



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MECANISMOS DE HIPERSENSIBILIDAD.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

SHEILA SUNEM RODRÍGUEZ MARTÍNEZ

TUTORA: Esp. LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL

MÉXICO, D.F.

2015



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.

Dedicado a mi madre quien ha hecho posible mi formación humana y profesional.

Gracias a:

Diana Sibaja, tu amistad y apoyo han sido fundamentales en mi vida y en mi carrera.

René Echavarría, por alentarme y por siempre estar dispuesto a ser mi conejillo de indias.

Doctora Lila, por su apoyo, guía y paciencia.

Familia Martínez Márquez, por estar siempre ahí y apoyarme incondicionalmente.

Eduardo Baños, por tu apoyo que ha hecho posible entre otras cosas, este trabajo.

Mis profesores, Por transmitirme sus conocimientos y formarme como la profesionalista que soy.

Dayana, Bertha, Wendy y Edgar por su amistad y apoyo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
PROPÓSITO	6
OBJETIVO	7
CAPÍTULO 1.- MECANISMOS DE HIPERSENSIBILIDAD.....	8
1.1.- REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO I.....	18
1.1.1.- <i>Mecanismo de acción.</i>	19
1.1.2.- <i>Principales enfermedades desencadenadas.</i>	29
1.2.- REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO II	30
1.2.1.- <i>Mecanismo de acción</i>	30
1.2.2.- <i>Principales enfermedades desencadenadas.</i>	34
1.3.- REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO III	35
1.3.1.- <i>Mecanismo de acción</i>	35
1.3.2.- <i>Principales enfermedades desencadenadas.</i>	40
1.4.- REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV:.....	41
1.4.1.- <i>Mecanismo de acción</i>	42
1.4.2.- <i>Principales enfermedades desencadenadas.</i>	46
CAPÍTULO 2: LAS REACCIONES ALÉRGICAS EN LA PRÁCTICA ODONTOLÓGICA.	46
2.1 TRATAMIENTO:	49
CONCLUSIONES.	52
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
GLOSARIO.	57

INTRODUCCIÓN

Durante el desarrollo evolutivo de los seres vivos, se han producido cambios adaptativos en el sistema inmune lo cual ha sido expresado de diferentes maneras tanto en un sentido benéfico para el desarrollo de la defensa del organismo como lo es mejorando la reacción y eficiencia del sistema inmune por medio de un buen funcionamiento, como también, se han producido reacciones que se expresan patológicamente en el sistema inmune, una de ellas es la hipersensibilidad, la cual es manifestada por medio de cuatro mecanismos fundamentales los cuales tienen características particulares que los hacen diferentes entre sí.

Es importante conocer los mecanismos de acción de los trastornos de hipersensibilidad, ya que en la consulta odontológica, es muy probable que nos enfrentemos a ellos, principalmente a los provocados por hipersensibilidad inmediata.

En este trabajo se abordaran las características de los diferentes mecanismos de hipersensibilidad, como es que se presentan las reacciones alérgicas, las implicaciones que tienen dentro del consultorio dental y cómo manejarlas.

PROPÓSITO

El propósito de este trabajo es presentar una revisión actualizada acerca de la hipersensibilidad y sus mecanismos la cual permita entender de una manera clara los procesos que se llevan a cabo durante las reacciones de hipersensibilidad y como se relacionan con el organismo. Así mismo, se pretende abordar las principales manifestaciones de estas en el consultorio dental y cómo abordarlas de manera eficaz.

OBJETIVO

- Describir las características principales de los mecanismos de hipersensibilidad y su abordaje en el consultorio dental.

1.- MECANISMOS DE HIPERSENSIBILIDAD.

La función principal del sistema inmunitario es proteger al hospedero de la invasión de agentes extraños. Las respuestas inmunitarias pueden ser desencadenadas por un amplio espectro de agentes entre los que se incluyen: toxinas, fármacos, sustancias químicas, microorganismos y tejidos extraños trasplantados. Las respuestas inmunitarias se caracterizan por su capacidad para distinguir lo propio de lo extraño, la discriminación entre invasores potenciales (especificidad) y por generar memoria inmunitaria y respuestas amplificadas.⁴

La primera vía de defensa de los seres humanos frente al organismo son las barreras físicas como: un epitelio con adaptaciones regionales, barreras químicas mecánicas y flora microbiana nativa.⁴

La defensa del hospedero cuenta con tres componentes principales: un patrón de respuestas hemodinámicas, los sistemas de mediadores relacionados con la superficie celular y solubles (por ejemplo sistema del complemento) y los fagocitos que no son específicos de antígeno (por ejemplo macrófagos residentes y neutrófilos).⁴

Si el antígeno logra traspasar la primera línea de defensa contra antígenos, se llevan a cabo dentro del organismo las vías de reconocimiento y eliminación, en las cuales participan los componentes innato y adaptativo.⁶
(fig. 1.)

