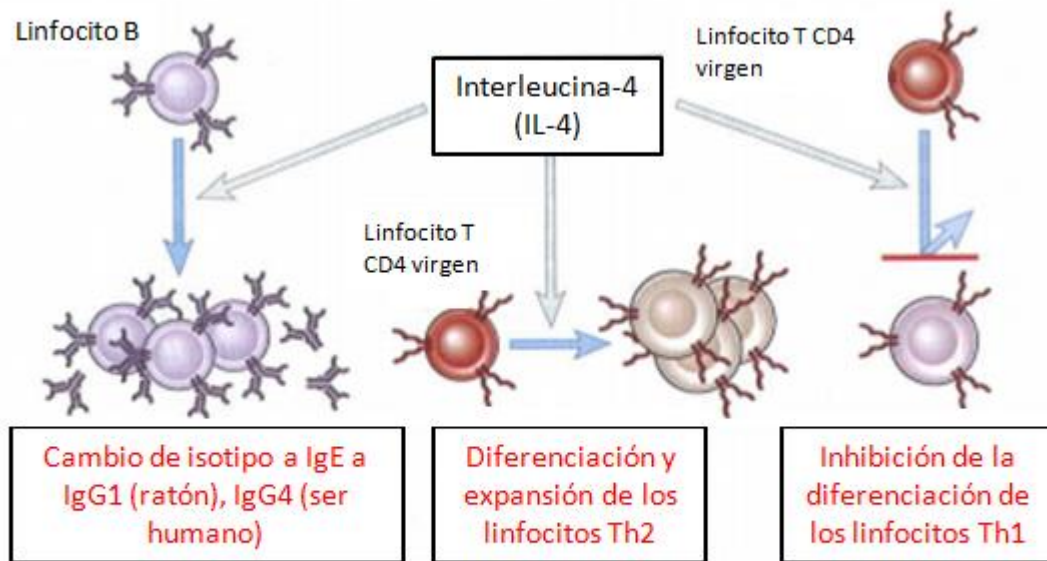


Imagen 5. Acciones biológicas de la IL-4.³

2.6 Clasificación de Reacciones de Hipersensibilidad tipo I

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I pueden dividirse en inmediatas y tardías.⁶⁸

Estas fases pueden observarse en las pruebas de reacción cutánea como se muestra en la Imagen 6; estas pruebas son un buen método para determinar si se es alérgico a algo.^{1 68}

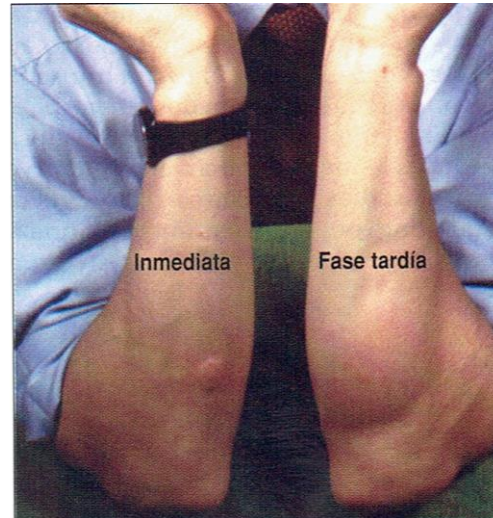


Imagen 6. Prueba cutánea donde se muestran las características de la fase inmediata y tardía.¹

Las manifestaciones clínicas de la hipersensibilidad inmediata consisten en una reacción vascular y del músculo liso que ocurre con gran rapidez después de la exposición al alérgeno y una reacción tardía que consta principalmente de inflamación.³

2.6.1 Fase inmediata

La reacción inmediata es consecuencia directa de la desgranulación de mastocitos mediada por IgE y se caracteriza por que la histamina y otros mediadores liberados incrementan la permeabilidad de los vasos sanguíneos locales, de los cuales sale líquido de la sangre, produciéndose edema, esta tumefacción puede durar hasta 30 minutos y su intensidad puede variar de 6 a 8 horas.^{1 68}



Los cambios vasculares iniciales durante la reacción inmediata se manifiestan por un aumento de volumen y eritema a la inyección intradérmica del antígeno.³

Cuando una persona ha sido sensibilizada en contra de un antígeno y recibe una inyección intradérmica, el lugar de la inyección se enrojece por una dilatación local de los vasos sanguíneos, después se produce una rápida tumefacción local secundaria a la salida del plasma a partir de las vénulas. Esta tumefacción blanda recibe el nombre de habón y puede medir centímetros de diámetro. Más tarde, los vasos sanguíneos de los bordes del habón se dilatan y llenan de eritrocitos produciéndose un característico eritema. Esta reacción puede durar entre 5 y 10 minutos y suele desaparecer en menos de una hora.³

2.6.2 Fase tardía

Después que ha cedido la reacción inmediata, ocurre una tumefacción más generalizada debida a los leucotrienos, quimiocinas y citocinas sintetizadas por mastocitos después de la activación.⁴

Luego de 2 a 4 horas, se presenta una reacción tardía caracterizada por la acumulación de leucocitos inflamatorios, tales como neutrófilos, basófilos, eosinófilos y linfocitos Th2. La inflamación alcanza su grado máximo en 24 horas y después comienza a ceder de modo gradual. En ésta, los gránulos de los mastocitos liberan sus citocinas, como TNF que pueden potenciar la expresión de moléculas de adhesión leucocítica, principalmente eosinófilos y linfocitos Th2, también se encuentran neutrófilos. La reacción tardía puede ocurrir sin una reacción de hipersensibilidad inmediata identificable.³

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

3.1 Características Generales

3.1.1 Anafilaxia

Se produce cuando el alérgeno ingresa en el torrente sanguíneo, causando la activación generalizada de mastocitos asociados a vasos sanguíneos, esta actividad generalizada causa un aumento en la permeabilidad vascular así como una constricción generalizada del músculo liso, la salida del líquido desde la sangre causa que la presión caiga drásticamente y edema en los tejidos, a esto se le conoce como choque anafiláctico. Varios aparatos y



sistemas sufren daño y dejan de funcionar normalmente, la muerte llega por constricción de vías aéreas y tumefacción de la epiglotis.^{1 68}

Los alérgenos que más frecuentemente ingresan por esta vía son a través de picaduras de insectos como abejas, arañas etc. También alimentos y medicamentos orales puede provocarla si se absorben con rapidez desde el intestino hacia la sangre. Pueden ocurrir reacciones anafilactoides por estímulos como ejercicio o determinadas sustancias.^{1 68}

Los efectos cardiovasculares se acompañan de una constricción de las vías respiratorias superior e inferior, hipersensibilidad intestinal, vertido de moco hacia las luces del intestino y el árbol respiratorio y lesiones urticariales cutáneas.³

Estudios de hospitales u Organizaciones para Mantenimiento de la Salud (HMO) determinaron la incidencia de eventos anafilácticos entre 30 y 60 casos por 100.000 personas hasta 2.000 eventos por cada 100.000 personas (o un 0,03% a 2,0%.¹¹

3.1.2 Rinitis alérgica

La vía de entrada es a través de la nariz, éstas alergias son relativamente frecuentes, en este caso los alérgenos se difunden a través de la membrana de la mucosa de la nariz y activan mastocitos situados bajo el epitelio nasal, la rinitis alérgica se caracteriza por edema local que ocasiona obstrucción de vías nasales, así como secreción nasal rica en eosinófilos. Hay también una irritación generalizada de la nariz por acción de la histamina, la cual puede extenderse hasta oídos y garganta, la misma exposición a alérgeno puede causar conjuntivitis alérgica, produciendo prurito, lagrimeo e inflamación.^{1 68}

Hay edema de las mucosas, infiltración con abundantes eosinófilos, secreción de moco, tos, estornudos y dificultad respiratoria.³

Los pacientes con episodios repetidos pueden desarrollar pólipos nasales que son ricos en líquido de edema y eosinófilos.³

3.1.3 Asma

El asma es una enfermedad inflamatoria producida por una hipersensibilidad inmediata repetida y por reacciones tardías pulmonares que dan lugar a la triada clínico histológica de obstrucción intermitente y reversible de la vía respiratoria, inflamación bronquial crónica con eosinófilos e hipertrofia de las

células musculares lisas bronquiales con hiperreactividad a los broncoconstrictores.³

Alrededor del 70% de los casos de asma es mediada por IgE, el otro 30% proviene de estímulos no alérgicos como frío o ejercicio.³

En este caso las reacciones alérgicas causan dificultad crónica para respirar, disnea y sibilancia, el asma es desencadenada por alérgenos que activan mastocitos submucosos en las vías respiratorias bajas. Una vez iniciada la desgranulación, aumenta la secreción de moco en las vías respiratorias y ocurre una constricción bronquial debido a la contracción del músculo liso que rodea las vías respiratorias (Imagen 7). La inflamación crónica incluye infiltración persistente de leucocitos, incluidos linfocitos Th2, eosinófilos y neutrófilos, debido a la inflamación se atrapa aire en los pulmones, dificultando la respiración.¹

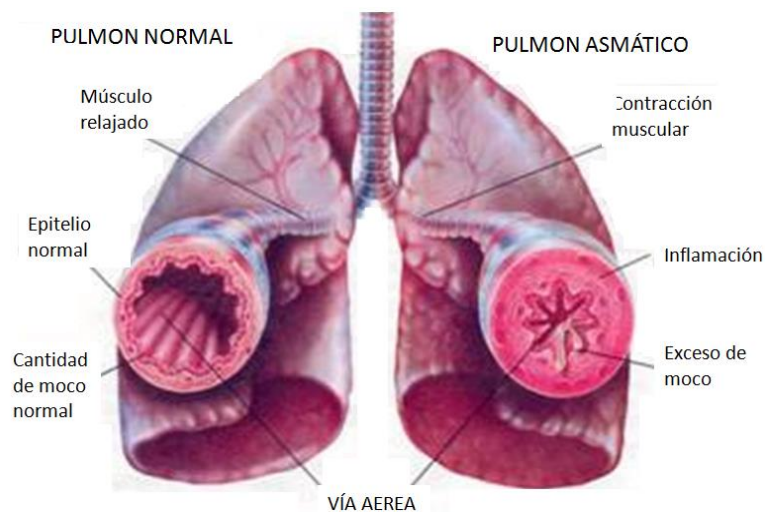


Imagen 7. Diferencia entre un pulmón normal y un pulmón asmático.⁵⁵

El asma alérgico se vuelve crónico cuando la inflamación se prolonga aún cuando no ha habido exposición adicional al alérgeno. En este caso, las vías respiratorias son ocluidas casi totalmente por tapones de moco. Hay también una hiperreactividad generalizada de vías respiratorias, éstas suelen responder a irritantes químicos habituales en el aire, como humo de cigarro, la enfermedad puede ser exacerbada por respuestas inmunitarias a infecciones bacterianas o virales de las vías respiratorias, especialmente en

aquellas mediadas por linfocitos Th2. Se clasifica como hipersensibilidad tipo IV mediada por linfocitos T.¹

3.1.4 Urticaria y angioedema

Se conoce como urticaria a las tumefacciones pruriginosas elevadas que son provocadas por alérgenos en la piel que activan mastocitos liberadores de histamina.¹



Imagen 8. La urticaria se presenta como tumefacciones pruriginosas y eritema.⁵⁶

Aparece en respuesta al contacto directo con el alérgeno o cuando entra a la circulación a través del aparato digestivo o por inyección.³

El angioedema es provocado cuando la activación de mastocitos en tejido subcutáneo más profundo causa una tumefacción más difusa.¹

Tanto urticaria como angioedema pueden ser resultado de cualquier alergia a alimentos o a fármacos si el alérgeno es llevado a la piel por el torrente sanguíneo.¹

En cuanto a las reacciones cutáneas, la urticaria es más indicativa de una reacción mediada por IgE, pero la inmensa mayoría de las reacciones



cutáneas a medicamentos (~ 80%) son el prurito o sarpullido, y estos no son mediados por IgE.¹²

3.1.5 Alergias alimentarias

Muchos de los alimentos que consumimos, ya sean plantas o animales contienen proteínas potencialmente inmunógenas. Una vez que el alimento pasa por el tubo digestivo, las proteínas se degradan por acción de proteasas a péptidos de menor tamaño. Las personas sensibilizadas a una proteína específica serán alérgicos a cualquier medicamento que contenga esa proteína.¹

El alérgeno cruza la pared epitelial del intestino y se une a IgE en la superficie de los mastocitos mucosos del tubo digestivo, donde se desgranulan y liberan sus mediadores. Los vasos sanguíneos se hacen permeables y se extravasa líquido intersticial, el cual cruza el epitelio intestinal hacia la luz del intestino. Simultáneamente, la contracción del músculo liso de la pared estomacal produce cólicos y vómito; la misma reacción en el intestino produce diarrea.¹

Además de alergias en el intestino, se pueden presentar también manifestaciones en otros tejidos, principalmente la piel, casi siempre en la forma de urticaria y angioedema.¹

Las manifestaciones clínicas consisten en aumento del peristaltismo y de la secreción de líquidos por las células de revestimiento intestinal, con vómitos y diarrea. Una pequeña dosis de alérgeno puede causar reacciones sistémicas graves.³

Una vez que la anafilaxia desencadenada por alimentos ha sido reconocida, el tratamiento primario es evitar la comida identificada. Los pacientes, familiares y cuidadores deben ser educados para leer cuidadosamente las etiquetas de alimentos y en la preparación de comidas y evaluar la seguridad de los alimentos obtenidos en los restaurantes.¹¹

3.2 Manifestaciones en cavidad oral

En orden de frecuencia, las reacciones anafilácticas pueden incluir edema glótico y edema laríngeo, broncoespasmo, e hipotensión. El edema de la mucosa laríngea, así como mucosa faríngea y lengua, generalmente será manifestado por el paciente como un sonido durante la inspiración. El

paciente consciente se quejara de la rigidez en la garganta o inflamación en la lengua.¹²

Los síntomas orales comunes incluyen prurito de los labios, la lengua y el paladar, edema de los labios y la lengua, y un sabor metálico. Los síntomas que afectan a las vías respiratorias superiores incluyen congestión nasal, rinorrea, prurito y estornudos. Puede haber también picazón de los oídos. La anafilaxia en la vía aérea inferior puede presentarse como picazón o constricción de la garganta, disfonía o estridor, disfagia, tos, dificultad para respirar, opresión en el pecho y/o dolor. Los signos y síntomas cardíacos incluyen mareo o síncope, dolor torácico, disritmia, e hipotensión. Algunas mujeres pueden experimentar dolor de espalda baja o contracciones uterinas durante la anafilaxia.¹¹

El Síndrome de Alergia Oral (OAS) (Imagen 9) es uno de los tipos de alergia alimentaria más común, se manifiesta con comezón y aumento de volumen en labios, paladar y lengua, generalmente después de consumir frutas y vegetales frescos, hay que destacar que nueces y vegetales son similares estructuralmente al polen, por lo que puede ser la causa de la reacción alérgica.¹³



Imagen 9. Manifestación del Síndrome de Alergia Oral.⁵⁴



El OAS es un conjunto de síntomas causados por la exposición de la mucosa oral y faríngea a alérgenos alimenticios como nueces, cacahuates, pistaches y varias frutas.¹⁴

En el reporte de un caso de una mujer cuya reacción comenzó 10 minutos después de ingerir pistaches, presentaba irritación orofaríngea y angioedema facial, acompañado de dolor abdominal, diarrea, vómito y dificultad para respirar, no existía una historia previa de alergia al polen.¹⁴

Puede presentarse edema en la úvula, que se manifiesta como un aumento de tamaño de la orofaringe, dificultad para hablar y puede estar acompañada de dificultad respiratoria y disfonía.¹⁵

Ha habido reportes de defectos estructurales en la úvula (úvulas muy largas) y se consideran factores predisponentes. La inflamación de la úvula está relacionada en algunos estudios con alergia a AINES, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y antagonistas del receptor de angiotensina II, se encuentra también relacionado con consumo de cannabis y cocaína, así como aplicación tópica de la planta *Echballium elaterium* (cohombrillo amargo, pepinillo del diablo o elaterio).¹⁵

3.2.1 Anestésicos locales

Las reacciones de hipersensibilidad constituyen menos del 1% de todas las reacciones adversas a los anestésicos locales. Puede ser inmediata - iniciado por IgE (tipo 1) y retardados - reacciones mediadas por células T (tipo 4). Hasta la fecha, no se ha descrito la participación de reacciones inmunes de tipo 2 y 3 en el desarrollo de hipersensibilidad a anestésicos locales.⁸

Los primeros síntomas de la reacción dependiente de la IgE se producen dentro de los 30 minutos después de la administración de anestésicos locales y comúnmente incluyen síntomas de la piel acompañados de reacciones en las vías respiratorias, síntomas gastrointestinales y cardiovasculares que conducen a shock anafiláctico. Además, se ha descrito que la fase tardía de la reacción inmediata de IgE en la alergia se desarrolla varias horas después de la exposición.⁸

Las reacciones mediadas por células se activan por contacto directo de anestésicos locales con la superficie de la piel o de las membranas mucosas. Casos aislados de este tipo de reacciones también se han reportado



después de la administración subcutánea o submucosa de anestésicos locales. Causan inflamación de la piel donde hubo contacto y edema en el lugar de la inyección. Éstas son reacciones tardías; los síntomas clínicos se desarrollan después de 48 horas, aunque pueden ocurrir antes, incluso después de 2 horas.⁸

La anestesia local se asocia con hipersensibilidad, no sólo a los anestésicos en sí mismos, sino también a los conservadores en ellos - los parabenos, sulfitos, látex y níquel o agentes antisépticos. El níquel puede ser liberado de las agujas mientras que las fuentes potenciales de látex son los cartuchos de anestesia local, perillas de jeringas y guantes.⁸

Se han reportado reacciones alérgicas tanto a anestésicos tipo éster y amida, así como conservadores de metilparabeno y metabisulfito.¹²

La evaluación de los efectos secundarios en desarrollo durante la anestesia local también debe incluir algunos otros factores, que son propensos a imitar la reacción de hipersensibilidad (acciones tóxicas, efectos de la administración simultánea de adrenalina, síncope vasovagal, reacciones de ansiedad o el síndrome de hiperventilación).⁸

Aunque la mayoría de las reacciones alérgicas se deben a los productos metabólicos de los anestésicos locales tipo éster, la reacción cruzada con el ácido paraaminobenzoico es común entre los ésteres.¹⁶

Las soluciones con articaína deben evitarse en aquellas personas alérgicas o hipersensibles al sulfito, debido al contenido de metabisulfito de sodio como antioxidante de vasoconstrictor en ella.¹⁶

Debe diferenciarse la hipersensibilidad de la reacción tóxica provocada cuando se supera la dosis tolerada (sobredosis relativa y absoluta) o como resultado de las propiedades farmacológicas de la droga.⁸

3.2.2 Clorhexidina

El gluconato de clorhexidina es una solución antiséptica tópica efectiva contra un amplio espectro de bacterias gram-positivas y gram-negativas, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).¹⁷

También tiene acción bacteriostática en bajas concentraciones, y es activo frente a algunas esporas bacterianas y virus. Además de bacterias, la clorhexidina también tiene actividad antifúngica, que puede ser utilizada para



reducir la cantidad de levaduras que colonizan la piel, incluyendo *Malassezia* y varias especies de *Candida*. La clorhexidina se utiliza comúnmente en la piel y la mucosa para desinfección en la medicina y la odontología. Productos de higiene oral, tratamientos tópicos y cosméticos incluyen sales de clorhexidina como biocidas o conservantes.¹⁷

Además de estar disponible en forma de enjuague bucal, la clorhexidina está también disponible en otros vehículos para su uso en el cuidado de la salud oral, incluyendo pastas de dientes, aerosoles y geles. Los efectos secundarios comunes, tales como la tinción de los dientes son conocidos, sin embargo su potencial alergénico es poco conocido.¹⁸

La clorhexidina causa irritación en la piel y membranas mucosas (dermatitis de contacto irritante) y puede causar reacciones alérgica inmediatas o retardadas La sensibilidad al contacto con clorhexidina fue reportada primero por Calnan en 1962. La clorhexidina también puede causar urticaria de contacto, fotosensibilidad y asma ocupacional. Los primeros casos de reacciones anafilácticas debidos a clorhexidina fueron reportados por Nomura en 1983 y Nishioka *et al.* en 1984 . Nishioka sospechó una reacción mediada por IgE. En 1986, demostró Ohtoshi anticuerpos IgE específicos en el suero de ocho pacientes con anafilaxia debido a la clorhexidina. Un creciente número de reportes de reacciones anafilácticas han sido publicados posteriormente. En Japón entre 1967 y 1989, fueron reportados 15 casos de choque anafiláctico debido a clorhexidina (en 13 de los casos después de la aplicación directa a membranas mucosas). Entre 1965 y 1996, El Comité de Seguridad de Medicamentos de Gran Bretaña recogió 182 informes de reacciones debidas a productos que contienen clorhexidina.¹⁹

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad a la clorhexidina cuando se utiliza por vía tópica, intra-uretral, y con catéteres impregnados con clorhexidina. Los incidentes de este tipo de alergia inmediata se han reportado en todo el mundo, y las reacciones reportadas van desde urticaria localizada a un shock anafiláctico potencialmente mortal.¹⁸

3.2.3 Metales

La Reacción de hipersensibilidad a algún metal se origina de la presencia de iones que pudieran ser ingeridos, el contacto con la piel o las mucosas, o de los procesos de corrosión de los implantes. En su forma iónica, los metales pueden unirse con las proteínas nativas para formar haptenos antigénicos, o pueden desencadenar la desgranulación de los mastocitos y basófilos,



siendo capaz de desarrollar reacciones de hipersensibilidad de tipo I o de tipo IV de acuerdo con Schramm y Pitto.²⁰

El hueso tiene un potencial de reactividad muy baja. La mucosa oral y la piel se comportan de manera muy diferente desde un punto de vista inmunológico. En la mucosa, el número de células de Langerhans, que actúan como células presentadoras de antígeno, es menor en comparación con la piel. Debido a la reducida permeabilidad de la mucosa oral, las concentraciones de alérgenos deben ser 5-12 veces mayor que la de la piel para que puedan causar reacciones. También el contacto entre el metal y el huésped es obstaculizado debido a que el implante y las estructuras protésicas en la cavidad oral están recubiertos con una capa de glucoproteínas salivares, que actúan como una barrera de protección.²⁰

En un estudio realizado por Sicilia et al. un paciente receptor de implantes sufrió de edema de glotis, y fue llevado al Servicio de Urgencias, mientras que otros dos pacientes mostraron casos de exfoliación rápida espontánea de los implantes.²⁰

Otro informe clínico demostró la aparición de eczema en asociación con implantes dentales de titanio. Una remisión completa se logró mediante la eliminación del titanio sin ayuda adicional de medicamentos orales o tópicos. Debido a razones tanto éticas como prácticas, una reexposición al alérgeno sospechado de titanio no se realizó. Sin embargo, se observa que los síntomas de eczema empeoraron temporalmente después de la eliminación del implante. Este significa que hubo una nueva exposición al alérgeno durante la remoción quirúrgica del implante.²⁰

3.2.4 Látex

El manejo diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad también debe considerar la alergia al látex. El grupo particularmente de alto riesgo incluye el cuidado de la salud y trabajadores de la industria del latex, así como los pacientes sometidos a numerosos procedimientos médicos.⁸



Imagen 10. Manifestaciones de alergia al látex presente en guantes.⁵⁷

Como se mencionó anteriormente, no es raro para los pacientes considerar cualquier experiencia adversa como reacción alérgica. Cuando la historia clínica incluye compromiso de vías respiratorias o reacciones cutáneas, es probable que se trate de una alergia.¹²

5. TRATAMIENTO

4.1 Tratamiento reacciones anafilácticas.

En primer lugar, es importante diagnosticar la anafilaxia temprano y considerar varios diagnósticos diferenciales. Este diagnóstico es puramente clínico y las pruebas de laboratorio no son de ninguna ayuda en una crisis aguda. La epinefrina es el fármaco esencial en el tratamiento farmacológico. Se debe aplicar primero por vía intramuscular, en casos muy graves puede considerarse su aplicación intravenosa.²¹

El tratamiento fundamental consiste en la administración de epinefrina sistémica, que invierte los efectos broncoconstrictores y vasodilatadores de los distintos mediadores de los mastocitos.³

Las principales reacciones anafilactoides implican el tracto respiratorio y en casos severos el sistema cardiovascular. Estas reacciones están mediadas por sustancias distintas a la histamina, y no hay acción inmediata de los antagonistas para estos mediadores particulares. Su efecto debe ser contrarrestado por epinefrina. La inyección subcutánea ya no es la vía



preferida para la administración de epinefrina de emergencia debido a que la vasculatura subcutánea contiene sólo los receptores alfa y la epinefrina produce vasoconstricción, retrasando su absorción. La vasculatura muscular se ocupa con un mayor número de receptores beta-2, y la epinefrina dilata estos vasos, acelerando así su absorción.¹²

Los pacientes que sufrieron un episodio de shock anafiláctico deben mantenerse en observación durante un período de 4-10 horas de acuerdo con la gravedad de la sintomatología. Es fundamental tener en cuenta o reconocer a los pacientes de riesgo como, por ejemplo, los pacientes con asma grave no controlada, o bajo tratamiento con bloqueadores β -adrenérgicos.²¹

4.2 Tratamiento reacciones tardías

Los antihistamínicos H1 regulan la inflamación alérgica directamente a través del receptor H1 interfiriendo con la acción de la histamina en los receptores H1 sobre las neuronas sensoriales y pequeños vasos sanguíneos, disminuyen la presentación de antígeno, la expresión de citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión celular, y la quimiotaxis. Dependiendo de la concentración inhiben activación de mastocitos las células y la liberación de histamina.¹⁰

Los antihistamínicos H1 son clasificados en 2 grupos:¹⁰

- Medicamentos de primera generación que cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica (BBB) y ocupan los receptores H1 localizados en las membranas postsinápticas de neuronas histaminérgicos en todo el SNC.
- Medicamentos de segunda generación son antihistamínicos H1 que no atraviesan la barrera hematoencefálica con facilidad.

4.3 Tratamiento de reacciones cutáneas.

Las reacciones cutáneas son el prurito, erupción cutánea y urticaria. Estos exantemas son generalmente mediados por la histamina y pueden ser tratados mediante la administración de un antihistamínico como la difenhidramina. Se pueden administrar 25-50 mg por vía intramuscular (IM) inyectados en el músculo deltoides utilizando una concentración de 50 mg / mL (0,5-1,0 ml). La dosis de administración debe ser la misma por vía



intravenosa, pero la concentración debe ser diluida a 10 mg / ml debido a sus propiedades irritantes.¹²

En los pacientes con urticaria aguda con duración de menos de 6 semanas o urticaria crónica que dura 6 semanas o más, los antihistamínicos H1 disminuyen la picazón, el número, tamaño y duración de ronchas y erupciones.¹⁰

Aproximadamente el 50% de los pacientes con reacciones reales de IgE a la penicilina pierden su sensibilidad a los 5 años, y esto aumenta a 80% después de 10 años.¹²

4.4 Tratamiento de Asma

Para el tratamiento de Asma se enfoca en la prevención y regresión de la inflamación y relajación del músculo liso de la vía respiratoria.³

Broncodilatadores: los agonistas β -adrenérgicos son muy utilizados actualmente en los casos no complicados. Ejemplos: albuterol, levalbuterol. Inician su efecto broncodilatador en pocos minutos y su efecto dura de 4 a 6 horas. En procesos crónicos puede recurrirse a los de efecto prolongado como formoterol o salmeterol cuyo efecto dura hasta por 12 horas.⁶⁸

Antiinflamatorios: los más utilizados son los esteroides inhalados como beclometasona, cicloseonide y triamcinolona.⁶⁸

Modificadores de leucotrienos: hay disponibles bloqueadores de los receptores como montelukast y zafirlukast de administración oral y que bloquean la acción de leucotrienos al unirse a sus receptores en el aparato respiratorio; e inhibidores de su producción.⁶⁸

Los corticosteroides bloquean la síntesis de citocinas inflamatorias. Cromoglicato sódico parece antagonizar la síntesis de mediadores inducidos por IgE. Los inhibidores de los leucotrienos bloquean la unión de los leucotrienos broncoconstrictores a las células musculares lisas de las vías respiratorias. Los antihistamínicos no son útiles en la enfermedad, en muchos casos pueden agravar la obstrucción de la vía respiratoria, debido a que son anticolinérgicos y espesan las secreciones mucosas. Teofilina es de uso habitual, actúa inhibiendo las fosfodiesterasas que degradan al AMPc.³



4.5 Tratamiento oftálmico y nasal

En los pacientes con rinitis alérgica, la segunda generación de antihistamínicos H1 orales previenen y alivian los estornudos, la picazón, y rinorrea que caracterizan la respuesta temprana a alérgenos, con un pequeño efecto beneficioso sobre la congestión nasal que caracteriza la respuesta alérgica tardía.¹⁰

Las formulaciones nasales de antihistamínicos tienen un inicio más rápido de acción que las formulaciones orales (por ejemplo, 15 minutos para azelastina nasal vs 150 minutos de desloratadina por vía oral). En los pacientes con rinitis alérgica estacional, se reporta que antihistamínicos nasales son tan eficaces como los antihistamínicos orales, especialmente para el alivio de la congestión nasal.¹⁰

Existen nuevos antihistamínicos H1, incluyendo bilastina y rupatadina para administración oral y bepotastina y alcaftadina para aplicación oftálmica.¹⁰

Formulaciones nasales de antihistamínicos H1 con glucocorticoides se encuentran en investigación.¹⁰

4.5 Inmunización

Para disminuir la síntesis de IgE específica se han diseñado la administración de forma repetida de cantidades pequeñas del antígeno por vía subcutánea, esto hace que disminuyan la cantidad de IgE específica y aumente la cantidad de IgG.³

CAPÍTULO 3

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO II

Las reacciones de hipersensibilidad tipo II son mediadas por IgG. Son causadas por moléculas pequeñas que se unen de modo covalente a componentes de células humanas, produciendo estructuras modificadas que el sistema inmunitario detecta como ajenas. La IgG se une a las células modificadas, activa el complemento y fagocitosis, provocando la destrucción de la misma.¹

Las reacciones de hipersensibilidad tipo II o enfermedades producidas por anticuerpos se deben a anticuerpos que se unen a antígenos en células o tejidos extracelulares concretos o a complejos antígeno-anticuerpo que se forman en la circulación y se depositan en las paredes de los vasos.³ Imagen 1.

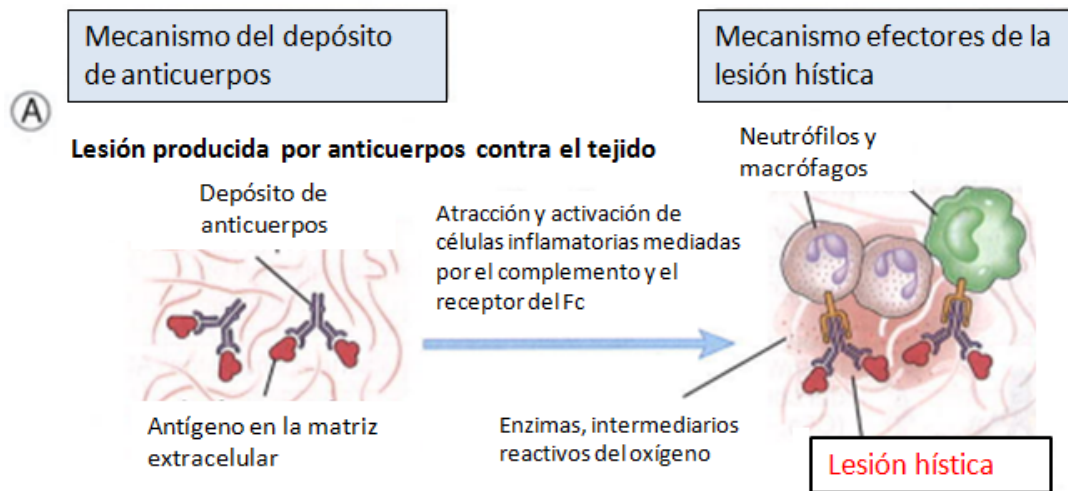


Imagen 1. Reacción de hipersensibilidad tipo II mediada por anticuerpos.

1. ETIOLOGÍA

1.1 IgG

IgG es el anticuerpo dominante en la sangre, se transporta activamente desde la misma hacia los espacios extracelulares del interior de los tejidos, además de ser una defensa para todos los tejidos, una función importante es prevenir la infección hematógena.^{1 68}



La molécula de IgG tiene una gran flexibilidad conformacional, ésta permite que los sitios de unión a antígeno en los dos Fab y los sitios de unión a efector en el Fc se muevan de modo parcialmente independiente.¹

El receptor FcγRI es específico para IgG y se expresa de modo constitutivo en la superficie de monocitos, macrófagos y células dendríticas, también se expresa en neutrófilos y eosinófilos en el sitio de infección. Su principal función es la captación y degradación de patógenos por fagocitos y células presentadoras de antígeno.⁴

IgG tiene 4 subtipos, sus funciones son la opsonización, activación del complemento, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, inmunidad neonatal, inhibición por retroalimentación de linfocitos B.³

1.2 IgM

En cualquier respuesta de anticuerpos, IgM es el primer anticuerpo en producirse. Es secretada en forma de pentámero por los plasmocitos de la médula ósea, bazo y cordones medulares de los ganglios linfáticos, la IgM pasa a la sangre y es llevada a sitios de infección, inflamación y daño tisular por todo el cuerpo. Su naturaleza pentamérica le permite unirse fuertemente a microorganismos y partículas antigénicas y activar rápidamente el complemento por la vía clásica, su principal desventaja es que su gran tamaño reduce la magnitud en que su isotipo de anticuerpo puede salir pasivamente por la sangre y penetrar tejidos en infectados.¹

IgM tiene como función ser receptor de antígeno de linfocitos T vírgenes y activación del complemento.³

2. FISIOPATOGENIA

Anticuerpos distintos de la IgE pueden causar lesiones de los tejidos mediante la atracción y activación de las células inflamatorias y la interferencia en las funciones celulares normales. Algunos de estos anticuerpos son específicos para antígenos de células concretas o de la matriz extracelular y se encuentran unidos a estas células o tejidos como anticuerpos libres en la circulación.³

En una situación clínica normal, el diagnóstico de las enfermedades producidas por anticuerpos o inmunocomplejos suele realizarse mediante la demostración de anticuerpos o inmunocomplejos en la circulación o depositados en los tejidos, así como por las similitudes clínico-histológicas



con enfermedades experimentales en las que se ha demostrado mediante transferencia adoptiva que están mediadas por anticuerpos.³

Los anticuerpos frente a antígenos celulares o de la matriz extracelular provocan enfermedades que afectan de forma específica a las células o tejidos que contienen dichos antígenos.³

Se conoce como **epítipo** a cualquier forma o superficie disponible en una molécula que puede ser reconocida por un anticuerpo. Se le conoce también como determinante antigénico. Pueden ser cualquier tipo de compuesto, incluyendo carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos.^{3 4 1}

En la mayoría de los casos los agentes alérgicos son auto-anticuerpos, aunque a veces se sintetizan contra un antígeno extraño que produce reacciones inmunitarias cruzadas con un componente de los tejidos propios. Las enfermedades causadas por estos antígenos se llevan a cabo por tres mecanismos principales:

1. Los anticuerpos pueden opsonizar las células o activar el sistema de complemento. Estas células son fagocitadas por los fagocitos que expresan receptores para las porciones Fc de los anticuerpos y receptores para las proteínas del complemento. Este es el mecanismo más importante para la destrucción celular en la anemia hemolítica autoinmunitaria y la púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, también es el responsable en las hemólisis transfusionales.^{3 4}
2. Los anticuerpos depositados en los tejidos atraen neutrófilos y macrófagos, que se unen a los anticuerpos o las proteínas del complemento. Estos leucocitos se activan y sus productos originan lesiones en los tejidos. Este mecanismo de lesión es el que observamos en la glomerulonefritis mediada por anticuerpos y otras enfermedades.^{3 4}
3. Los anticuerpos que se unen a receptores de células normales o a otras proteínas pueden alterar las funciones de tales receptores o proteínas y provocar una enfermedad en la que no existe una lesión histológica real. Las anomalías funcionales mediadas por anticuerpos son la causa de la enfermedad de Graves y de la miastenia grave.^{3 4}



TIPO DE HIPERSENSIBILIDAD	MECANISMOS INMUNITARIOS PATOLÓGICOS	MECANISMOS DE LESIÓN HÍSTICA Y ENFERMEDAD
Mediada por anticuerpos tipo II	Anticuerpos IgM o IgG contra antígenos de la superficie celular o la matriz extracelular.	Opsonización y fagocitosis de las células. Reclutamiento y activación de leucocitos (neutrófilos, macrófagos) mediados por el complemento y el receptor de Fc. Alteraciones de las funciones celulares (p.e. transmisión de señales de receptores hormonales)

Estos mecanismos se ilustran en la Imagen 2:

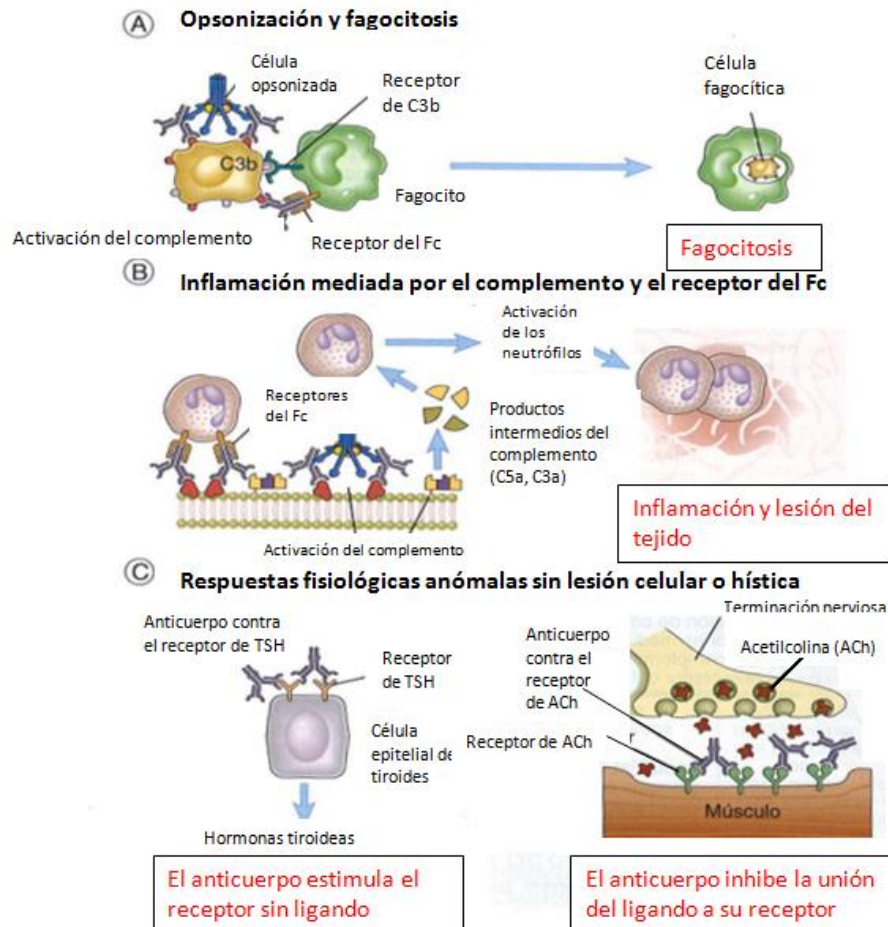


Imagen 2. Mecanismos efectores de la enfermedad mediada por anticuerpos.³

2.1 Sistema del complemento.

El sistema del complemento (Imagen 3) es el principal efector de la inmunidad humoral, sin embargo, sus actividades biológicas afectan tanto la inmunidad innata como la adquirida. Está compuesto por más de 30 proteínas. Una vez que ha sido activado, interactúan los diferentes componentes del complemento en una cascada que tiene las siguientes funciones:²

- Lisis de células, bacterias y virus.
- Oponización.

- Unión a receptores de complemento específicos en células del sistema inmunitario, lo que desencadena funciones características de dichas células, inflamación y secreción de moléculas inmunorreguladoras.
- Depuración inmunitaria, que elimina complejos inmunitarios de la circulación y los deposita en el bazo y el hígado.²

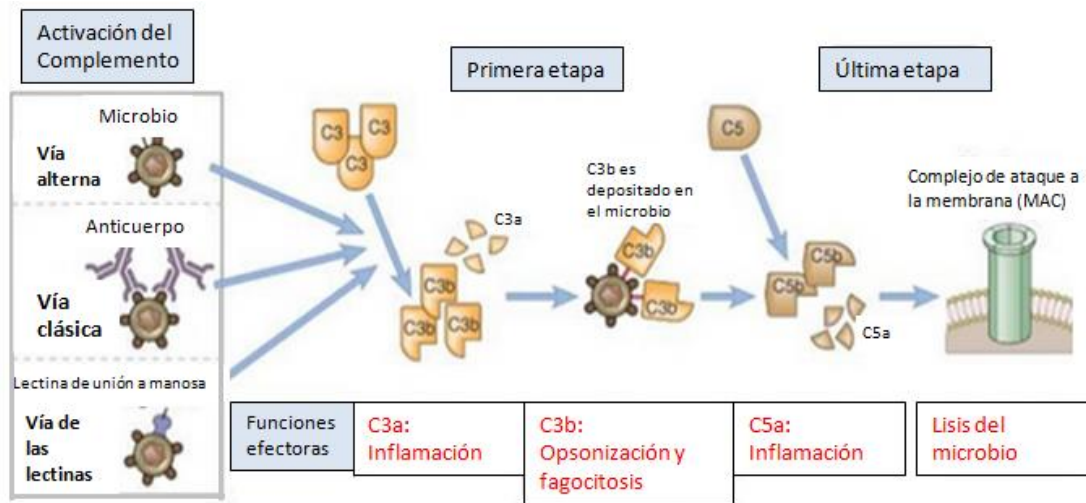


Imagen 3. Sistema del Complemento.³

El sistema de complemento consta de un gran número de proteínas plasmáticas que interactúan entre sí tanto para opsonizar patógenos como para inducir una serie de respuestas inflamatorias que ayudan a combatir una infección. Un sitio clave para la activación del complemento es la superficie de patógenos; los fagocitos tienen receptores que se unen a los tallos de los anticuerpos que cubren a la bacteria, lo que conduce a la fagocitosis. El cubrimiento de agentes patógenos y partículas extrañas se conoce como opsonización y se muestra en la Imagen 4.⁶¹

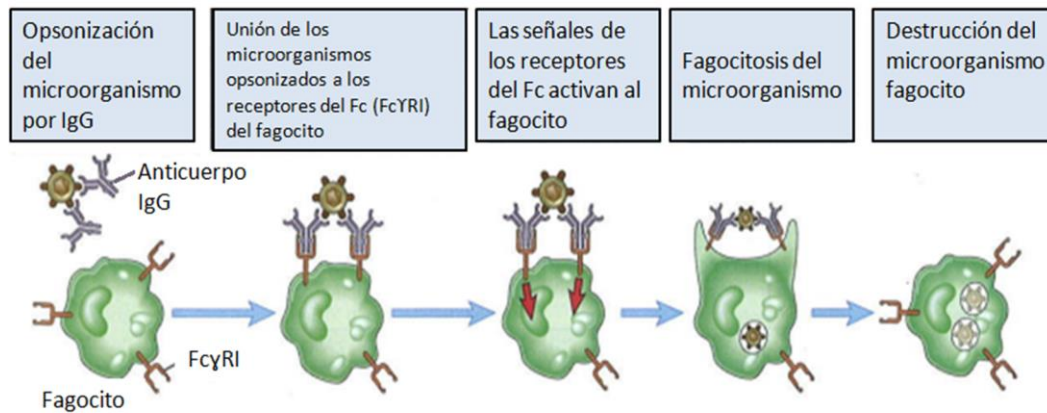


Imagen 4. Opsonización y fagocitosis de los microorganismos mediados por anticuerpos.³

La función de los anticuerpos es permitir que una célula fagocítica, como un macrófago o un neutrófilo, ingiera la bacteria y la destruya. Muchas bacterias evaden el sistema inmunitario innato por que tiene una cubierta externa no reconocida por los receptores de reconocimiento de patrones de fagocitos. Sin embargo, los antígenos en la cubierta pueden reconocerse mediante anticuerpos.⁴

La IgG tiene únicamente un sitio de unión para C1q en su región Fc, sin embargo, es necesaria la interacción de dos o más moléculas de IgG con C1q, por lo tanto, es necesario que C1q forme enlaces cruzados con dos o más moléculas de IgG unidas a antígeno en la superficie de un patógeno, y las moléculas de IgG deben estar lo suficientemente cerca entre sí para que C1q las abarque. En consecuencia, la activación de complemento por IgG depende más de la cantidad y densidad de anticuerpos unidos a superficie del patógeno que la activación llevada a cabo por IgM.¹

Los anticuerpos más eficaces para activar el complemento son IgM E IgG3. Por sí misma, la IgM no activa el complemento debido a que se encuentra en una configuración plana que no puede unirse al componente C1q de C1, pero al unirse a la superficie de un patógeno, la conformación de IgM cambia a forma de “caballete”, siendo de esta forma posible su unión a C1q. Para que sea una interacción estable, es necesario que C1q se fije en varios puntos de IgM, pero esto se da con relativa facilidad ya que IgM tiene 5 sitios de unión para C1q y a su vez C1q tiene seis sitios de unión para IgM.¹



3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

3.1 Características generales.

3.1.1 Anemia hemolítica.

La Anemia hemolítica inmune (IHA) es la condición clínica en la que los anticuerpos de IgG y/o IgM se unen a los antígenos de superficie de eritrocitos e inician la destrucción de los mismos a través del sistema del complemento y del sistema retículo-endotelial. IHA se clasifica como autoinmune, aloinmune o inducida por fármacos basado en el estímulo antigénico responsable de la respuesta inmune.²¹

La anemia hemolítica autoinmunitaria (AIHA) se caracteriza por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de eritrocitos. La enfermedad es poco común y la incidencia global es de 1 entre 80.000-100.000 de una población dada por año en pacientes caucásicos.^{22 23}

La anemia hemolítica autoinmune (AIHA) se define como la destrucción de los glóbulos rojos mediadas por autoanticuerpos. La AIHA primaria o idiopática no tiene ninguna asociación clara con una enfermedad subyacente y es la forma más común de esta enfermedad. En AIHA secundaria, hay una enfermedad coexistente claramente identificable incluyendo enfermedades autoinmunes (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico), trastornos linfoproliferativos, infecciones virales, células madre o el trasplante de órganos y el uso de ciertos medicamentos.²³

La causa básica de la producción de autoanticuerpos en AIHA es que el sistema inmune del individuo no es capaz de reconocer al huésped o antígenos propios y esto se ha atribuido a la falta de regulación de células T sobre células B y en menor grado una alteración sutil en la estructura de antígenos en los eritrocitos del paciente. Estos autoanticuerpos causan una aceleración en la eliminación de los glóbulos rojos reduciendo así el tiempo de vida *in vivo* de los glóbulos rojos del paciente. Cuando la tasa de destrucción *in vivo* de glóbulos rojos es mayor que la tasa de compensación ósea, se desarrolla la anemia. La evidencia serológica de un autoanticuerpo es proporcionada por una prueba de antiglobulina directa (DAT). La mayoría de los pacientes de AIHA presentan debilidad, mareos, fatiga y disnea y llegan a la consulta normal o a urgencias con anemia grave, donde la transfusión de sangre urgente es el único tratamiento que puede salvar la vida.²²



En contraste, la anemia hemolítica aloinmune requiere la exposición a glóbulos rojos alogénicos, las fuentes son el embarazo, transfusión de productos sanguíneos y trasplantes. Los aloanticuerpos resultantes no muestran ninguna reactividad hacia los glóbulos rojos autólogos. Los anticuerpos inducidos por fármacos pueden reconocer ya sea los antígenos de eritrocitos intrínsecos o fármacos unidos a eritrocitos. Los anticuerpos que reaccionan con antígenos de eritrocitos intrínsecos son serológicamente indistinguibles de autoanticuerpos, mientras que los anticuerpos que reaccionan contra la droga unida a las células rojas requieren el fármaco para la hemólisis.²¹

3.1.2 Anemia hemolítica por medicamentos.

En ocasiones, algunos fármacos producen efectos secundarios, como anemia hemolítica causada por destrucción de eritrocitos, o trombocitopenia por destrucción de plaquetas.¹

Las reacciones de hipersensibilidad tipo II se han vinculado con la penicilina, quinidina (antiarrítmico) y metildopa (antihipertensivo).^{1 4}

La destrucción de los eritrocitos mediada por anticuerpos (anemia hemolítica) o plaquetas (trombocitopenia) puede ser ocasionada por algunos fármacos, entre ellos los antibióticos penicilina y cefalosporinas.⁶⁹

Los betalactámicos se unen a un residuo de serina catalítica en las proteínas de unión a penicilina bacterianas y actúan sobre la pared celular. La pared celular bacteriana debilitada se vuelve incapaz de mantener la presión osmótica dentro de la bacteria a partir de la ruptura de la pared celular, provocando la muerte de la bacteria. Además de los residuos de serina, los betalactámicos pueden unirse a residuos de lisina en las proteínas de suero humano y formar haptenos. La formación de haptenos puede producir una respuesta de inmunógenos que en ocasiones inducen la producción de células IgE, IgG, y/o T específica de antígeno. Potencialmente, esto puede dar lugar a reacciones de hipersensibilidad mediadas inmunológicamente clínicamente significativas con la re-exposición.²⁴

La penicilina ejerce su acción antibacteriana imitando el sustrato para la transpeptidasa bacteriana, necesaria para la síntesis de la pared celular. Al unirse la penicilina a transpeptidasa, se abre un enlace activo en el anillo B-lactámico del fármaco y forma un enlace covalente con un aminoácido en el sitio activo de la enzima, lo cual desactiva ésta de modo permanente. El



mismo mecanismo hace a veces que algunas moléculas de penicilina se unan de modo covalente a proteínas de superficie de células humanas. Estas modificaciones de proteínas humanas crean nuevos epítomos que pueden actuar como antígenos ajenos. Los eritrocitos son las células más propensas a modificarse de esta manera.¹

En estas reacciones tipo II el fármaco se une a la superficie celular y sirve de objetivo para los anticuerpos IgG contra el fármaco, lo que ocasiona la destrucción de la célula. Los anticuerpos contra fármacos son elaborados sólo en una minoría de las personas y no se ha esclarecido su causa.⁶¹

El anticuerpo unido a la célula desencadena la depuración de la célula de la circulación, principalmente por los macrófagos hísticos en el bazo, el cual porta receptores Fcγ.⁶¹

Lo que ocurre en estos casos, es que moléculas de fármaco químicamente reactivo se unen a componentes superficiales de eritrocitos o plaquetas y crean nuevos epítomos, a los cuales es intolerante el sistema inmunitario.¹

Estos epítomos estimulan la formación de anticuerpos IgM e IgG que son específicos para el conjugado del fármaco y componente de superficie celular.¹

Cuando un eritrocito es modificado por penicilina, adquiere una cubierta del componente del complemento C3b como un efecto secundario de la activación del complemento por la infección bacteriana para la cual se administró el fármaco. Esto permite su fagocitosis por macrófagos y a través de receptores del complemento. Estas células procesan la proteína modificada por penicilina y presentan péptidos de ésta a linfocitos T CD4 específicos, que se activan para convertirse en linfocitos Th2 efectores, los cuales estimularán a los linfocitos B específicos de antígeno para que produzcan anticuerpos contra el epítomo modificado por la penicilina. Éste

proceso se ejemplifica en la Imagen 5.

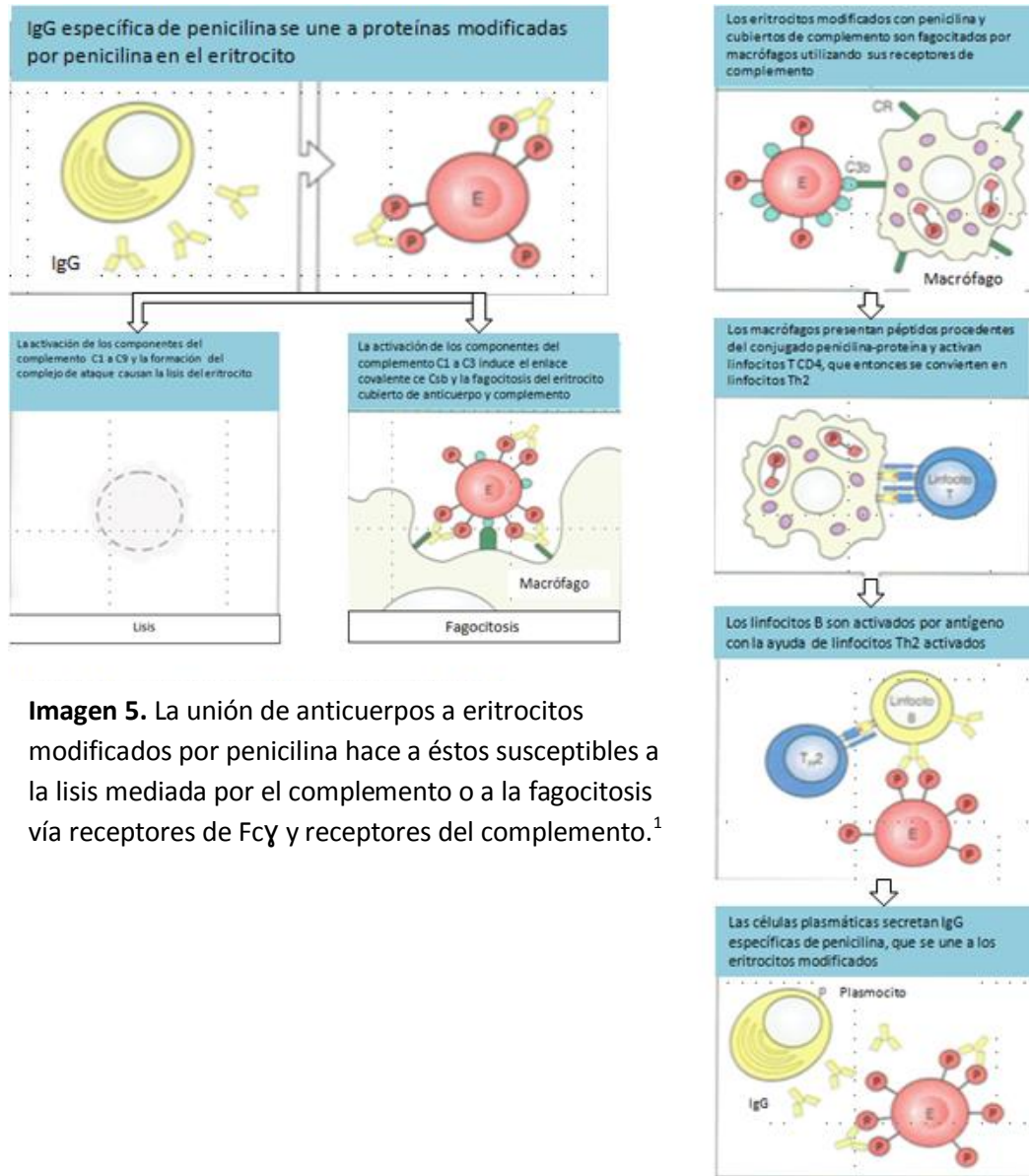


Imagen 5. La unión de anticuerpos a eritrocitos modificados por penicilina hace a éstos susceptibles a la lisis mediada por el complemento o a la fagocitosis vía receptores de Fc γ y receptores del complemento.¹

La unión de anticuerpos a las células conjugadas con fármaco activa el complemento por la vía clásica, lo cual da como resultado la lisis celular por los componentes terminales del complemento o fagocitosis mediada por receptor llevada a cabo por macrófagos en el bazo.¹

Los eritrocitos que se han unido de modo covalente a penicilina son fagocitados por macrófagos que procesan las proteínas modificadas por penicilina y presentan antígenos peptídicos a linfocitos T CD4. Éstos se activan y se convierten en linfocitos Th2 efectoras, que a su vez estimulan a



linfocitos B específicos de antígeno para producir anticuerpos contra el epítipo modificado por penicilina.¹

Históricamente, la metildopa alfa y altas dosis de penicilina eran responsables de la mayoría de los casos de IHA inducida por fármacos. Sokol *et al.* en 1981 publicaron que estas dos drogas fueron responsables de 12 a 18% de los casos de AIHA inducida por fármacos. Si bien la incidencia de las drogas inducida AIHA probablemente ha disminuido desde entonces, la segunda y tercera generación de cefalosporinas particularmente cefotetan y ceftriaxona han sido asociado cada vez más con AIHA inducida por medicamentos que en algunas ocasiones puede ser fatal.²¹

3.1.3 Hemólisis transfusionales.

Otra manifestación de Reacciones de hipersensibilidad tipo II son aquellas que suceden durante las transfusiones sanguíneas, las cuales pueden dar lugar a consecuencias fatales. Son causadas por anticuerpos presentes en la circulación del receptor, los cuales se unen a componentes de la superficie de los eritrocitos de la sangre transfundida. La principal barrera inmunogenética a la transfusión de eritrocitos surge de polimorfismos estructurales en los carbohidratos unidos a glucolípidos de la superficie eritrocítica. Las diferencias antigénicas resultantes en estos carbohidratos son la base del sistema ABO de antígenos de grupo sanguíneo.¹

Los antígenos de grupo sanguíneo A y B tienen semejanzas estructurales con algunos carbohidratos de la superficie celular de bacterias comunes. Durante las infecciones por estas bacterias, las personas que carecen de antígeno A, B o ambos y que por tanto no los toleran, producen anticuerpos contra ellos. Por ejemplo, el suero de las personas con grupo O invariablemente contiene anticuerpos contra antígenos de grupo A y B. Si a esa persona se le transfunde sangre de estos grupos, los anticuerpos se unen a los eritrocitos transfundidos, causando fijación del complemento y rápida eliminación de los eritrocitos de la circulación. Pueden producir además fiebre, escalofríos, choque, insuficiencia renal e incluso la muerte.¹

Los pacientes que por algún motivo necesiten una transfusión sanguínea deben recibir únicamente sangre compatible con su grupo: O, A, B, y AB.¹

Imagen 5

Receptor	Posible donador			
 Anticuerpos Anti A y Anti B				
 Anticuerpos Anti B				
 Anticuerpos Anti A				
AB Sin anticuerpos contra A o B				

Imagen 6. Es necesario verificar la compatibilidad entre donadores y receptores de transfusiones sanguíneas en lo relativo al sistema ABO de antígenos de grupo sanguíneo. Los rectángulos verdes indican las combinaciones de grupos sanguíneos de donador y receptor que permiten la transfusión; las combinaciones que provocarían inmunorespuestas y deben evitarse se indican en los rectángulos rojos.¹

Adicionalmente, se han definido alrededor de 20 sistemas polimórficos más de antígenos de grupo sanguíneo, siendo el de mayor importancia el grupo sanguíneo Rhesus (Rh), que también debe ser compatible.¹

Un grupo sanguíneo es capaz de funcionar como antígeno y estimular la producción del anticuerpo correspondiente en aquellos individuos que no pertenezcan a ese grupo sanguíneo. La mayoría de los grupos sanguíneos son parte de las proteínas de la membrana de eritrocitos. Para que causen una reacción inmunológica deben ser inyectados.²⁵

Una reacción hemolítica por transfusión se caracteriza como una reacción intravascular hemolítica inmediata (IHTR) y por una reacción intravascular hemolítica tardía (DHTR). La primera es causada por anticuerpos previamente existentes en la circulación y que originan la unión del sistema de complemento a los eritrocitos transfundidos, esto lleva a un ataque a la membrana por parte del complemento y la posterior lisis de la célula.²⁵

Las reacciones hemolíticas agudas son aquellas que se producen dentro de las 24 horas después de la transfusión de sangre. Se cree que es el resultado de la presencia de aloanticuerpos receptores preexistentes contra los glóbulos rojos del donante. Estas reacciones hemolíticas (asociadas con ABO o aloanticuerpos no ABO) son relativamente poco comunes. Sin



embargo, fueron la segunda causa de muerte asociada a transfusiones en Estados Unidos entre 2005 y 2009. La mayoría de los eventos fueron resultado de la transfusión de unidades marcadas incorrectamente debido a errores de escritura. Las reacciones agudas pueden presentar en un inicio un aumento súbito de fiebre o escalofríos, enrojecimiento facial, dolor, hipotensión, disnea, insuficiencia renal o coagulación intravascular diseminada.²⁶

La respuesta tardía es el resultado de una respuesta inmune provocada por la transfusión que lleva a la producción de anticuerpos en el que las reacciones adversas se manifestarán dentro de 2 a 3 semanas.²⁵

Los anticuerpos cercanos a la membrana de los eritrocitos, incluyendo a aquellos que no activan al complemento, mediarán una destrucción extravascular de la célula a través de eritrofagocitosis en el sistema retículo-endotelial. En adición a esto, los monocitos citotóxicos activados causarán la lisis extracelular del eritrocito cubierto por los anticuerpos. A los anticuerpos que causan una aglutinación macroscópica *in vitro* se les ha llamado hemaglutininas.²⁵

En la mayoría de los casos, los anticuerpos responsables por la reacción de hemólisis inmediata son del tipo de la IgM. Debido a su tamaño y a su capacidad para unir 10 antígenos por molécula, la activación del complemento puede ser iniciada por una sola molécula de IgM unida a anticuerpo.²⁵

Las reacciones hemolíticas tardías suelen ocurrir entre las 24 horas y una semana después de la transfusión y se cree que se produce debido a los anticuerpos anti-glóbulos rojos adquiridos de transfusiones previas. Las reacciones hemolíticas tardías ocurren comúnmente (1: 1.900 transfusiones) y suelen ser menos graves que la reacción aguda. Se puede presentar fiebre o disminución de diuresis, pero más comúnmente son asintomáticos y se descubren como una disminución inexplicable en la concentración de hemoglobina.²⁶

El **sistema del complemento** interviene tanto en reacciones hemolíticas agudas como tardías. El complemento es un componente esencial de la inmunidad innata, que consiste en las proteínas séricas que impulsan una cascada inflamatoria muy potente provocando la opsonización y la formación de poros a través del complejo de ataque de membrana. Los anticuerpos promueven la activación del complemento durante la reacción aguda (AHTR).



IgM o un agrupado de IgG sirven como los principales ligandos para C1q, la molécula de reconocimiento del complejo C1, que es la molécula de iniciador de la vía clásica.²⁷

En el caso de AHTR intravascular, el suero del receptor contiene anticuerpos que reconoce específicamente antígenos en la superficie de las células rojas de la sangre del donante, provocando la activación del complemento que resulta en una rápida hemólisis intravascular de los glóbulos rojos del donante en cuestión de minutos. Durante la AHTR, el complemento puede jugar un papel adicional en la hemólisis, donde la activación del complemento iniciada por glóbulos rojos transfundidos provoca hemólisis de los glóbulos rojos del propio huésped. Dado el papel de la vía clásica en la iniciación de la AHTR, un enfoque terapéutico deseable sería la de inhibir la activación de esta vía evitando así la hemólisis intravascular aguda inmune mediada de los glóbulos rojos incompatibles transfundidos.²⁷

3.2 Manifestaciones en cavidad oral

Los pacientes con anemia pueden tener síntomas sistémicos generalizados tales como fatiga, debilidad, mareos, dificultad respiratoria y palpitaciones. Los signos y síntomas orales pueden incluir glositis atrófica (AG), atrofia generalizada de la mucosa oral, y sensibilidad o sensación de ardor bucal mucosa. Sin embargo, todavía no se sabe si los pacientes pueden tener manifestaciones orales específicas y qué porcentaje de pacientes con anemia pueden tener estas manifestaciones orales específicas. Se realizó un estudio con 75 pacientes en Taiwan, entre sus manifestaciones orales se incluye la sensación de ardor y entumecimiento de la mucosa oral, sequedad de boca, disfunción del gusto, varicosidades linguales, AG, ulceraciones aftosas recurrentes (Imagen 7) y liquen plano oral (LPO).²⁸



Imagen 7. Ulceras aftosas como manifestaciones de anemia.⁶⁰

4. TRATAMIENTO

4.1 Tratamiento para hemólisis transfusionales

Para eliminar estas reacciones inesperadas, se debe probar el suero del receptor en cuanto a su reactividad con los eritrocitos seleccionados para la transfusión con base en los tipos ABO, esta valoración directa se denomina prueba de compatibilidad cruzada.¹

El tratamiento incluye la transfusión de glóbulos rojos debidamente etiquetados. La inmunoglobulina intravenosa y la terapia con esteroides se han utilizado para tratar las reacciones severas.²⁶

La prevención se basa en los sistemas para mejorar la seguridad del banco de sangre. Si se sospecha de reacción hemolítica aguda, la transfusión se debe parar y monitorear al paciente en el área de cuidados intensivos.²⁶

4.2 Tratamiento de anemia hemolítica

Se debe interrumpir el tratamiento con el fármaco responsable si la hemólisis es clínicamente evidente. Por lo general, dentro de varios días después de discontinuar el medicamento, este tipo de AIHA se resuelve, en ocasiones pueden ser necesarios meses para la resolución completa. En los casos de hemólisis severa, los esteroides pueden ayudar en la recuperación. La transfusión de glóbulos rojos se utilizará en casos necesarios.²¹

CAPÍTULO 4

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO III

Las reacciones de hipersensibilidad tipo III se deben a inmunocomplejos solubles pequeños formados por la unión de antígenos proteínicos solubles a la IgG que se produce contra ellos. Algunos de estos inmunocomplejos se depositan en las paredes de vasos sanguíneos pequeños o los alveólos pulmonares. Los inmunocomplejos activan el complemento e inician una respuesta inflamatoria que daña el tejido.¹

Generalmente, la formación de complejo antígeno-anticuerpo facilita la depuración del antígeno por las células fagocíticas, sin embargo en algunos casos puede llevar a reacciones de hipersensibilidad tipo III o mediadas por inmunocomplejos.²

1. ETIOLOGÍA

1.1 Formación de inmunocomplejos.

Cuando ocurren respuestas inmunitarias se forman complejos de antígenos proteínicos solubles y sus anticuerpos IgE de alta afinidad, lo cuales, en su mayoría se eliminan sin provocar mayores daños.^{1 62}

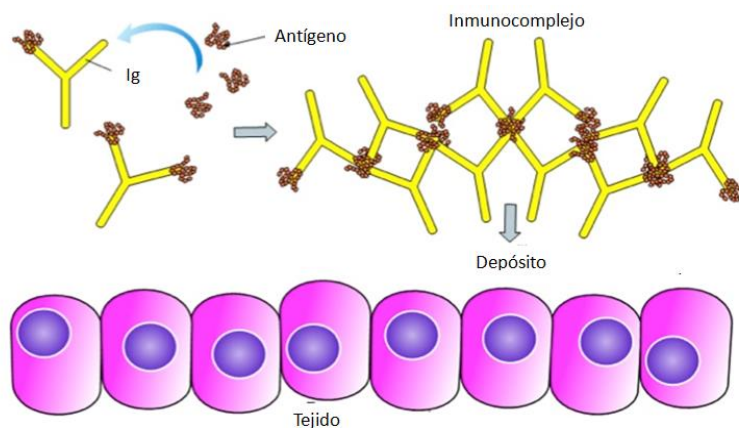


Imagen 1. Formación de inmunocomplejos en los tejidos.⁵⁸

Los inmunocomplejos que causan enfermedad pueden estar formados tanto por antígenos propios como por extraños. Las características



anatomopatológicas de las enfermedades provocadas por inmunocomplejos están relacionadas con la localización del depósito, sin importar la procedencia del antígeno. Las enfermedades tienden a ser sistémicas y tienen escasa especificidad por algún órgano o tejido en particular.³

Los inmunocomplejos pueden variar en tamaño, y pueden ir desde un complejo simple de un antígeno y una molécula de anticuerpo, hasta grandes agregados que contienen millones de moléculas de antígeno y anticuerpo.¹

Los complejos inmunitarios son generados en todas las respuestas en las que intervienen anticuerpos, pero su potencial patógeno se encuentra determinado, en parte, por su tamaño, cantidad, afinidad y el isotipo del anticuerpo al que se presenta la respuesta.⁶¹

Los complejos antígeno-anticuerpo Se producen durante las respuestas inmunitarias normales, dan lugar a enfermedad cuando se forman en cantidades excesivas que no pueden eliminarse correctamente, por lo que se depositan en los tejidos.³

Los anticuerpos pueden mediar el daño tisular cuando forman inmunocomplejos y reclutan células efectoras citotóxicas, tales como los macrófagos a través de sus receptores FcγRs o mediante la activación del complemento. La interacción con FcγRs estimula la señalización celular en la célula efectora que resulta en última instancia en la fagocitosis y/o liberación de mediadores inflamatorios o citotóxicos.²⁹

1.1.1 Inmunocomplejos de menor tamaño.

En el inicio de una respuesta inmunitaria, existe un exceso de antígeno, por lo que cada sitio de unión a antígeno de un anticuerpo se une a una molécula de antígeno, lo cual dará como resultado la formación de pequeños inmunocomplejos que a menudo están formados únicamente por una sola molécula de anticuerpo y dos de antígeno.¹

Los inmunocomplejos de menor tamaño son menos eficientes para fijar el complemento y tienden a circular en la sangre y depositarse en las paredes de los vasos sanguíneos, en donde son capaces de fijar el complemento e iniciar reacciones inflamatorias que dañan los tejidos a través de sus interacciones con los receptores Fc y los receptores del complemento en leucocitos y mastocitos circulantes.¹



Los inmunocomplejos de tamaño pequeño se forman cuando existen cantidades excesivas de antígeno y tienden a depositarse en las paredes de vasos sanguíneos, lugar en el que pueden ligar receptores de Fc en los leucocitos, lo que lleva a la activación del leucocito y la lesión hística.⁶¹

Los complejos pequeños no suelen ser fagocitados y se depositan con mayor frecuencia en las paredes de los vasos, a diferencia de los inmunocomplejos más grandes.³

Los inmunocomplejos de menor tamaño pueden alojarse en el subepitelio, debido a que pueden pasar a través de la membrana basal.²

1.1.2 Inmunocomplejos de mayor tamaño

Aquellos inmunocomplejos de mayor tamaño se depositan sobre la membrana basal de vasos sanguíneos o glomérulos renales.²

Los complejos que tienen gran tamaño, tienen la capacidad de fijar el complemento de manera eficiente y son captados con facilidad por fagocitos y eliminados de la circulación.^{1 61}

Durante la fase tardía de la respuesta inmunitaria, hay un exceso de anticuerpos; en este caso cada molécula de antígeno estará unida a varias moléculas de anticuerpo.¹

Durante los momentos intermedios entre la respuesta inicial y la fase tardía, las cantidades de antígeno y anticuerpo se encuentran más balanceadas, esto llevará a la formación de inmunocomplejos más grandes, en los cuales varias moléculas de anticuerpo y de antígeno forman enlaces cruzados.¹

1.2 Activación del Sistema de Complemento.

Existen tres vías distintas que pueden activar el Sistema del Complemento: la vía clásica, la vía alterna, y la vía de las lectinas de unión a manosa. En cada una de estas vías intervienen numerosas moléculas. La vía alterna puede ser activada por inmunoglobulinas, pero también puede ser activada por otras moléculas, y se activa a sí misma continuamente en un nivel menor.³⁰

La vía clásica del complemento fue la primera en ser descubierta, se activa principalmente por el anticuerpo unido al antígeno. Los primeros estudios sobre la función del complemento lo identificaron como un sistema inestable al calor que complementa la función de las inmunoglobulinas, y el sistema se



denominó 'complemento', ya que se cree que juega un papel complementario en la eliminación de bacterias por anticuerpos.³⁰

La activación del complemento produce C3a y C5a. C3a se encarga de estimular a los mastocitos para que liberen histamina, causando urticaria; por su parte, C5a convoca células inflamatorias a los tejidos.¹

Los inmunocomplejos formados tienen la capacidad de activar el complemento, lo que desencadena la producción de complemento C5a, que es un factor decisivo en la reacción inflamatoria ya que interactúa con receptores de C5a en leucocitos para activar a estas células y atraerlas al sitio de inflamación.⁶¹

Para que se lleve a cabo la fijación del complemento es necesario que exista un mínimo de dos moléculas de IgG por complejo, de modo que es en el inicio de la respuesta inmunitaria que los inmunocomplejos solubles fijan el complemento de manera deficiente, lo cual incrementa la probabilidad de que se encuentren circulando en sangre y se depositen en las paredes de vasos sanguíneos.¹

2. FISIOPATOGENIA

Las reacciones de hipersensibilidad tipo III ocurren cuando los complejos inmunitarios activan la serie de moléculas efectoras de la inmunidad del complemento.²

Los inmunocomplejos formados por antígenos catiónicos se unen fuertemente a los componentes con carga negativa de las membranas basales de los vasos sanguíneos y los glomérulos renales, es común que estos complejos originen una lesión hística grave y duradera.³

El depósito de inmunocomplejos se observa comúnmente en las paredes de vasos sanguíneos, la membrana sinovial de articulaciones, sobre la membrana basal glomerular del riñón y sobre el plexo coroideo en el cerebro, ya que son zonas donde se produce un ultrafiltrado de plasma mediante el paso de líquido a través de la pared capilar a una presión hidrostática elevada, estos complejos pueden activar también a las células inflamatorias y los mastocitos para que secreten citocinas y mediadores vasoactivos, que favorecen la adhesión de leucocitos al endotelio, la permeabilidad vascular y el depósito de inmunocomplejos en las paredes de los vasos debido a la separación de los espacios interendoteliales (Imagen 2). El depósito de

inmunocomplejos inicia una respuesta que resulta en el reclutamiento de neutrófilos hacia el sitio, el daño al tejido es consecuencia de la desgranulación de los neutrófilos.^{2,3}

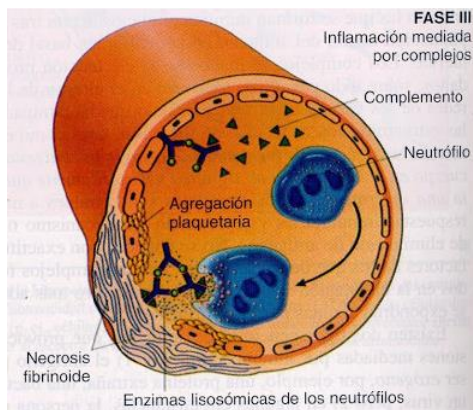
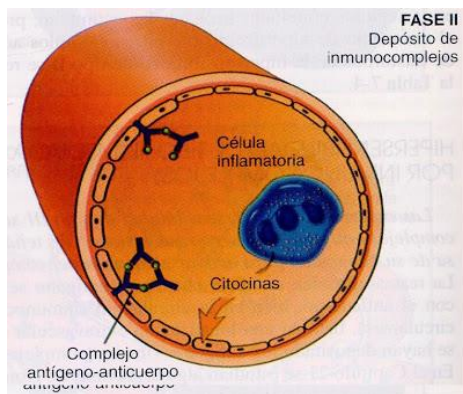
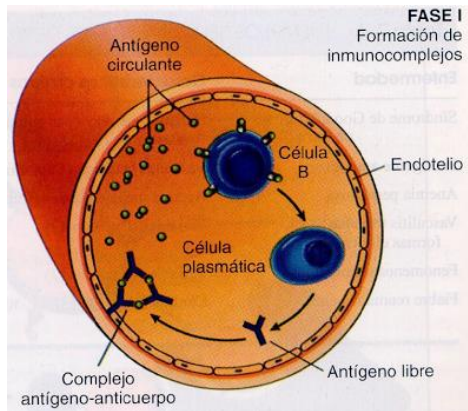


Imagen 2. Formación y depósito de inmunocomplejos en las paredes de los vasos sanguíneos y el daño producido por la acción de las citocinas.⁵⁹

En el sitio de depósito de inmunocomplejos, habrá acumulación de plaquetas, y los coágulos que se forman hacen que los vasos sanguíneos estallen, provocando una hemorragia cutánea.¹



Una reacción localizada ocurre cuando los complejos se depositan en los tejidos muy cerca del sitio de entrada del antígeno. Sin embargo, cuando los complejos se forman en la sangre, puede desarrollarse una reacción en todos los lugares donde éstos se depositen.²

Los productos del C3a, C4a y C5a son anafilotoxinas que producen desgranulación localizada de los mastocitos y aumento consecuente de la permeabilidad vascular local. C3a, C5a y C5b67 son factores quimiotácticos para los neutrófilos, causando la gran acumulación de los mismos en el área de depósito de los complejos.²

Los neutrófilos del área intentarán fagocitar los complejos inmunitarios a través de la liberación de enzimas líticas, causando la lesión tisular característica. El componente C2b del complemento actúa como opsonina y cubre los complejos inmunitarios, promoviendo la fijación de los neutrófilos por medio del receptor del complemento del tipo I, que es específico del producto C3b.²

Debido a que el inmunocomplejo se deposita sobre la membrana basal, no puede haber fagocitosis, por lo tanto, se liberan enzimas líticas en los intentos fallidos de neutrófilos de ingerir los inmunocomplejos adherentes. La posterior activación del mecanismo de ataque de membrana llevado a cabo por el complemento puede contribuir a la destrucción de tejidos., al mismo tiempo que, induce agregación plaquetaria y liberación de factores de coagulación, pudiendo resultar en la formación de microtrombos.²

2.1 Reacción de Arthus

El depósito de complejos antígeno-anticuerpo en los tejidos es una de las características básicas en las enfermedades inmunes. La reacción de Arthus (Imagen 3), clasificada en la hipersensibilidad de tipo III, es el prototipo *in vivo* para la lesión tisular inflamatoria aguda mediada por inmunocomplejos. En la reacción de Arthus pasiva inversa, un exceso de anticuerpo se inyecta en la piel de animales previamente sometidos a administración intravenosa del antígeno correspondiente.

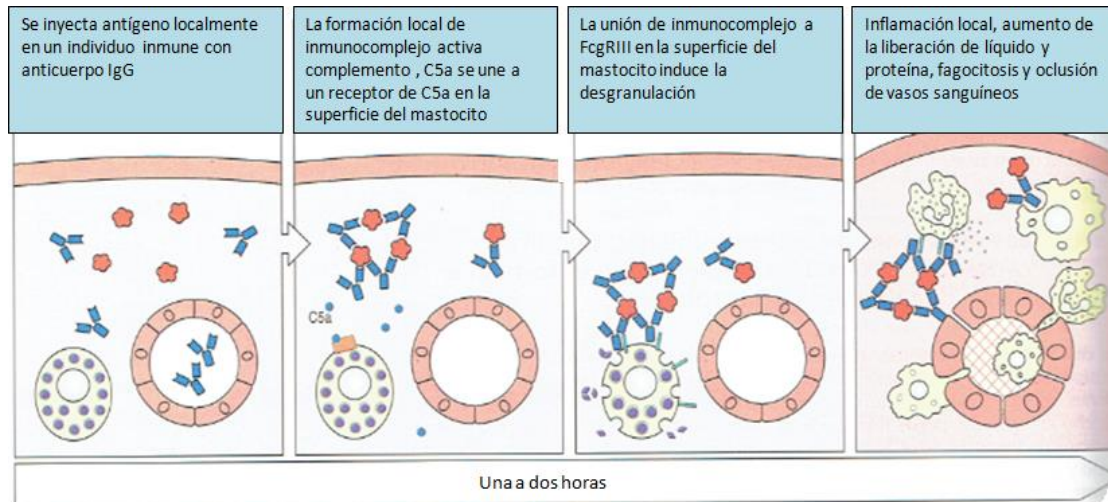


Imagen 3. El depósito localizado de inmunocomplejos en un tejido causa una reacción de hipersensibilidad tipo III. En individuos sensibilizados, la introducción de un alérgeno a un tejido ocasiona la formación de inmunocomplejos con IgG en el líquido extracelular. Los inmunocomplejos activan el complemento y convocan células inflamatorias en el sitio, causando tumefacción. Se acumulan plaquetas en el capilar lo que ocasiona la oclusión y ruptura del vaso, lo que ocasiona eritema.³

La reacción de Arthus se produce en aquellas personas que han producido IgG contra una proteína soluble, a través de una inyección subcutánea del antígeno. La IgG específica se difunde desde la sangre hacia el tejido conectivo en el sitio de la inyección y se combina con antígeno para formar inmunocomplejos, los cuales activan el complemento, creando una reacción inflamatoria que atrae leucocitos y anticuerpos hacia el sitio de la inyección, en donde los receptores de Fc y de complemento de los leucocitos y de los mastocitos fijan los inmunocomplejos, lo cual activa las células y propaga aún más la reacción inflamatoria local. Esta reacción fue descrita por Nicholas Maurice Arthus.¹

Los complejos inmunitarios fijan receptores de Fc como FcγRIII en los mastocitos y otros leucocitos, causando una respuesta inflamatoria local y aumento en la permeabilidad vascular.⁶¹

En un examen microscópico en una reacción de Arthus se observan neutrófilos que se adhieren al endotelio vascular y después migran a los tejidos en el sitio de depósito de los complejos. Mientras la reacción se va desarrollando, la lesión tisular y vascular localizada ocasiona edema y



eritema en la zona. La gravedad de la lesión puede ir desde tumefacción y enrojecimiento leve hasta necrosis tisular.²

Los primeros estudios en animales llevaron al acuerdo que la activación del complemento por inmunocomplejos es el primer paso y demostraron que los basófilos y los mastocitos son necesarios para que se complete la cascada inflamatoria. Sin embargo, estudios más recientes han sugerido que la inflamación mediada por inmunocomplejos en la reacción de Arthus pasiva inversa se inicia a través de vías de los receptores activados por Fcγ. Además, se ha reportado que, en ratones deficientes en proteínas del complemento C3, C4, C5 o, la reacción de Arthus pasiva inversa se desarrolla normalmente.³¹

2.2 Enfermedad del suero.

Clemens Von Pirquet en 1911 tuvo las primeras sospechas acerca de las enfermedades mediadas por inmunocomplejos. Von Pirquet se dio cuenta que los pacientes a quienes se administraba el suero de caballos para tratar enfermedades presentaban artritis, exantemas y fiebre, con la característica de que los síntomas aparecía aún cuando no se encontraba la antitoxina en el suero, descartando así que el origen de los síntomas fueran causadas por la antitoxina, y en segundo lugar, la aparición de los síntomas ocurría por lo menos una semana después de la primera inyección, y con mayor rapidez en el caso de inyecciones repetidas. A esto le denominó la enfermedad del suero.³

La enfermedad del suero es un ejemplo de reacción de hipersensibilidad tipo III que se presentó con mucha frecuencia a finales del siglo XIX debido a que se utilizaba suero de caballos inmunizados contra ciertas enfermedades como difteria, escarlatina, tétanos y otras infecciones.⁴

Causas frecuentes del problema son las proteínas heterólogas (las presentes en vacunas, la estreptocinasa y los anticuerpos usados con fines terapéuticos) y los antibióticos. Muchos fármacos, y en particular los antimicrobianos, los inhibidores de la ACE y el ácido acetilsalicílico desencadenan anafilaxia, con producción de IgE que se une a la membrana de los mastocitos.⁶²

Las características de este trastorno se manifestaban de 7 a 10 días después de la administración del suero, los síntomas incluían escalofríos, fiebre, exantema, artritis, vasculitis y a veces glomerulonefritis. La enfermedad del



suero es causada por la formación de anticuerpos contra las proteínas equinas extrañas y el depósito de pequeños inmunocomplejos en los tejidos, dependiendo del sitio afectado serán los síntomas. Actualmente se usa poco el suero de caballos inmunizados ¹

La enfermedad del suero puede deberse a la inyección de grandes cantidades de un antígeno extraño mal catabolizado, actualmente se utiliza la antivenina como una fuente de anticuerpos neutralizantes para tratar mordeduras de serpientes venenosas.⁶¹

Los mismos efectos de la enfermedad del suero que antes era ocasionada por el suero de caballos inmunizados, se puede encontrar actualmente en pacientes que reciben tratamientos con anticuerpos monoclonales para tratar diversas enfermedades. Esto es causado por la respuesta inmunitaria del paciente al anticuerpo monoclonal y la formación de inmunocomplejos que contienen anticuerpos humanos unidos al anticuerpo monoclonal.¹

Los fármacos también pueden inducir respuestas inmunitarias mediadas por células. Las sustancias aplicadas en forma tópica pueden interactuar con grupos sulfhidrilo o amino en la piel y reaccionar con los linfocitos sensibilizados para producir el exantema característico de la dermatitis por contacto. Otros tipos de exantemas también se deben a la interacción de factores séricos, fármacos y linfocitos sensibilizados.⁶²

3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

3.1 Características generales

3.1.1 Reacción de Arthus

La inyección intradérmica o subcutánea de un antígeno a un individuo que tiene concentraciones altas de anticuerpos circulantes específicos para un antígeno conduce a la formación de inmunocomplejos localizados, que producirán una reacción de Arthus en 4 a 8 horas.²

Las reacciones de Arthus se manifiestan como áreas localizadas de eritema e induración que ceden a las 24 horas. Estas reacciones se observan comúnmente en el sitio de inyecciones que se aplican para desensibilizar alergias mediadas por IgE.¹

En individuos sensibilizados, la introducción de alérgeno en un tejido ocasiona la formación de inmunocomplejos con IgG en el líquido extracelular.



Los inmunocomplejos activan complemento y convocan células inflamatorias en el sitio, causando tumefacción dura. Se acumulan plaquetas en el capilar, lo que provoca la oclusión del vaso y su ruptura, dando como resultado eritema.¹

En el caso de picaduras de insectos, los individuos sensibles experimentan una reacción inmediata de hipersensibilidad tipo I y posteriormente se desarrolla la reacción de Arthus de 4 a 8 horas después con eritema y edema intenso.²

Las reacciones de Arthus intrapulmonares pueden ser inducidas por esporas bacterianas, hongos o proteínas fecales secas que pueden producir neumonitis o alveolitis.²

3.1.2 Enfermedad del suero

La enfermedad del suero se manifiesta en un inicio con la síntesis de anticuerpos, que junto a las proteínas antigénicas darán lugar a los inmunocomplejos. Debido a que el suero se encuentra cargado de antígenos, se formarán grandes cantidades de inmunocomplejos y se dispersarán por todo el cuerpo. Los complejos fijan el complemento y activan leucocitos que portan receptores de Fc o de complemento, es debido a la activación de estas células que se genera la respuesta inflamatoria y el daño generalizado.¹

Ocurren cuando ingresa al cuerpo una gran cantidad de antígeno a la sangre y se fija a un anticuerpo. Debido a que hay un exceso de antígeno, se forman inmunocomplejos pequeños. Debido a que las células fagocíticas no pueden eliminarlos con facilidad, se producen reacciones tipo II con su consecuente lesión al tejido.²

La enfermedad del suero se presenta de 7 a 10 días después de la inyección de suero de caballo, el tiempo suficiente para que se establezca la respuesta inmunitaria primaria con cambio a IgG contra antígenos.⁶¹

La enfermedad del suero tiene una duración limitada debido a que la formación de inmunocomplejos induce la eliminación de las proteínas antigénicas por las vías fagocíticas normales; esta duración puede ser extendida si se administran más inyecciones del antígeno extraño.¹

Las manifestaciones clínicas son escalofríos, fiebre, exantema, artritis y en algunos casos glomerulonefritis. La urticaria es una característica notable del



exantema, ya que nos dice que interviene la histamina, derivada de la desgranulación de células cebadas.⁶¹

El contacto con un antígeno del medicamento desencadena una serie de fenómenos bioquímicos dentro del mastocito y hace que se liberen mediadores que originarán los signos característicos, como urticaria, sibilancias, congestión facial, rinorrea y a veces hipotensión.⁶²

3.1.3 Glomerulonefritis.

Hace más de 50 años se detectaron por primera vez proteínas del complemento en los glomérulos de los pacientes con glomerulonefritis. La identificación de las proteínas del complemento en los glomérulos de los pacientes con glomerulonefritis por inmunocomplejos, encaja muy bien con el paradigma de que el sistema del complemento tiene un papel importante en la glomerulonefritis causada por el depósito de inmunocomplejos.³⁰

Nuestra comprensión de la vía alterna se amplió por el reconocimiento de que en la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) tipo 2 (ahora llamada enfermedad por depósitos densos), la C3 se aloja dentro de los glomérulos que no presentan depósito de inmunocomplejos, también se descubrió que la enfermedad por depósitos densos se asocia con factores nefríticos C3, un grupo de auto anticuerpos circulantes que estabilizan la C3 convertasa de la vía alterna, aumentando así la activación de esta vía. Esto llevó a la hipótesis que una activación descontrolada de la vía alterna, incluso en la ausencia de inmunocomplejos glomerulares es un factor predisponente para desarrollar glomerulonefritis membranoproliferativa.³⁰

El Factor H es una proteína soluble que inhibe la activación de la vía alterna por la aceleración de la descomposición de la C3 convertasa y sirviendo como un cofactor para la inactivación de C3b. En los últimos años una serie de mutaciones y polimorfismos en el factor H se han asociado con el desarrollo de varias enfermedades renales, reforzando aún más la relación entre la activación de la vía alterna y las enfermedades del riñón en las que no intervienen inmunocomplejos.³⁰

3.1.4 Vasculitis mediada por inmunocomplejos.

La vasculitis mediada por inmunocomplejos (ICV) es una manifestación característica de una serie de enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis o vasculitis leucocitoclástica (LCV). El proceso de vasculitis se inicia mediante la

formación de complejos antígeno-anticuerpo y su precipitación en la pared del vaso. El depósito del inmunocomplejo posteriormente conduce a la activación y reclutamiento de neutrófilos que promueven la respuesta inflamatoria por la liberación de proteasas, elastasas, y radicales libres de oxígeno. La regulación de reclutamiento de leucocitos a los sitios inflamatorios mediante la interacción endotelial a través de las selectinas y las integrinas es bien conocida, sin embargo, existen cofactores adicionales que contribuyen al reclutamiento de leucocitos; por ejemplo, las plaquetas Imagen 4.³²

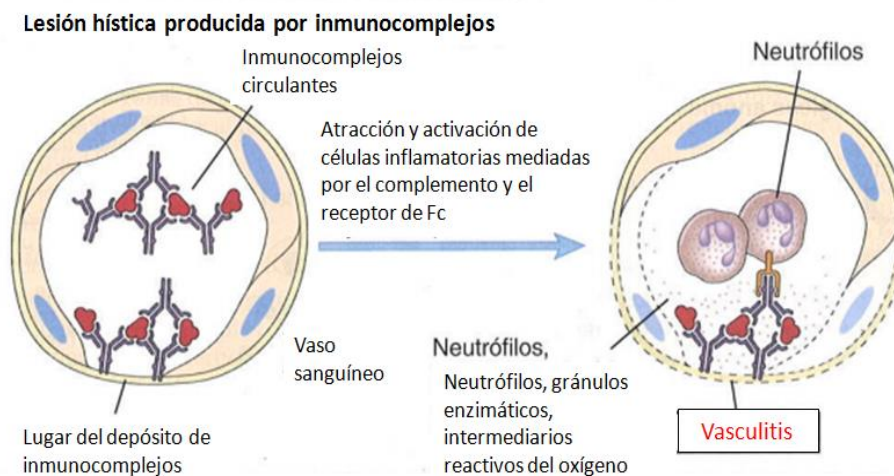


Imagen 4. Vasculitis producida por inmunocomplejos.³

3.1.5 Artritis mediada por inmunocomplejos

Las manifestaciones de la enfermedad dependen tanto de la cantidad como del tamaño de los inmunocomplejos formados, lo cual también determinará el sitio donde se depositarán, generalmente ocurre en sitios donde hay filtración de plasma.²

La artritis por inmunocomplejos (AIC) es una entidad poco frecuente, secundaria a distintas etiologías infecciosas, siendo la de origen meningocócica una de las más prevalentes.⁶²

El cuadro clínico se caracteriza por tumefacción, dolor e incapacidad funcional de la zona afectada, tras el 4°-5° día de inicio de la terapia antibiótica. El diagnóstico es de exclusión, descartando principalmente artritis séptica, precisando en ocasiones punción articular.⁶²



3.1.6 Uso de anticuerpos monoclonales

Las reacciones de hipersensibilidad Tipo III como la enfermedad del suero y la vasculitis también se sabe que se producen en respuesta a anticuerpos monoclonales, pero su frecuencia y extensión durante la inmunoterapia del cáncer es probable que se subestime. Algunos eventos pulmonares, incluyendo la enfermedad pulmonar inducida por mAb, son reacciones de hipersensibilidad que resultan de la interacción del fármaco con el sistema inmune e implican anticuerpos específicos a los fármacos o células T.³³

Aunque los anticuerpos monoclonales (mAbs) utilizados para la inmunoterapia del cáncer son generalmente mejor tolerados que los agentes quimioterapéuticos "convencionales", los eventos adversos después de la administración de anticuerpos monoclonales pueden resultar de una variedad de mecanismos y pueden ser muy diversos.³³

Los síntomas, que suelen aparecer 6-21 días después de la administración del fármaco, incluyen linfadenopatía y fiebre. Los síntomas cutáneos, ocurren hasta en un 95% de los pacientes y a menudo son erupciones de urticaria, eritema y petequias.³³

Angioedema, artritis, artralgia y síntomas gastrointestinales son comunes, las articulaciones pueden verse gravemente afectadas. También se ha observado esplenomegalia, hepatomegalia, neuropatías periféricas, pericarditis, y encefalomiелitis.³³

Los anticuerpos monoclonales quiméricos tienen el potencial de inducir la enfermedad del suero, siendo el primero de estos ejemplos una reacción al rituximab reportada en 2001. Recientemente, se ha afirmado que las reacciones de tipo enfermedad del suero debido a rituximab ocurren en un 1-20% de los pacientes, con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades autoinmunes (trombocitopenia autoinmune) e hipergammaglobulinemia, siendo estas dos condiciones factores predisponentes para el desarrollo de la reacción.³³

3.1.7 Acumulación de inmunocomplejos en Infarto agudo al miocardio tratado con estreptoquinasa

Podemos encontrar actualmente la enfermedad del suero en pacientes que han sufrido un infarto al miocardio y son tratados con estreptoquinasa, que es una enzima bacteriana que sirve para degradar coágulos sanguíneos.¹



La estreptoquinasa es una proteína derivada del grupo C de estreptococos que podría inducir una reacción inmunológica que conduce al Síndrome de Guillain-Barre. La estreptoquinasa se sigue utilizando en un régimen de tratamiento fibrinolítico en casos de infarto agudo al miocardio en todo el mundo, especialmente en los países en desarrollo y en algunos países desarrollados, donde las instalaciones de la intervención coronaria percutánea inmediata no se encuentra disponible.³⁴

En el reporte de un caso de un paciente que fue tratado con estreptoquinasa por infarto al miocardio, once días después del alta, se quejó de debilidad progresiva en las piernas y parestesias distales, presentaba dificultad para caminar. En la exploración neurológica, presentaba disartria, parálisis facial izquierda periférica, deterioro sensorial y ausencia de reflejos osteotendinosos. La resonancia magnética computarizada no reveló nada.³⁴

Se cree que los síntomas clínicos son el resultado de la formación de un complejo estreptoquinasa-anticuerpo, lo cual ocasionó un daño en los nervios.³⁴

3.1.8 Depósito de inmunocomplejos en el SNC

En presencia de una barrera hemato-encefálica intacta, la IgG sólo está presente en el cerebro sano en niveles muy bajos en relación con los niveles plasmáticos; las células efectoras, tales como la microglía y los macrófagos perivasculares, expresan niveles detectables pero bajos de FcγRs.²⁹

Sin embargo, la expresión de FcγRs es incrementada en la microglía después del tratamiento con IFN-γ, TNF-α y lipopolisacáridos *in vitro*, después de la inyección intracerebral de lipopolisacáridos y, como se ha demostrado recientemente, durante la neurodegeneración crónica experimental. A pesar de estas observaciones se tiene conocimiento limitado de las consecuencias de la formación de inmunocomplejos en el SNC. La creciente incidencia de enfermedades neurodegenerativas en la población, y el interés en el uso de la inmunoterapia basada en anticuerpos para el tratamiento de estas enfermedades, destaca la necesidad de comprender las posibles consecuencias de la inflamación mediada por anticuerpos en el parénquima del SNC.²⁹

Lister y Hickey describieron que los inmunocomplejos se pueden depositar en la microvasculatura del cerebro, resultando en la activación del



complemento, aumento de la permeabilidad microvascular y la adhesión de leucocitos.²⁹

3.1.9 Depósito de inmunocomplejos por fármacos

Se puede presentar la enfermedad del suero como resultado de la administración intravenosa de grandes cantidades de un fármaco, como la penicilina por ejemplo, la cual tiene la característica de unirse a proteínas del huésped en la superficie de eritrocitos, provocando una respuesta IgE, esta reacción puede ocurrir en personas sin antecedente de alergia a la penicilina. La enfermedad del suero inducida por fármacos es actualmente el ejemplo más común.¹

Una reacción del tipo de la enfermedad del suero es una condición inmunológica rara que puede desarrollarse después de la exposición a ciertos fármacos como penicilinas, cefalosporinas, y trimetoprim-sulfametoxazol, entre muchos otros. Se describe clásicamente como una respuesta de tipo III hipersensibilidad a las proteínas heterólogas. Su verdadero mecanismo todavía no está claro.³⁵

En el cuadro clínico de estas reacciones, se reporta un caso sobre un paciente que había estado tomando claritromicina durante 3 días. Posteriormente experimentó dolores en el cuerpo, erupción cutánea, artralgia y falta de aire, lo que provocó la presentación al servicio de urgencias. Los estudios de laboratorio mostraron una disminución de C4 y complemento total, con una tasa de sedimentación ligeramente elevada. Tras la exclusión de otras posibles causas, se hizo el diagnóstico de reacción similar a la enfermedad del suero.³⁵

3.1.10 Otras manifestaciones sistémicas

Muchas enfermedades sistémicas de origen inmunitario se deben al depósito de inmunocomplejos en los vasos sanguíneos, un ejemplo es el lupus eritematoso sistémico (LES), que es una enfermedad autoinmune en la que se producen muchos anticuerpos, entre sus manifestaciones clínicas encontramos la glomerulonefritis y la artritis.³

La formación de complejos inmunitarios contribuye a la patogénesis de diversos trastornos además del Lupus eritematoso sistémico, entre ellos, la artritis reumatoide y el síndrome de Goodpasture. Puede estar asociado también a alergias a penicilina y sulfonamidas y enfermedades infecciosas



como glomerulonefritis estreptocócica, meningitis, hepatitis, mononucleosis, paludismo y tripanosomiasis.²

Cuando la reacción de hipersensibilidad tipo III es causada por enfermedades bacterianas o virales, las manifestaciones sistémicas se encuentran asociadas al cuadro clínico común de las mismas, como fiebre, linfadenopatía, mialgias.

La endocarditis bacteriana y la hepatitis viral crónica producen una enfermedad similar a la enfermedad del suero, ya que en este caso el sistema inmunitario no puede eliminar el patógeno, haciendo tanto la infección como la respuesta inmune persistente. Los patógenos se multiplican y se siguen produciendo antígenos, y las células plasmáticas continúan produciendo anticuerpos, de esta forma se forman inmunocomplejos de manera continua, en un proceso que puede llegar a lesionar vasos pequeños en diferentes órganos, incluidos la piel y los riñones.¹

En algunos casos, los antígenos inhalados provocan una respuesta IgG en vez de una respuesta IgE. Esto ocurre debido a que la exposición continua al antígeno lleva a la formación de inmunocomplejos, los cuales se depositan en la pared de los alveólos pulmonares, provocando así una respuesta inflamatoria. Esto resulta en una acumulación de líquido, antígeno y células, lo que impide el funcionamiento normal de los pulmones durante el intercambio gaseoso, lo cual se traduce en dificultad respiratoria. Esto prevalece en aquellas personas que por su ocupación se encuentran expuestas al mismo antígeno aéreo durante un tiempo prolongado.¹

El **pulmón de granjero** se presenta en aquellos trabajadores agrícolas expuestos al polvo de heno y esporas de moho durante mucho tiempo, a menos que se haga un cambio en las condiciones de trabajo, el depósito continuo de inmunocomplejos en las membranas alveolares puede causar daño pulmonar irreversible.¹

3.1.10.1 Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmunitaria en la que órganos, tejidos y células se dañan por la adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios. En la mayoría de los pacientes, hay autoanticuerpos años antes que aparezca el primer signo clínico; las manifestaciones clínicas son heterogéneas. Noventa por ciento de los



pacientes corresponde a mujeres en edad reproductiva al momento del diagnóstico, aunque son susceptibles las personas de cualquier género, edad y grupo étnico.⁶²

La mayoría de los pacientes con SLE presenta autoanticuerpos durante tres años o más antes de manifestar los primeros síntomas de la enfermedad, lo cual sugiere que la regulación controla el grado de autoinmunidad por años antes que la cantidad y la calidad de los autoanticuerpos y los linfocitos B y T patógenos causen la enfermedad clínica efectiva.⁶²

Los autoantígenos (DNA nucleosómico/proteína; RNA/proteína en Sm, Ro y LA; fosfolípidos) están disponibles para su reconocimiento por el sistema inmunitario en las vesículas superficiales de las células apoptóticas; por tanto, los antígenos, los autoanticuerpos y los complejos inmunitarios persisten por periodos prolongados, lo cual hace posible la inflamación y la aparición de la enfermedad.⁶²

El resultado de estas anomalías es la producción sostenida de autoanticuerpos y de complejos inmunitarios; los subtipos patógenos se unen con los tejidos diana, con activación del complemento, lo cual da lugar a la liberación de citocinas, quimiocinas, péptidos vasoactivos, oxidantes y enzimas destructoras. Esto se acompaña por la entrada de linfocitos T tipo monocitos/macrófagos y células dendríticas a los tejidos afectados, además de la activación de los macrófagos y las células dendríticas residentes. En caso de inflamación crónica, la acumulación de factores de crecimiento y los productos de la oxidación crónica contribuyen al daño irreversible de los tejidos, que incluye fibrosis y esclerosis en glomérulos, arterias, cerebro, pulmones y otros tejidos.⁶²

Manifestaciones bucales de LES

Las lesiones orales se presentan en 9% -45% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y en el 4% -25% de los pacientes con lupus eritematoso discoide. Pueden aparecer en la mucosa de la encía, el paladar, y el labio inferior. Las lesiones pueden ser placas en forma de panal de abejas, queratosis, eritema, púrpura, úlceras irregulares o queilitis y existen algunos reportes de pigmentaciones.³⁶



3.1.10.2 Síndrome de Goodpasture

El Síndrome de Goodpasture (GD), o enfermedad contra la membrana basal glomerular (anti-MBG), es un trastorno autoinmune sistémico definido por daños contra la membrana basal glomerular (GBM) mediada por IgG1, resultando en glomerulonefritis progresiva y, con frecuencia hemorragia alveolar pulmonar difusa. Es poco común en la población general, con una incidencia de 1 por cada 2 millones de habitantes / año.³⁷

Clínicamente, GD se caracteriza por hemorragia pulmonar e insuficiencia renal, aunque el espectro clínico puede variar desde síntomas leves hasta la muerte. Esta enfermedad representa el 10-20% de los pacientes con insuficiencia renal aguda después de una glomerulonefritis rápidamente progresiva. Ocurre afectación pulmonar y renal en el 60-80% de los pacientes. Las manifestaciones renales solo se ven en un 20-40%, mientras que los síntomas limitados al tracto respiratorio caracterizan menos de 10% de los casos.³⁸

El paciente inicialmente se queja de fatiga, náuseas con o sin vómitos, y palidez, que refleja con frecuencia una anemia ferropénica. Otros síntomas incluyen dificultad para respirar y tos, que puede progresar rápidamente hasta hemoptisis. Hay fiebre, generalmente leve en la mayoría de los casos y con frecuencia está relacionada con la neumonía, causada por varios agentes infecciosos diferentes cuya presencia puede ser identificado en frotis o cultivos de esputo.³⁸

La enfermedad renal, por lo general aparece semanas o meses después que la afectación pulmonar, pero a veces la precede, es manifestada por los hallazgos de orina espumosa o sanguinolenta y edema en las extremidades inferiores. Se observa hipertensión arterial en aproximadamente 20-30% de los pacientes.³⁸

3.2 Diagnóstico

En el caso de Lupus Eritematoso Sistémico, los autoanticuerpos más importantes por identificar son los anticuerpos antinucleares (ANA, *antinuclear antibodies*), puesto que la prueba resulta positiva en >95% de los pacientes, casi siempre al principio de los síntomas. En unos cuantos individuos, los ANA aparecen al año de iniciados los síntomas; por esta razón, conviene repetir el análisis. También hay lupus sin ANA, pero es muy raro en los adultos y suele acompañarse de otros autoanticuerpos (anti-Ro o



anti-DNA). Los anticuerpos IgG contra el DNA bicatenario (dsDNA, *double-stranded DNA*) (pero no contra el DNA monocatenario) son específicos de SLE.⁶²

4. TRATAMIENTO

El tratamiento de la artritis incluye el control de la infección más el empleo de antiinflamatorios, siendo necesario iniciar corticoterapia si persiste el cuadro.⁶²

En el caso de la reacción causada por inmunocomplejos derivados de fármacos, el tratamiento es la medicación con AINES, antihistamínicos, y una dosis corta de esteroides.³⁵

Para el Lupus Eritematoso Sistémico no se cuenta con curación y las remisiones sostenidas completas son muy poco frecuentes. Por tanto, el médico debe concentrarse en reducir las exacerbaciones agudas, para más tarde diseñar estrategias de sostén destinadas a suprimir los síntomas lo más posible y evitar el daño orgánico.⁶²

En los pacientes con fatiga, dolor y autoanticuerpos de LES pero sin daño orgánico importante, el objetivo terapéutico principal será suprimir los síntomas. Los fármacos más utilizados son los analgésicos y los antipalúdicos.⁶²



CAPÍTULO 5

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV

Se le conoce también como hipersensibilidad tardía (DTH) cuando algunas subpoblaciones de células Th activadas se encuentran con ciertos tipos de antígenos y secretan citocinas que inducen una reacción inflamatoria localizada.²

En todos los tipos de reacciones de hipersensibilidad tipo IV se encuentran implicadas las células T, ya sea por su acción de infiltrarse en el tejido y causar daño a órganos o, por otro lado, producir citocinas que median el cambio de clase de anticuerpo.³⁹

El primero en describir esta reacción fue Robert Koch en 1899 al observar que aquellos pacientes afectados por *Mycobacterium tuberculosis* experimentaban una reacción inflamatoria localizada cuando se les inyectaba por vía intradérmica un filtrado derivado de cultivo de micobacterias, a esta reacción se le denominó “reacción a la tuberculina”.²

1. ETIOLOGÍA

Se considera que las características más importantes de las reacciones de hipersensibilidad tipo IV es que requieren de un tiempo necesario para que se desarrolle la reacción, y que a diferencia, por ejemplo, de las reacciones tipo II, son los **macrófagos** y no los neutrófilos, los componentes principales de los infiltrados que rodean los sitios de inflamación.²

La reacción se desarrolla en una primera fase de sensibilización que puede variar de una a dos semanas después del contacto primario con el antígeno. Durante este periodo inicial, las células Th son activadas y expandidas de manera clonal por el antígeno presentado junto con la molécula de MHC (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) clase II indispensable sobre una célula presentadora de antígeno.² Imagen 1

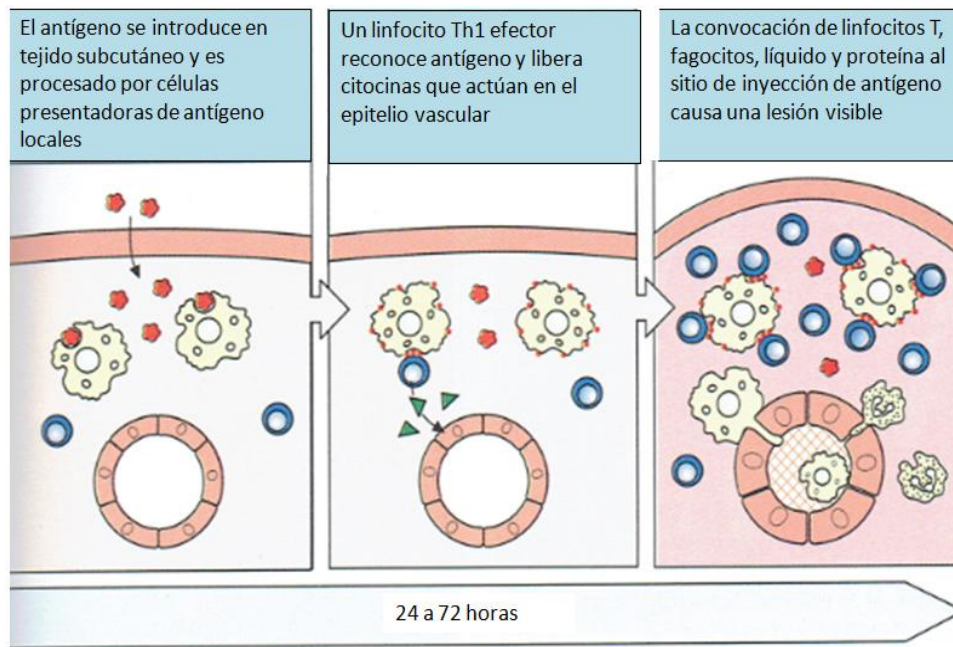


Imagen 1. Desarrollo de la hipersensibilidad tipo IV.³

1.1 Complejo Mayor de Histocompatibilidad

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, major histocompatibility complex) del ser humano, que en general se denomina complejo de antígenos leucocíticos humanos (HLA, human leukocyte antigen), es una región situada en el cromosoma 6 (6p21.3) que contiene gran cantidad de genes expresados. De estos genes, los más conocidos son los del HLA clases I y II, cuyos productos resultan esenciales para la especificidad inmunitaria y la histocompatibilidad de los trasplantes; desempeñando una función importante en la predisposición a diversas enfermedades autoinmunitarias. Otros muchos genes de la región HLA también son fundamentales para el funcionamiento del sistema inmunitario innato y específico de antígeno.^{62 68}

Las moléculas del MHC clase I preparan la exposición en la superficie celular de péptidos derivados de proteínas intracelulares; también aportan la señal para el autorreconocimiento por los linfocitos NK.⁶²

El complejo clase II-péptido a menudo contiene antígenos de unión que originariamente derivaron de proteínas extracelulares. De esta forma, la vía que transporta péptidos de clase II proporciona un mecanismo para la vigilancia inmunitaria del espacio extracelular. Parece ser que esto constituye

una característica importante que permite a la molécula de clase II unirse a péptidos extraños de una forma distinta de la vía endógena de presentación mediada por clase I.⁶²

1.2 Macrófagos

Los macrófagos son el tipo de célula característica en las reacciones inflamatorias, participan en una variedad de eventos inmunológicos en seres humanos y otros mamíferos.^{40 68}

Los macrófagos, uno de los componentes más importantes en la defensa del huésped, desempeñan un papel destacado en la inmunidad innata y adquirida. Son el componente principal del sistema de fagocitos mononucleares que comprende células estrechamente relacionadas de origen en la médula ósea, incluyendo monocitos sanguíneos y macrófagos tisulares. Los monocitos de la sangre migran a diversos tejidos y se transforman en macrófagos.⁴¹ Imagen 2.

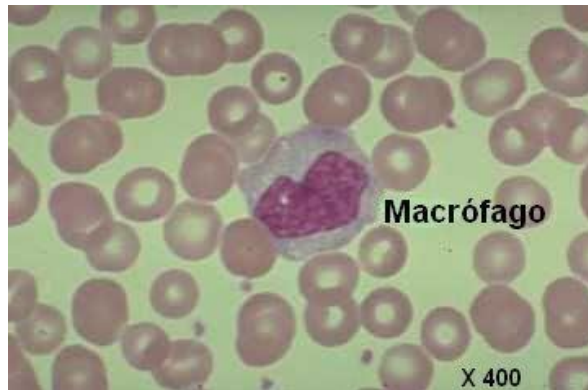


Imagen 2. Macrófago.⁶⁴

Los macrófagos son grandes células blancas de la sangre que habitan en la mayoría de los tejidos del cuerpo. Los macrófagos pueden identificar agentes patógenos o bien receptores de reconocimiento de patrón. Se encargan de fagocitar partículas sólidas (por ejemplo, materiales extraños, células muertas) en un proceso llamado fagocitosis; y controlar las respuestas inflamatorias y la homeostasis del tejido mediante la producción de citocinas, factores de crecimiento, proteasas, y otros productos.⁴²

1.3 Haptenos

Los haptenos son pequeñas moléculas que provocan una respuesta inmune cuando se unen a una proteína portadora.⁴³



Algunas respuestas mediadas por haptenos se relacionan con las reacciones autoinmunes inducidas por fármacos. Cuando se metaboliza una droga, sus metabolitos pueden formar haptenos potentes que se unen a una proteína y, pueden provocar respuestas autoinmunes.⁴³

Los haptenos no son inmunogénicos por sí mismos, ya que son demasiado pequeños para ser reconocidos por el sistema inmune. La mayoría de los haptenos son compuestos electrófilos que se unen covalentemente a los residuos nucleofílicos para la creación de nuevos epítomos antigénicos; una excepción a esto serían los iones metálicos que funcionan como Haptenos.⁴³

La mayoría de los haptenos actúan como alérgenos cutáneos, provocando reacciones de dermatitis alérgica por contacto en la piel. Los haptenos más comunes son urushiol (la toxina en la hiedra venenosa), fluoresceína, níquel, oxazolona, dinitrofenil, y fosforilcolina. Cada hapteno tiene una propiedad única que determina su alergenidad en términos de la rapidez con la que se puede unir, la facilidad con la que puede penetrar la piel, y su electrofilia, hidrofobicidad, y la posterior biodisponibilidad.⁴³

2. FISIOPATOGENIA

Para que el antígeno produzca una reacción de hipersensibilidad tipo IV es necesaria una cantidad de antígeno de 100 a 1000 veces mayor que en las reacciones mediadas por anticuerpos.¹

Diversas células presentadoras de antígeno pueden intervenir en la reacción, pero comúnmente se trata de **células de Langerhans** y **macrófagos**. Las células de Langerhans son células dendríticas que se encuentran en la epidermis, se cree que captan el antígeno que entra por la piel y lo transportan hasta ganglios linfáticos regionales, sitio en donde se activan las células T.²

En adición a esto, las células endoteliales vasculares expresan moléculas de MHC clase II y funcionan también como células presentadoras de antígeno en el desarrollo de la reacción de hipersensibilidad tipo IV.²

En la mayoría de los casos, las células T que se activan durante la fase de sensibilización son CD4, del subtipo Th1, pero también existen reacciones inducidas por células CD8.²

La siguiente exposición al antígeno induce la fase efectora de la reacción de hipersensibilidad retardada. Durante esta fase, las células Th1 secretan



diversas citocinas que reclutan y activan macrófagos y otras células inflamatorias inespecíficas.²

Las manifestaciones clínicas de la reacción de hipersensibilidad tipo IV son evidentes hasta después de las 24 horas posteriores al contacto con el antígeno, y alcanzan su punto más alto de 48 a 72 horas después del segundo contacto, tiempo necesario para que las citocinas induzcan la llegada y activación de macrófagos.²

Durante el curso de la reacción retardada, solo 5% de las células involucradas son Th1 específicas de antígeno, el resto son macrófagos y otras células inespecíficas. Cuando comienza la reacción, hay una interacción de células y mediadores inespecíficos, lo cual lleva a una amplificación de la respuesta.²

Cuando ocurre la activación de macrófagos, éstos muestran niveles elevados de fagocitosis y mayor capacidad para matar microorganismos mediante la liberación de mediadores tóxicos, los macrófagos activados expresan cantidades incrementadas de MHC clase II y moléculas de adherencia celular, lo que les da la posibilidad de funcionar con eficacia como células presentadoras de antígeno.²

Las células Th1 secretan citocinas que inducen la adhesión de los monocitos sanguíneos a las células endoteliales vasculares y su emigración de la sangre hacia los tejidos circundantes, durante este proceso ocurre la diferenciación de monocitos hacia macrófagos.²

Cabe señalar, que cuando se activan los linfocitos T CD8 adquieren el potencial para destruir cualquier célula que haya hecho contacto con la sustancia y presente péptidos modificados en su superficie.¹

Los linfocitos T citotóxicos CD8 se encargan de destruir directamente a las células diana que portan antígenos asociados al Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I.³

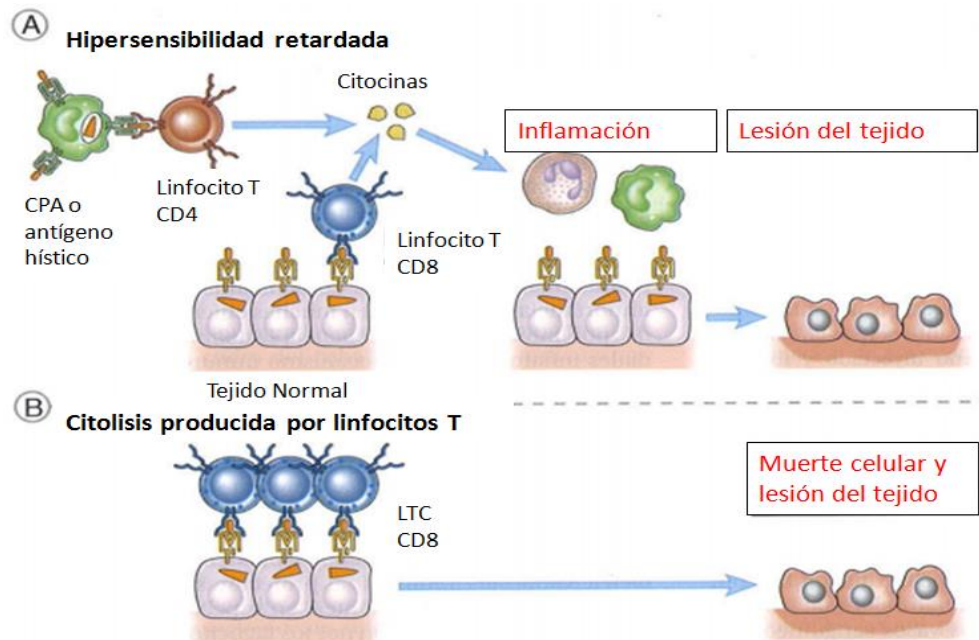


Imagen 3. Mecanismos efector de las reacciones de hipersensibilidad tipo IV.³

La actividad fagocítica aumentada y la acumulación de enzimas líticas de los macrófagos en la zona infectada ocasionan la destrucción inespecífica de células y por lo tanto del agente patógeno almacenado intracelularmente, en donde los anticuerpos circulantes no pueden llegar.²

En condiciones normales, el antígeno se elimina rápidamente sin que se ocasione lesión tisular importante, pero en algunos casos cuando el antígeno no puede ser eliminado fácilmente, la reacción retardada mantenida durante un tiempo prolongado puede resultar en destrucción a los tejidos cuando la respuesta inflamatoria intensa se convierte en una reacción granulomatosa visible. Las reacciones de hipersensibilidad tipo IV pueden producir fibrosis debido a la secreción de citocinas y factores de crecimiento de los macrófagos.^{3,2}

La reacción granulomatosa ocurre cuando la activación continua de los macrófagos los induce para que se adhieran con firmeza entre sí y asuman una forma epiteloide y en algunos casos se fusionen para formar células gigantes multinucleadas.²

Las células gigantes desplazan las células tisulares normales, forman nódulos palpables y liberan altas cantidades de enzimas líticas que



continuarán con la destrucción en el tejido circundante. Esta lesión puede llegar a lesionar los vasos sanguíneos y causar necrosis tisular extensa.²

Citocinas producidas por Th1 se encargan de atraer y activar macrófagos hacia el sitio de la infección:²

- **IL-3 y GM-CSF** (Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos y Monocitos) inducen hematopoyesis localizada de monocitos y granulocitos.
- **IFN- γ y TNF- β** (junto con TNF- α e IL-1 derivado de macrófagos) actúan sobre las células endoteliales vecinas y promueven diversos cambios que facilitan la extravasación de monocitos y otras células inflamatorias.

En adición a esto, los neutrófilos y los monocitos circulantes se fijan a las moléculas de adherencia desplegadas sobre las células endoteliales vasculares y se extravasan hacia los espacios tisulares. Los neutrófilos aparecen pronto durante la reacción, alcanzando su número máximo en unas 6 horas y luego disminuyen. La infiltración de monocito se lleva a cabo de 24 a 48 horas después de la exposición al antígeno.²

Las quimiocinas como el factor Quimiotáctico y atrayente de monocitos (MCAF) hace que ingresen más monocitos en el área para que se conviertan en macrófagos.²

El factor inhibidor de la migración (IF) tiene un efecto sobre los macrófagos para que su acumulación no se extienda más allá del sitio de la reacción.²

Conforme se van activando los macrófagos en el lugar, son activados por citocinas producidas por Th1 como IFN- γ y TNF- β , lo cual causa que los macrófagos sean más eficaces como células presentadoras de antígeno una vez que han sido activados.²

La lesión tisular es resultado de los productos de los macrófagos activados, tales como enzimas hidrolíticas, intermediarios reactivos del oxígeno, óxido nítrico y citocinas proinflamatorias.³

Esta característica desemboca en una reacción en cadena en la cual los mismos macrófagos mediarán con eficiencia la activación de más células T, que a su vez secretarán más citocinas y activarán aún más macrófagos, lo



cual le confiere a la reacción su capacidad de mantenerse por tiempos prolongados y provocar destrucción tisular extensa.²

3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

3.1 Manifestaciones sistémicas

3.1.1 Prueba de tuberculina.

Se puede realizar una prueba cutánea para identificar una reacción de hipersensibilidad tipo IV mediante la inyección intradérmica de un antígeno, como por ejemplo *M. tuberculosis*, la sustancia inyectada es un PPD, un derivado proteínico de la pared celular del microorganismo, si después de 48 a 72 horas aparece una lesión roja, firme y un poco tumefacta en el área donde se realizó la inyección, esto nos indica que existe una filtración de células en el sitio, formada en un 80 a 90% de macrófagos. Esta reacción cutánea positiva indica que se cuenta con una población de células Th1 sensibilizadas específicas para dicho antígeno.²

Un ejemplo de la acción de la reacción de hipersensibilidad tipo IV es aquella que ocurre con *Mycobacterium tuberculosis*: la inmunidad a ésta bacteria intracelular comprende una reacción en la que los macrófagos activados rodean el microorganismo en el pulmón y lo retienen dentro de una lesión granulomatosa a la que se denomina tubérculo.²

Sin embargo, los macrófagos que conforman los tubérculos continúan liberando una gran cantidad de enzimas líticas, que conducirán a la lesión del tejido pulmonar.²

Las personas con inmunidad a *M. tuberculosis* ya sea porque tienen o tuvieron tuberculosis o han sido vacunados con la cepa BCG son quienes tendrán una respuesta positiva. Los linfocitos Th1 reconocen péptidos derivados de la proteína del microorganismo, para posteriormente ser presentados por macrófagos y células dendríticas en la vecindad del sitio de inyección e inicialmente estimulan linfocitos T de memoria específicos para tuberculina.¹ Imagen 4.

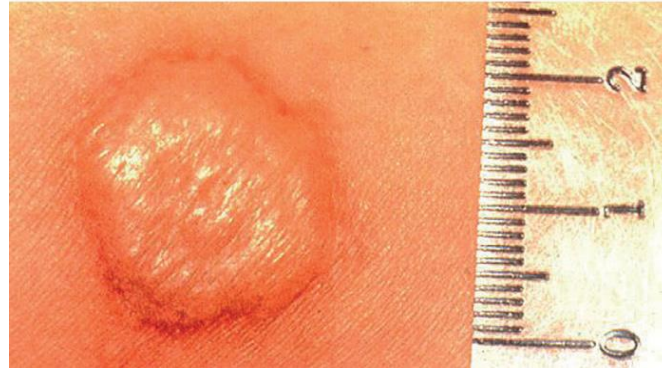


Imagen 4. Prueba de tuberculina.⁶⁷

3.1.2 Antígenos ambientales:

Existen varios antígenos ambientales que pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad tipo IV.²

SÍNDROME	ANTÍGENO	CONSECUENCIA
Hipersensibilidad de tipo tardío.	Proteínas: Veneno de insectos. Proteínas micobacterianas (tuberculina, lepromina)	Tumefacción cutánea local: eritema, induración, infiltrado celular, dermatitis.
Hipersensibilidad por contacto	Haptenos: Pentadecacatecol (hiedra venenosa), DNFB Iones metálicos pequeños: Níquel, Cromato.	Reacción epidérmica local: Eritema, infiltrado celular, vesículas, absceso intraepidérmico.
Enfermedad celiaca	Gliadina	Atrofia vellosa del intestino delgado, Malabsorción

3.1.3 Dermatitis por contacto

Muchas dermatitis por contacto son mediadas por células Th1, entre ellas se encuentran formaldehído, trinitrofenol, níquel, trementina, entre otros agentes activos.²



La característica de estas sustancias es que al ser moléculas pequeñas pueden formar complejos con proteínas de la piel, y luego se procesan y presentan al MHC, lo que deriva en activación de células Th1 sensibilizadas.²

Una exposición posterior desencadenará la activación de células Th1 e induce la producción de citocinas. Después de 48 a 72 horas las citocinas habrán producido la reacción en cadena.²

La planta de la hiedra venenosa americana *Toxicodendron radicans* y la hiedra venenosa del Pacífico *T. diversilobium* son causantes de reacciones de hipersensibilidad retardadas en donde intervienen tanto linfocitos T CD4 como CD8. La reacción es causada por pentadecacatecol, una molécula lipóide pequeña que se encuentra en las hojas y raíces de la planta.¹

El pentadecacatecol penetra las capas externas de la piel y con mucha facilidad forma enlaces covalentes con proteínas extracelulares y proteínas de la superficie de células cutáneas. Es en esta zona donde macrófagos cutáneos y células de Langerhans degradan las proteínas químicamente modificadas y generan péptidos antigénicos que serán presentados a los linfocitos Th1 por moléculas HLA clase II.¹

Cuando el pentadecacatecol penetra la piel también cruza las membranas plasmáticas de las células y modifica químicamente proteínas intracelulares. Estas proteínas son procesadas y dan como resultado la presentación de péptidos químicamente modificados por moléculas HLA clase I a linfocitos T CD8.¹

Una vez que se ha establecido la respuesta inmunológica, aparecen las lesiones cutáneas exudativas, elevadas y rojas ocasionadas por la infiltración masiva de los sitios de contacto por células sanguíneas, combinado con la destrucción localizada de células cutáneas.¹

Puede pasar mucho tiempo sin aparición de los síntomas, por lo tanto, es posible que la persona que ha estado en contacto con la planta transfiera pentadecacatecol del sitio de contacto hacia otras partes del cuerpo, lo cual exacerba la reacción.^{1 68}

3.1.4 Enfermedad celiaca.

La enfermedad celiaca (EC) es una de las enfermedades crónicas más comunes que afectan a la humanidad. Se ha identificado en todo el mundo a

excepción de África subsahariana y Asia del Este. La prevalencia de la EC se informa normalmente en alrededor de 1% en la población general, pero hay datos emergentes que sugieren que en realidad puede estar aumentada en algunos países desarrollados. Las manifestaciones clínicas de EC son muy variables e incluyen características tanto gastrointestinales como no gastrointestinales. También hay personas que no presentan ningún síntoma pero que tienen serología positiva EC y cambios histológicos característicos en biopsia del intestino delgado.⁴⁴

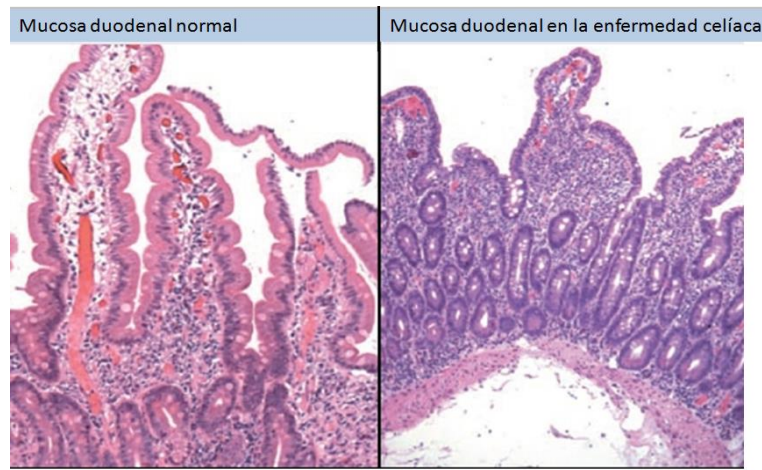


Imagen 5. Cambios histológicos en la mucosa duodenal durante la enfermedad celiaca.⁶⁵

Se define como una enfermedad autoinmunitaria inflamatoria de la mucosa intestinal causada por una respuesta inmunitaria a las proteínas del gluten de trigo, o las proteínas afines de cebada y centeno, que están presentes en nuestra alimentación diaria.^{1 45}

Los linfocitos T CD4 reaccionan a péptidos derivados del gluten en los tejidos linfáticos asociados al intestino y activan macrófagos tisulares que secretan citocinas proinflamatorias, dando como resultado inflamación del intestino delgado.¹

Si la ingestión de gluten persiste, la inflamación se hace crónica y causa atrofia de las vellosidades intestinales, malabsorción de nutrientes y diarrea.¹

La atrofia de las vellosidades puede llevar a la mala absorción de una gran variedad de macro y micronutrientes como el hierro, calcio, ácido fólico y las vitaminas solubles en grasa. La enfermedad celiaca se pensaba que era un



trastorno de malabsorción rara de la infancia y la niñez. Sin embargo, ahora se considera que es un trastorno crónico, multisistémico común que puede presentarse a cualquier edad, cuando el gluten está presente en la dieta.⁴⁵

Los síntomas típicos son dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso. Sin embargo, muchas personas presentan síntomas no gastrointestinales (atípicos), incluyendo anemia, debilidad extrema, baja estatura, osteoporosis, irregularidades menstruales e infertilidad. Otros síntomas en los niños incluyen retraso en el crecimiento y la pubertad, vómitos y defectos en el esmalte dental.⁴⁵

La dermatitis herpetiforme es "la enfermedad celiaca de la piel." Se presenta como una enfermedad crónica, prurito y sarpullido con ampollas que responde mal a las terapias convencionales.⁴⁵

Sí estas personas permanecen en una dieta regular, la mayoría de ellos eventualmente llegan a desarrollar los cambios en la mucosa que se encuentran en la CD con el tiempo.⁴⁴

También se le conoce con el nombre de enteropatía sensible al gluten.¹

3.1.5 Hipersensibilidad a fármacos

La reacción de hipersensibilidad tipo IV relacionada con drogas ha resultado ser más compleja de lo que se describe inicialmente. En particular, debido al hecho que intervienen muchos más mecanismos inmunológicos de los que originalmente se pensaron. Actualmente, estos mecanismos inmunes pueden estar relacionados con las distintas funciones de las células T reactivas a drogas. Estos hallazgos parecen ser posibles debido a que las células T pueden producir diferentes formas de inflamación. Como consecuencia, las reacciones de tipo IV también pueden ser clasificados de acuerdo a los patrones de citocinas que producen y a la activación preferencial de diferentes inmunocitos.³⁹

Teniendo en cuenta la heterogeneidad de las funciones y el fenotipo de las células T las reacciones tipo IV mediadas por células T, se subclasifican en reacciones que van de IVa a IVd: ³⁹

IVa: corresponden a reacciones inmunes de tipo Th1: las células Th1 activan los macrófagos a través de la secreción de IFN- γ , dirigen la producción de anticuerpos de fijación del complemento y actúan como co-estimuladores



para respuestas pro-inflamatorias y de células T CD8. Una correlación *in vivo* sería, por un lado, la activación de monocitos, por ejemplo, en las pruebas cutáneas a tuberculina. Por otro lado, las células Th1 son conocidas por activar células CD8.³⁹

IVb: corresponde a la respuesta inmunológica tipo Th2. Las células Th2 secretan IL-4, IL-13 e IL-5, citocinas que promueven la producción de células B de IgE e IgG4, desactivación de macrófagos y respuestas de mastocitos y eosinófilos. La alta producción de IL-5 conduce a una inflamación eosinofílica, que es la inflamación característica en muchas reacciones de hipersensibilidad a fármacos.³⁹

Su correlación *in vivo* podría ser un exantema maculopapular rico en eosinófilos, así como las infestaciones por nematodos o inflamación bronquial y nasal (asma y rinitis, respectivamente).³⁹

IVc: en estas reacciones las células T son capaces de actuar como células efectoras. Emigran hacia el tejido donde producen destrucción de células, tales como hepatocitos o queratinocitos. Tales reacciones se producen en la mayoría de las reacciones tipo IV inducidas por fármacos, casi siempre en conjunto con otras reacciones de tipo IV que involucran reclutamiento y activación de monocitos, eosinófilos o células polimorfonucleares.³⁹

Por lo tanto las células T citotóxicas juegan un papel importante en enfermedades de la piel bullosas o maculopapulares, así como en inflamaciones neutrofílicas y dermatitis de contacto. Reacciones tipo IVc parecen ser predominantes en reacciones de la piel como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (RTE), donde las células T CD8 + activadas matan a los queratinocitos.³⁹

IVd: células T impulsadas por un antígeno pueden coordinar inflamación neutrofílica. Ejemplos típicos serían la inflamación neutrofílica estéril de la piel, en particular pustulosis exantemática aguda generalizada. En esta enfermedad CXCL8 y GM-CSF producen que las células T recluten leucocitos neutrófilos y evitan su apoptosis a través de la liberación de GM-CSF.³⁹

Las células T convencionales reconocen péptidos presentados en moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de las células presentadoras de antígeno (APC). Sin embargo, aún existe duda sobre cómo los compuestos sintéticos moleculares pequeños como los medicamentos son reconocidos



por las células T y cómo son capaces de provocar una respuesta inmunitaria generalizada.³⁹

Con el fin de iniciar una respuesta inmune, el antígeno/medicamento debe, por una parte, estimular la inmunidad innata y, por otro lado, formar determinantes antigénicos para los receptores inmunes específicos (receptores de células B y células T (TCR) para el antígeno). La capacidad de activar la inmunidad innata y por lo tanto iniciar una respuesta inmune se llama **inmunogenicidad**, la cual provee **antigenicidad**, que es la disposición de determinantes antigénicos para los receptores inmunes específicos. Un antígeno completo requiere ambas.³⁹

Si bien, la presentación de antígenos proteínicos a las células T ha sido completamente aclarada, el mecanismo por el cual un antígeno químico o fármaco se presenta aún está sujeta a debate.³⁹

Existen tres vías para la estimulación química de células T:

1. **Haptenos:**

Un dogma en inmunología estipula que las pequeñas moléculas (<1000D) no son antigénicos *per se* y por lo tanto los medicamentos no serían inmunogénicos. Sin embargo, la activación de células T por pequeñas moléculas pueden ser explicados por el concepto de hapteno; lo cual implica que una pequeña molécula antigénica puede volverse antigénica cuando se une a una proteína de alto peso molecular. Los haptenos son pequeñas moléculas químicamente reactivas que son capaces de generar una unión estable y covalente a proteínas y péptidos más grandes, lo cual crea una molécula modificada.³⁹

El tipo, ubicación y abundancia de las moléculas modificadas tienen una gran influencia en el tipo de la respuesta inmune que surja. Esto puede conducir a una gran heterogeneidad de las respuestas inmunes y cuadros clínicos, basado en la formación de anticuerpos (IgG, IgE) dirigidos a las proteínas solubles o unidas a células.³⁹

La dermatitis de contacto alérgica representa un ejemplo de una reacción tipo IV cuyo mecanismo sigue el concepto de haptización. La piel, como la barrera externa del sistema de defensa del cuerpo, es el primer órgano que se encuentra con factores químicos y físicos del medio ambiente. En algunos casos entidades químicas pueden actuar específicamente como alérgenos



de la piel que resulta en una reacción inflamatoria mediada por células T en el sitio de contacto en ciertos individuos hipersensibles, que provoca eritema de la piel y edema.³⁹

Los alérgenos de contacto son antígenos incompletos que deben unirse a las proteínas celulares y del suero para formar complejos estables hapteno-proteína. La capacidad de estos complejos para inducir la sensibilización se basa en la activación de la inmunidad innata.³⁹

La interacción de células dendríticas con el antígeno promueve la maduración y la migración a los ganglios linfáticos, donde las células maduras presentan el antígeno procesado como péptido anclado al MHC clase I y II a las células T CD4 y CD8 vírgenes. Esto resulta en la generación y proliferación de células T de memoria circulantes con la memoria adquirida para ese antígeno. La re-exposición de los individuos sensibles al mismo antígeno conducirá a una proliferación de las células T de memoria, resultando en una reacción alérgica de dermatitis por contacto dentro de 24 a 72 h después de la exposición.³⁹

2. Pro-haptenos

Existen muchos medicamentos que no son reactivos químicamente pero aún así son capaces de provocar efectos secundarios autoinmunes. La hipótesis del pro-hapteno trata de conciliar este fenómeno con la hipótesis del hapteno al afirmar que una droga químicamente inerte puede llegar a ser reactiva después de su metabolismo. El sulfametoxazol (SMX) es el prototipo de un pro-hapteno. No es químicamente reactivo en sí mismo pero gana reactividad y por lo tanto antigenicidad por el metabolismo intracelular. El citocromo P450 dependiente de metabolismo (CYP2C9) en el hígado conduce a sulfametoxazol-hidroxilamina (SMX-NHOH) que se puede encontrar en la orina y que es fácilmente convertido a sulfametoxazol-nitroso por oxidación; éste último es muy reactivo químicamente y fácilmente se une a proteínas intracelulares creando determinantes neoantigénicos.³⁹

Dado que muchas proteínas diferentes podrían modificarse, el cuadro clínico resultante podría ser tan variable como con haptenos reales y el sulfametozasol es de hecho conocido por causar muchos tipos diferentes de enfermedades que afectan a varios órganos (exantemas, anafilaxia, SJS, hepatitis, etc).³⁹



Por otro lado, la conversión de un pro-hapteno en un hapteno reactivo puede producirse exclusivamente en el hígado o el riñón y por tanto, pueden causar una hepatitis o nefritis intersticial.³⁹

3. Interacciones farmacológicas”P-I “

Una tercera posibilidad, es el concepto de “pi” (Pharmacological Interactions) que nos dice que las interacciones farmacológicas con receptores inmunológicos, representa una vía de presentación de antígeno no convencional que contradice la idea original de que la capacidad de estimular inmunidad en la mayoría de los productos químicos y medicamentos podría predecirse por su reactividad a proteínas.³⁹

De acuerdo al concepto de hapteno y pro-hapteno, los medicamentos y otras sustancias que no son químicamente activas y por lo tanto incapaces de acoplarse a un transportador macromolecular, lo que significaría que no son antígenos y no pueden inducir reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, esta hipótesis ha sido cuestionada por evidencia clínica e inmunológica que no puede ser explicada por los modelos de hapteno o pro-hapteno.³⁹

3.1.5.1 Alergia a betalactámicos

La piel es normalmente el órgano diana en reacciones de hipersensibilidad causada por betalactámicos. Los síntomas de la reacción retardada mediada por células T aparecen de 24 a 48 horas, aunque pueden llegar a aparecer en 1 hora, alcanzando su expresión máxima en poco tiempo.⁴⁶

Las manifestaciones más comunes en la piel es el exantema máculo papular y la urticaria, pero pueden aparecer síntomas más graves como pustulosis exantemática generalizada, síndrome de hipersensibilidad a fármacos con eosinofilia, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrolisis epidérmica tóxica.⁴⁶

La razón por la cual los betalactámicos que ingresan al cuerpo por vía oral o parenteral y producen manifestaciones principalmente en la piel no ha sido completamente entendida.⁴⁶

A pesar de que se le ha visto siempre a la piel como una barrera de protección, en años recientes se ha demostrado que juega un papel como órgano inmunológico, ya que en ella encontramos mastocitos, macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans y queratinocitos; éstas células pueden producir citocinas proinflamatorias. Estas citocinas inducen el

reclutamiento de células de la circulación periférica como células presentadoras de antígenos, estas pueden ser monocitos y macrófagos, células de Langerhans y células dendríticas.⁴⁶



Imagen 6. Reacción alérgica exantemática a betalactámicos.⁵⁷

Los betalactámicos son Haptenos que no pueden ser reconocidos por el sistema inmunológico por lo que se unen espontáneamente a proteínas exógenas o endógenas para poder ser procesadas y reconocidas. La unión con residuos de lisina provoca que se abra el anillo betalactámico y sea el primer determinante antigénico en ser identificado; el cual se utiliza para pruebas diagnósticas de alergia a betalactámicos.⁴⁶

3.1.6 Neumonitis por hipersensibilidad

En la neumonitis por hipersensibilidad, también conocida como pulmón de granjero, no existe un consenso respecto a la etiología, ya que aunque durante algún tiempo se clasificó dentro de la Hipersensibilidad tipo III mediada por inmunocomplejos, actualmente se piensa que pueda estar más relacionada con la Hipersensibilidad tipo IV.

La neumonitis por hipersensibilidad (HP) causa lesiones inflamatorias y granulomas en los bronquiolos y los alvéolos de los pulmones y está asociada a reacciones de Hipersensibilidad. Es el resultado de repetidas aspiraciones de varios agentes causales, y es también comúnmente llamada Alveolitis alérgica extrínseca. Clínicamente, la neumonitis induce síntomas como tos y disnea, y se manifiesta en subtipos: aguda, subaguda o crónica. En el tipo agudo o subagudo, evitando al agente causal generalmente mejora la condición, pero la exposición crónica y repetida puede desencadenar en



Fibrosis Pulmonar Irreversible. Los causantes más comunes son aquellos que pueden ser aspirados, incluyendo hongos, bacterias, proteínas procedentes de animales o plantas, productos químicos orgánicos inorgánicos, y partículas de metal.⁴⁷

Debido a que la respuesta inflamatoria resultante no sólo involucra a los alvéolos, pero los bronquiolos terminales y el intersticio, el término Neumonitis Pulmonar es correcto.⁴⁷

El técnico dental, cuyo se encuentra en contacto con muchas sustancias, como aleaciones de metales, resinas, cerámicas, yeso, y acrilato, y su trabajo incluye la fundición, molienda y abrasión de estos materiales. Ellos están constantemente en riesgo de exposición a la sílice, amianto, metil metacrilato (MMA), y los residuos de aleaciones de metales, tales como cromo, cobalto, molibdeno, níquel, y berilio.⁴⁸

Existe reporte de casos sobre la enfermedad pulmonar ocupacional en técnicos dentales que estuvieron expuestos a estos materiales. Sin embargo, estas enfermedades pulmonares generalmente no muestran síntomas en particular, por lo que se dificulta el diagnóstico.⁴⁸

En algunos casos, los pacientes no presentan hallazgos radiológicos típicos, pero la evaluación patológica de la biopsia de pulmón puede llevar a la sospecha de neumonitis. Bajo el microscopio, la muestra puede contener cambios fibróticos en el pulmón, células gigantes multinucleadas y partículas en los macrófagos.⁴⁸

Los síntomas clínicos y los hallazgos radiológicos disminuyen después que se elimina la exposición al alergeno en el lugar de trabajo.⁴⁸

3.1.7 Hipersensibilidad a metales

La Hipersensibilidad a metal es un trastorno inmunológico común. El Sistema inmunológico desarrolla ataques alérgicos a los iones metálicos que entran en contacto con la piel, inhalación pulmonar e implantes fabricados con metal. Las consecuencias pueden ir desde simples molestias a enfermedades sistémicas potencialmente mortales. Las reacciones alérgicas al níquel (Ni) y el berilio (Be) son las hipersensibilidades mas estudiadas. La dermatitis por contacto causada por Níquel se manifiesta en un 10% de la población, mientras que los compuestos con Berilio causan enfermedad crónica. Las células T juegan un papel crucial en estas reacciones de



hipersensibilidad. Los iones metálicos funcionan como haptenos y se unen a la superficie del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y complejos peptídicos.⁴⁹

La dermatitis de contacto alérgica inducida por metales se expresa en una amplia gama de reacciones cutáneas tras la exposición cutánea y sistémica. Aparte de la importancia conocida de Ni en el desarrollo de la dermatitis de contacto, otros metales tales como aluminio, Be, cromo, cobalto, cobre, oro (Au), iridio, mercurio, paladio, platino, rodio y titanio representan causas emergentes de hipersensibilidad de la piel.⁴⁹

Las reacciones alérgicas a los metales están en aumento, afectando a alrededor del 10-15% de la población humana. Níquel representa el alérgeno más común. En 2008, Ni fue nombrado como "alérgeno del Año" por la Sociedad Americana de Dermatitis de contacto, debido a su aumento como causa de dermatitis de contacto América del Norte, sobre todo entre los niños.⁴⁹

La dermatitis de contacto inducida por Ni es una inflamación de la piel que resulta en inflamación, enrojecimiento y urticaria en la piel en contacto directo con un alérgeno. En la mayoría de los casos, la erupción resultante sólo se produce en el sitio de contacto, aunque se puede encontrar en otras partes del cuerpo también.⁴⁹

La hipersensibilidad a Ni se adquiere a través de la exposición de la piel directa y prolongadamente ya sea al metal o sales de Ni.⁴⁹

Aparatos de ortodoncia, aleaciones de metales de uso dental y artroplastias de rodilla son también fuentes comunes de Ni y otras manifestaciones de hipersensibilidad al metal. Las células T CD4 + y CD8 + son las principales células efectoras.⁴⁹

3.2 Manifestaciones en cavidad oral.

3.2.1 Enfermedad celiaca.

La enfermedad celiaca puede aparecer a cualquier edad en la que los alimentos sólidos se introducen en la dieta; Sin embargo, si aparece en los niños, mientras que los dientes permanentes están desarrollándose, es decir, antes de los 7 años de edad, se pueden producir anomalías en la estructura del esmalte dental. Estos defectos son más frecuentes en la dentición permanente y tienden a aparecer de forma simétrica y cronológicamente en



los 4 cuadrantes, con mayor incidencia de defectos en los incisivos superiores e inferiores y los molares.⁴⁵

Puede ocurrir tanto hipoplasias como hipomineralización del esmalte. Es común observar una banda de esmalte hipoplásico, a menudo con cúspides intactas. Puede ocurrir un hiato en la formación del esmalte y la dentina en una etapa de desarrollo correspondiente a la aparición de los síntomas gastrointestinales. Los defectos en el esmalte dental son comunes en los niños que presentan síntomas de la enfermedad celiaca antes de los 7 años de edad. Estos defectos no se ven con tanta frecuencia en adultos con enfermedad celiaca, ya que pueden haber desarrollado los síntomas a una edad tardía o haber tenido dientes anormales gravemente afectados extraídos.⁴⁵

La prevalencia general de defectos en el esmalte dental sistémicos en pacientes con enfermedad celiaca con dentición mixta o permanente oscila del 9,5% al 95,9% (media 51,1%); en pacientes con dientes primarios, la prevalencia es del 5,8% al 13,3% (media 9,6%). Esta diferencia puede explicarse por el hecho de que las coronas de los dientes permanentes se desarrollan entre los primeros meses de vida y el séptimo año (es decir, después de la introducción del gluten en la dieta), mientras que el desarrollo de los dientes deciduos se produce principalmente en el útero. La participación de los dientes deciduos en algunos casos apoya la hipótesis de que los factores inmunológicos y genéticos son más importantes en la etiología de los defectos que las deficiencias nutricionales. Defectos en el esmalte dental se encuentran también en familiares de primer grado sanos de pacientes con enfermedad celiaca, sugiriendo una base inmunogenética para la enfermedad.⁴⁵

Pueden encontrarse también aftas recurrentes, las cuales pueden proporcionar otra pista sobre la posible presencia de la enfermedad. En un amplio estudio de una población canadiense con enfermedad celiaca comprobada por biopsia, 16% de los niños (<16 años) y 26% de los adultos reportaron tener úlceras orales recurrentes, la causa exacta de las aftas en la enfermedad celiaca es desconocida; sin embargo, puede estar relacionada con la deficiencia de hematina con bajo nivel de hierro en suero, ácido fólico y vitamina B12 debido a la mala absorción en pacientes con enfermedad celiaca no tratada.⁴⁵

	Grado I: defectos del esmalte con opacidades blancas y márgenes bien definidos.
	Grado II: superficie de esmalte rugosa, con parches opacos simétricos y despigmentación
	Grado III: surcos horizontales y decoloración lineal
	Ulceras aftosas en la mucosa bucal

Imagen 7. Manifestaciones de enfermedad celiaca en cavidad oral.⁴⁵

Por último, no podemos olvidar que los defectos en el esmalte dental no son específicos de la enfermedad celiaca. Se pueden encontrar no sólo en otras formas de mala absorción, sino también en otras enfermedades como la fluorosis dental y la terapia con tetraciclina durante la formación del esmalte dental.⁵⁰

3.2.2 Dermatitis por contacto causada por materiales dentales

Los productos dentales son ampliamente utilizados por los pacientes, dentistas y técnicos dentales. Pueden causar problemas tanto para los

pacientes sometidos a tratamiento dental como para el personal dental a causa de la exposición ocupacional. La mucosa oral, incluyendo los labios, está constantemente expuesta a un gran número de sustancias potencialmente irritantes y sensibilizantes.⁵¹

En las alergias de contacto las manifestaciones clínicas de la alergia de contacto a materiales dentales no son uniformes, los pacientes pueden presentar quejas subjetivas que afectan a la mucosa oral, como sensación de ardor y dolor y también manifestaciones más objetivas tales como estomatitis, queilitis, y reacciones liquenoides localizadas en las mucosas bucales, lengua y labios. La eliminación de estos agentes ofensivos y sustitución por el material no alérgico puede tener un efecto beneficioso para el paciente. La prueba del parche se puede utilizar para detectar las alergias de contacto a estos materiales dentales.⁵¹



Reacción liquenoide

Imagen 8. Reacción liquenoide como respuesta a dermatitis de contacto en cavidad oral.⁵¹

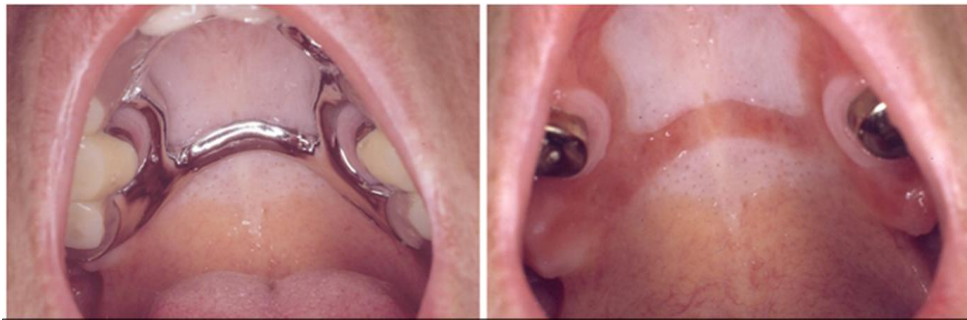
En un estudio realizado por Khamaysi *et al.* en pacientes con síntomas orales, que habían sido sometidos a tratamiento dental, los alérgenos comunes detectados incluyen tiosulfato de oro y sodio (14,0%), sulfato de níquel (13,2%), mercurio (9,9%), cloruro de paladio (7,4%), cloruro de cobalto (5,0%), y metacrilato de 2-hidroxietilo.⁵¹

Las reacciones alérgicas a un activador de etileno-amina utilizado en varios materiales poliméricos, incluyendo materiales de impresión y materiales de coronas provisionales, es uno de los dos efectos adversos más comúnmente asociados a los materiales dentales. Aproximadamente una de cada cuatro reacciones a los materiales utilizados en los tratamientos dentales están

relacionadas a los metales, especialmente el cromo, cobalto, níquel y aleaciones de oro utilizadas para restauraciones de metal-cerámica. La gingivitis y estomatitis fueron los síntomas clínicos más comunes, pero las reacciones a distancia ocurrieron en casi 25% de los pacientes. Sin embargo las manifestaciones relacionadas a prótesis removibles son más raras.⁵¹

Materiales a base de resina que comprende metil-metacrilato líquido (MMA) y monómeros poli-metil-metacrilato (PMMA) en polvo son los polímeros más utilizados en las prótesis dentales. MMA puede dar lugar a reacciones tóxicas y respuestas alérgicas en individuos previamente sensibilizados, especialmente si su curado no se ha completado.⁵¹

El monómero acrílico por lo general contiene un inhibidor o estabilizador, tal como la hidroquinona, y un polímero activador tal como peróxido de benzoilo o dimetil-p-toluidina (o una amina terciaria). Cuando el monómero y el polímero se mezclan, el peróxido de benzoilo inicia la reacción, y se produce un polímero duro, sólido, de alto peso molecular. En el curado por calor, la reacción es esencialmente completa, pero después del curado en frío, es probable que cantidades muy pequeñas de monómero residual se quedarán sin polimerizar. Este monómero residual es capaz de inducir estomatitis y queilitis angular en individuos sensibilizados. Kaaber *et al.* han publicado 12 casos de reacciones alérgicas a los materiales acrílicos dentales resultantes de síndrome de ardor en la boca y estomatitis. Los síntomas de los pacientes sensibilizados a los acrilatos dentales incluyen reacciones liquenoides, estomatitis, ardor en la boca, eccema perioral y urticaria. El mecanismo detrás de esas reacciones no es todavía claro.⁵¹



Estomatitis asociada a prótesis removible

Imagen 9. Estomatitis causada por dermatitis de contacto asociada al uso de prótesis removibles.⁵¹



Ciertos aditivos en el material de las dentaduras de acrílico también pueden ser sensibilizantes. Así, la hidroquinona, el inhibidor en el monómero, puede sensibilizar y puede causar queilitis y estomatitis. El inicio de los síntomas seguido al ajuste de las dentaduras de acrílico varía de una semana a cuatro años.⁵¹

El paladio está siendo reconocido como un alérgeno por lo general en combinación con sensibilidad al níquel. Se utiliza en aleaciones dentales y por lo tanto se puede esperar que cause estomatitis ocasionalmente. Las manifestaciones son lesiones liquenoides orales.⁵¹

La sensibilidad alérgica al cobre es rara, pero puede producir lesiones orales de liquen plano.⁵¹

La alergia a los materiales dentales se ha implicado como un factor causal en reacciones cutáneas, así como liquen plano oral, síndrome de boca ardiente, aftas y estomatitis. Existe una mejoría clínica de los síntomas con la eliminación de las restauraciones.⁵¹

Aunque al mercurio se le ha estudiado con mayor frecuencia y ha tenido reportes como alérgeno, las enfermedades de la mucosa oral se han reportado en asociación con alergias a una variedad de metales incluyendo cobre, cromato, níquel, paladio y oro.⁵¹

Las alergias en los profesionales de odontología tienen mayor frecuencia que las alergias de la mucosa en pacientes dentales debido a que la alergia en mucosa se desarrolla con menos frecuencia que por vía cutánea. Esto es porque se postula que la acción de la saliva y el aumento de la absorción de haptenos reducen la cantidad de contacto entre el alérgeno y las células presentadoras de antígeno de la mucosa.⁵¹

3.3 Diagnóstico

Es importante comprender que no hay ninguna prueba que tenga 100% de efectividad para el diagnóstico de reacciones de Tipo IV. El diagnóstico clínico correcto se basa normalmente en el cuadro clínico combinado con pruebas de laboratorio y de histopatología. Además, en vista del hecho de que muchos de estos síndromes se asocian con una alta morbilidad y que pueden empeorar con una nueva exposición, a menudo es una buena decisión alertar a los pacientes sobre el medicamento de que se trate y sobre otros medicamentos para los que podría existir reactividad cruzada basada



en su estructura química. El diagnóstico *in vivo* y/o pruebas *ex vivo* puede sin embargo ofrecer información auxiliar, en particular sobre la propensión a reaccionar a las sustancias.⁵²

Prueba *in vivo*

Parche y Prueba cutánea intradérmica.

La prueba del parche ha sido tradicionalmente el procedimiento de diagnóstico de elección para las reacciones de hipersensibilidad retardada, incluyendo dermatitis de contacto a sustancias no farmacológicas, tales como metales, látex y conservantes. El procedimiento de la prueba del parche implica la preparación de la droga en el vehículo apropiado (normalmente vaselina) a la mayor concentración no irritante y dejando el parche fijado a la piel generalmente durante un mínimo de 48 horas. Las lecturas se realizan a continuación, en un mínimo de 48 y 96 horas y en algunos casos a los 7 días y se lee de acuerdo con una escala de clasificación estandarizada.⁵²

Las pruebas intradérmicas con lecturas retardadas también han sido utilizadas en el diagnóstico de hipersensibilidad retardada y en algunos estudios se ha demostrado una mayor sensibilidad que el parche. Este tipo de prueba es generalmente limitada a drogas por vía parenteral y las pruebas disponibles se llevan a cabo utilizando los mismos métodos que los utilizados para la prueba intradérmica de la piel para reacciones inmediatas excepto que no se utiliza la máxima concentración irritante y las lecturas se realizan a las 24 horas.⁵²

4. TRATAMIENTO

4.1 Enfermedad celiaca

La única terapia hasta ahora es una dieta libre de gluten, lo que normaliza las manifestaciones clínicas e histológicas y permite a los pacientes vivir una vida por lo demás normal.⁵³

Mientras que la adhesión estricta a una dieta libre de gluten induce una recuperación total en la mayoría de los pacientes, un pequeño porcentaje de los pacientes no logra recuperarse.⁵³



4.2 Dermatitis por contacto causada por materiales dentales

La eliminación del agente causal y la sustitución de material no alergénico puede traer alivio a los pacientes. Se necesita más investigación a largo plazo para evitar los alérgenos, así como el desarrollo de materiales alternativos que no produzcan alergias.⁵¹



CONCLUSIONES

Este trabajo es un compendio de las enfermedades provocadas por las reacciones de Hipersensibilidad, así como sus manifestaciones en la cavidad bucal y su tratamiento.

Nuestro Sistema Inmunológico es sumamente complejo y para asegurar nuestra protección, intervienen distintos mecanismos, que en cierto grado, se encuentran todos relacionados. Es por esto que cuando alguno de estos mecanismos falla, o presenta una actividad descontrolada, las consecuencias pueden ir desde manifestaciones leves, hasta padecimientos crónicos y peligrosos, e incluso la muerte.

Las reacciones de Hipersensibilidad no son la excepción; todos los mecanismos involucrados en ellas tienen una función fisiológica protectora, sin embargo, en algunos individuos, ocurre un proceso de sensibilización a antígenos inofensivos.

Esta sensibilidad tiene una base genética, por un lado, y por otro existen factores ambientales que nos vuelven más propensos, a que en un momento dado desarrollemos anticuerpos específicos contra una sustancia ajena al cuerpo, ya sean alimentos, sustancias de uso diario, plantas, medicamentos, etc.

Las reacciones de hipersensibilidad son un trastorno que puede tener diversas manifestaciones, dependiendo del tipo de reacción del que estemos hablando, y en ellas puede estar involucrado prácticamente cualquier órgano, por lo cual no es raro que encontremos manifestaciones en la cavidad oral.

Sin embargo, en muchas ocasiones en las que la reacción de Hipersensibilidad no ha sido originada en la boca, las manifestaciones bucales serán resultado, o se encontrarán asociadas a ciertas enfermedades, como por ejemplo, en el caso de la anemia hemolítica causada por autoanticuerpos, las manifestaciones en cavidad oral son aquellas de un cuadro típico de anemia.

En la práctica odontológica hay que estar siempre muy atentos y realizar una Historia Clínica completa para poder identificar y prevenir eventos adversos en nuestros pacientes ya que muchos objetos y sustancias que utilizamos en el consultorio pueden ser una fuente de alérgenos.



Hay que saber identificar y tratar las reacciones de Hipersensibilidad, específicamente la tipo I que es la que con más frecuencia nos podemos encontrar, ya que cuando se presentan, es vital suministrar el tratamiento adecuado en el menor tiempo posible, evitando así mayores complicaciones.

Otra situación en la que debemos estar muy alertas, es el caso de las reacciones de Hipersensibilidad asociadas a medicamentos, principalmente betalactámicos, cuyo órgano diana generalmente es la piel. Su uso en odontología es relativamente común y es nuestra responsabilidad saber las afectaciones que pueden presentarse.

Hay que saber diferenciar un verdadero episodio alérgico de las reacciones adversas propias de los medicamentos, ya que muchas veces nuestros pacientes refieren el término de “alergia” para cualquier manifestación fuera de lo común, por lo que lo más recomendable en estos casos es remitir a un especialista para que haga las pruebas correspondientes y descartar la alergia.

La finalidad de este trabajo fue realizar un repaso de la etiología y la fisiopatogenia de las reacciones de Hipersensibilidad; así como de las manifestaciones en cavidad oral más frecuentes y cuál es el tratamiento que debemos tener con cada una.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parham P. **El sistema inmune**. 3ª ed. México: Editorial El Manual Moderno, 2011. Pp 365-398
2. Goldsby R. Kindt T. Osborne B. Kuby J. **Inmunología**. 5a ed. México DF: Mc Graw-Hill Interamericana, 2004
3. Abbas A. Lichtman A. Pillai S. **Inmunología celular y molecular**. 6ª ed. Barcelona: Elsevier España, 2008
4. Roitt I. Delves P. **Inmunología fundamentos**. 10ª ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2003
5. Tan SY, Yamanuha J. **Charles Robert Richet (1850–1935): discoverer of anaphylaxis**. Singapore Med J 2010 51(3). 184-185
6. Huber B. **100 Jahre Allergie: Clemens von Pirquet – sein Allergiebegriff und das ihm zugrunde liegende** Wien Klin Wochenschr (2006) 118/19–20: 573–579
7. Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J, Sulkowski S, Rutkowski R. **Allergic diseases: the price of civilisational progress**. Postepy Dermatol Alergol. 2014 May; 31(2):77-83.
8. Grzanka A, Misiólek H, Filipowska A, Miśkiewicz-Orczyk K, Jarzab J. **Adverse effects of local anaesthetics - allergy, toxic reactions or hypersensitivity**. Anestezjol Intens Ter. 2010 Oct-Dec; 42(4):175-8.
9. Smuda C, Bryce PJ. **New developments in the use of histamine and histamine receptors**. Curr Allergy Asthma Rep. 2011 Apr;11(2):94-100.
10. Simons FE, Simons KJ. **Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress**. J Allergy Clinical Immunology. 2011 Dec;128(6):1139-1150.
11. Boden SR, Wesley Burks **Anaphylaxis: a history with emphasis on food allergy**. Almmunol Rev. 2011 Jul;242(1):247-57.



12. Becker DE. **Drug allergies and implications for dental practice.** Anesth Prog. 2013 Winter;60(4):188-97.
13. Kelava N, Lugović-Mihić L, Duvancić T, Romić R, Situm M. **Oral allergy syndrome--the need of a multidisciplinary approach.** Acta Clin Croat. 2014 Jun;53(2):210-9.
14. Ando K, Watanabe D, Tamada Y, Matsumoto Y. **Oral allergy syndrome with severe anaphylaxis induced by pistachio.** Int J Dermatol. 2011 May;50(5):632-3.
15. Alcoceba E, Gonzalez M, Gaig P, Figuerola E, Auguet T, Olona M. **Edema of the uvula: etiology, risk factors, diagnosis, and treatment.** J Investig Allergol Clin Immunol. 2010;20(1):80-3.
16. Jenerowicz D, Polańska A, Glińska O, Czarnecka-Operacz M, Schwartz RA. **Allergy to lidocaine injections: comparison of patient history with skin testing in five patients.** Postepy Dermatol Alergol. 2014 Jun;31(3):134-8.
17. Liippo J, Kousa P, Lammintausta K. **The relevance of chlorhexidine contact allergy.** Contact Dermatitis. 2011 Apr;64(4):229-34.
18. Pemberton MN, Gibson J. **Chlorhexidine and hypersensitivity reactions in dentistry.** Br Dent J. 2012 Dec;213(11):547-50.
19. Wittczak T, Dudek W, Walusiak-Skorupa J, Świerczyńska-Machura D, Pałczyński C. **Chlorhexidine--still an underestimated allergic hazard for health care professionals.** Occupational Medicine . 2013 Jun;63(4):301-5.
20. Vijayaraghavan V, Sabane AV, Tejas K. **Hypersensitivity to titanium: a less explored area of research.** J Indian Prosthodontics Society. 2012 Dec;12(4):201-7.
21. Ring J, Grosber M, Möhrenschrager M, Brockow K. **Anaphylaxis: acute treatment and management.** Chem Immunol Allergy. 2010;95:201-10.



21. Chaudhary RK, Das SS: **Autoimmune hemolytic anemia: From lab to bedside.** Asian J Transfusional Science. 2014 Jan;8(1):5-12.
22. Das SS, Zaman RU, Safi M **Incompatible blood transfusion: Challenging yet lifesaving in the management of acute severe autoimmune hemolytic anemia.** Asian J Transfusion Science. 2014 Jul;8(2):105-8.
23. Li M, Goldfinger D, Yuan S **Autoimmune hemolytic anemia in pediatric liver or combined liver and small bowel transplant patients: a case series and review of the literature.** Transfusion. 2012 Jan;52(1):48-54.
24. Macy E, Ngor E. **Recommendations for the management of beta-lactam intolerance.** Clin Rev Allergy Immunol. 2014 Aug;47(1):46-55.
25. Berséus O, Boman K, Nessen SC, Westerberg LA. **Risks of hemolysis due to anti-A and anti-B caused by the transfusion of blood or blood components containing ABO-incompatible plasma.** Transfusion. 2013 Jan;53 Suppl 1:114S-123S. doi: 10.1111/trf.12045.
26. Gilliss BM, Looney MR, Gropper MA. **Reducing noninfectious risks of blood transfusion.** Anesthesiology. 2011 Sep;115(3):635-49.
27. Shah TA, Mauriello CT, Hair PS, Sharp JA, Kumar PS, Lattanzio FA, Werner AL, Whitley PH, Maes LA, Cunnion KM, Krishna NK. **Complement inhibition significantly decreases red blood cell lysis in a rat model of acute intravascular hemolysis.** Transfusion. 2014 May 8
28. Wu YC, Wang YP, Chang JY, Cheng SJ, Chen HM, Sun AJ Formos **Oral manifestations and blood profile in patients with iron deficiency anemia.** Med Assoc. 2014 Feb;113(2):83-7.
29. Teeling JL, Carare RO, Glennie MJ, Perry VH. **Intracerebral immune complex formation induces inflammation in the brain that depends on Fc receptor interaction.** Acta Neuropathol. 2012 Oct;124(4):479-90.



30. Thurman JM. **Factor friction: protective and pathogenic roles for complement factors in immune complex glomerulonephritis.** *Kidney Int.* 2012 Nov;82(9):945-7.
31. Jin G, Matsushita T, Hamaguchi Y, Le Huu D, Ishii T, Hasegawa M, Obata K, Karasuyama H, Takehara K, Fujimoto M. **Basophils and mast cells play critical roles for leukocyte recruitment in IgE-mediated cutaneous reverse passive Arthus reaction.** *J Dermatology Sci.* 2012 Sep;67(3):181-9.
32. Hillgruber C, Steingraber AK, Pöppelmann B, Denis CV, Ware J, Vestweber D, Nieswandt B, Schneider SW, Goerge **Blocking von Willebrand factor for treatment of cutaneous inflammation.** *J Invest Dermatol.* 2014 Jan;134(1):77-86.
33. Baldo BA. **Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: Focus on hypersensitivity responses.** *Oncoimmunology.* 2013 Oct 1
34. Okuyan E, Cakar MA, Dinckal MH. **Guillain-barré syndrome after thrombolysis with streptokinase.** *Cardiol Res Pract.* 2010 Dec 26;2010
35. Sohail MA, Nasir J, Ikram U, Genese T. **Serum sickness-like reaction with clarithromycin.** *J Hosp Med.* 2011 Apr;6(4):231-2.
36. Jamilloux Y, Cypierre A, Doffoel-Hantz V, Fauchais AL. **Oral pigmentation is a specific feature of lupus erythematosus.** *Lupus.* 2014 Aug 18.
37. Chan AL, Louie S, Leslie KO, Juarez MM, Albertson TE. **Cutting edge issues in Goodpasture's disease.** *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011 Oct;41(2):151-62.
38. Dammacco F, Battaglia S, Gesualdo L, Racanelli V. **Goodpasture's disease: a report of ten cases and a review of the literature.** *Autoimmun Rev.* 2013 Sep;12(11):1101-8.



39. Adam J, Pichler WJ, Yerly D. **Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation.** *Br J Clin Pharmacol.* 2011 May;71(5):701-7.
40. Chazaud B. **Macrophages: supportive cells for tissue repair and regeneration.** *Immunobiology.* 2014 Mar;219(3):172-8.
41. Kumar S, Dwivedi PD, Das M, Tripathi A. **Macrophages in food allergy: an enigma.** *Molecular Immunology.* 2013 Dec;56(4):612-8.
42. Pittet MJ, Nahrendorf M, Swirski FK. **The journey from stem cell to macrophage.** *Ann N Y Acad Sci.* 2014 Jun;1319:1-18
43. Erkes DA, Selvan SR. **Hapten-induced contact hypersensitivity, autoimmune reactions, and tumor regression: plausibility of mediating antitumor immunity.** *J Immunol Res.* 2014.
44. Denham JM, Hill ID. **Celiac disease and autoimmunity: review and controversies.** *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013 Aug;13(4):347-53.
45. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. **Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists.** *J Can Dent Assoc.* 2011;77
46. Mayorga C, Sanz ML, Gamboa P, Garcia-Aviles MC, Fernandez J, Torres MJ. **In vitro methods for diagnosing nonimmediate hypersensitivity reactions to drugs.** *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(4):213-25; quiz precedeing 225.
47. Ohshimo S, Bonella F, Guzman J, Costabel U. **Hypersensitivity pneumonitis.** *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012 Nov;32(4):537-56
48. Yong-Hyun K, Yun Kyung C, Changhwan K, Eun suk N, Hyun-Jun K, Youngsu J. **A Case of Hypersensitivity Pneumonitis with Giant Cells in a Female Dental Technician.** *Annals of Occupational and Environmental Medicine* 2013, 25:19
49. Wang Y, Shaodong D. **Structural basis of metal hypersensitivity** *Immunol Res.* 2013 March ; 55(0): 83–90.



50. Trotta L, Biagi F, Bianchi PI, Marchese A, Vattiato C, Balduzzi D, Collesano V, Corazza GR. **Dental enamel defects in adult coeliac disease: prevalence and correlation with symptoms and age at diagnosis.** Eur J Intern Med. 2013 Dec;24(8):832-4.
51. Rai R, Dinakar D, Kurian SS, Bindoo YA. **Investigation of contact allergy to dental materials by patch testing.** Indian Dermatol Online J. 2014 Jul;5(3):282-6.
52. Rive CM, Bourke J, Phillips EJ. **Testing for drug hypersensitivity syndromes.** Clin Biochem Rev. 2013 Feb;34(1):15-38
53. Perez-Davidi M. **The relationship between celiac disease (CD) and dental problems.** Refuat Hapeh Vehashinayim. 2011 Oct;28(4):12-8, 37.
54. <http://positivemed.com/wp-content/uploads/2013/04/anaphylaxis-child.jpg>
55. <http://www.aafa.org/display.cfm?id=8&sub=104&cont=861>
56. <http://www.myvmc.com/diseases/hives-urticaria/>
57. http://www.visualphotos.com/image/1x6069859/rash_allergy_to_penicillin_80-year-old_manwww.iacdworld.org/skin/latex.htm
58. <http://www.immunopaedia.org.za/index.php?id=453>
59. <http://christel-anatomiapatologicageneral.blogspot.mx/p/reacciones-de-hipersensibilidad.html>
60. <http://medicalcontent.hubpages.com/hub/canker-sores-in-mouth>
61. Murphy K, Travers P, Walport M. **Inmunología de Janeway.** 7a ed. México: Editorial McGraw Hill Educación. 2009
62. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. **Harrison Principios de Medicina Interna.** 17a ed. México: Editorial Mc Graw Hill Interamericana Editores. 2009



63. Gaspar-López A, López-Rocha, Rodríguez Mireles K, Segura Méndez N, Del Rivero-Hernández L. **Prevalence of polinosis in patients with allergic asthma, rhinits and conjunctivitis in the South o Mexico City 2007-2013.** Rev Alerg Mex. 2014 61(3)

64. <http://hnnbiol.blogspot.mx/2008/11/tejido-sanguineo.html>

65. <http://blogs.nejm.org/now/index.php/ceeliac-disease/2012/12/21/>

66. http://www.visualphotos.com/image/1x6069859/rash_allergy_to_penicillin_80-year-old_man

67. http://zl.elsevier.es/es/revista/offarm-4/tuberculosis-abordaje-farmacoterapeutico-13112894-ambito_farmacoticofarmacoterapia-2007

68. Rojas W, Anaya JM, Aristizábal B, Cano LE, Gómez LM, Lopera D. **Inmunología de Rojas.** 15° ed. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas. 2010