Las defensas del hospedero que no son específicas contra el antígeno son componentes del sistema inmunitario innato. El sistema inmunitario específico del antígeno (adaptativo) incluye a los linfocitos, las células plasmáticas, las células presentadoras de antígeno (CPA), las moléculas

efectoras específicas (por ejemplo Inmunoglobulinas) y una gran cantidad de mediadores reguladores.⁴

	Innata	Adaptativa
Tiempo de respuesta	Horas	Días
Especificidad	Limitada y fija	Muy diversa; mejora durante el curso de la reacción inmunitaria
Respuesta a infecciones repetidas	Idéntica a la respuesta primaria	Mucho más rápida que la respuesta primaria
Componentes principales	Barreras (p. ej., piel); fagocitos; moléculas de reconocimiento de patrón	Linfocitos; receptores específicos de antígeno; anticuerpos

Fig. 1) Muestra una comparación entre las respuestas inmunes innata y adaptativa.¹

La inmunidad innata constituye una primera línea de defensa, pero carece de la capacidad para reconocer ciertos agentes patógenos y de proporcionar la inmunidad protectora específica que evita la reinfección.¹² (fig.2)

La inmunidad adaptativa se basa en la selección clonal a partir de un repertorio del linfocitos que portan receptores específicos para antígeno muy diversos, lo cual permiten al sistema inmunitario reconocer cualquier antígeno extraño.¹² En la R.I.A los linfocitos específicos para antígeno proliferan y se diferencian en clonas de linfocitos efectores que eliminan el agente patógeno.¹² (fig.2)

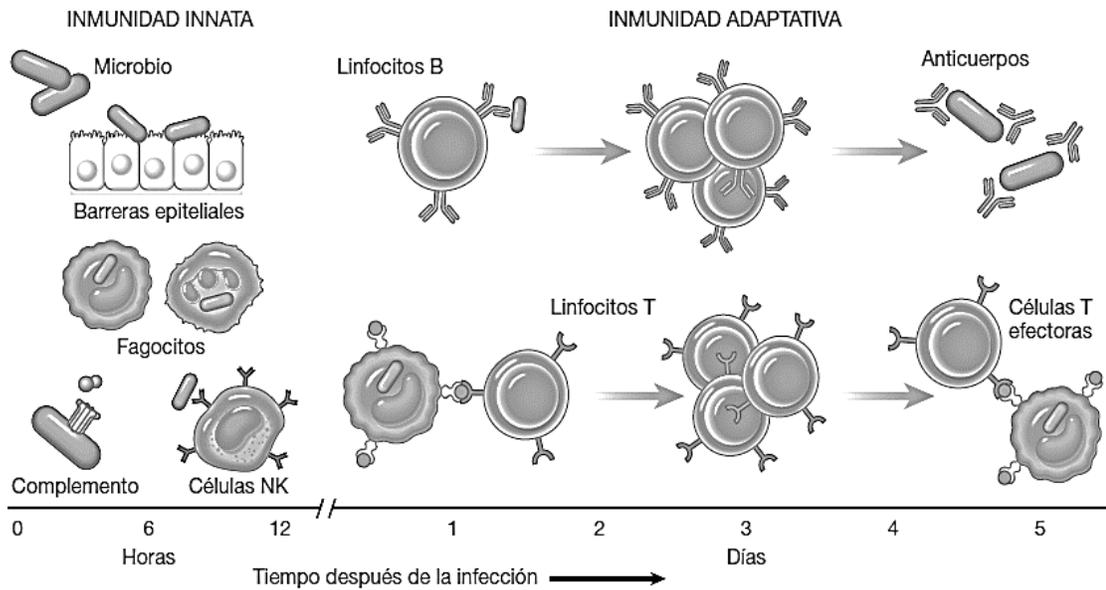


Fig. 2) Muestra los principales mecanismos de inmunidad innata y adaptativa.¹¹

La inmunidad adaptativa responde a una nueva exposición al antígeno por medio de la generación de una tolerancia inmunitaria¹⁷ y se caracteriza por su especificidad, memoria, y capacidad de amplificación. La especificidad y la memoria inmunitaria son resultado directo de la activación de antígenos por linfocitos clonales que portan receptores específicos.⁴ La respuesta inmune adaptativa puede ser de dos tipos de acuerdo a la forma en que será ejecutada: humoral y tumoral. (Fig.3)

La inmunidad humoral esta mediada por anticuerpos solubles producidos por los linfocitos B (también denominados células B) (fig.5), y la inmunidad mediada por células (o celular) es mediada por los linfocitos T (también denominados células T).¹¹ (fig.6)

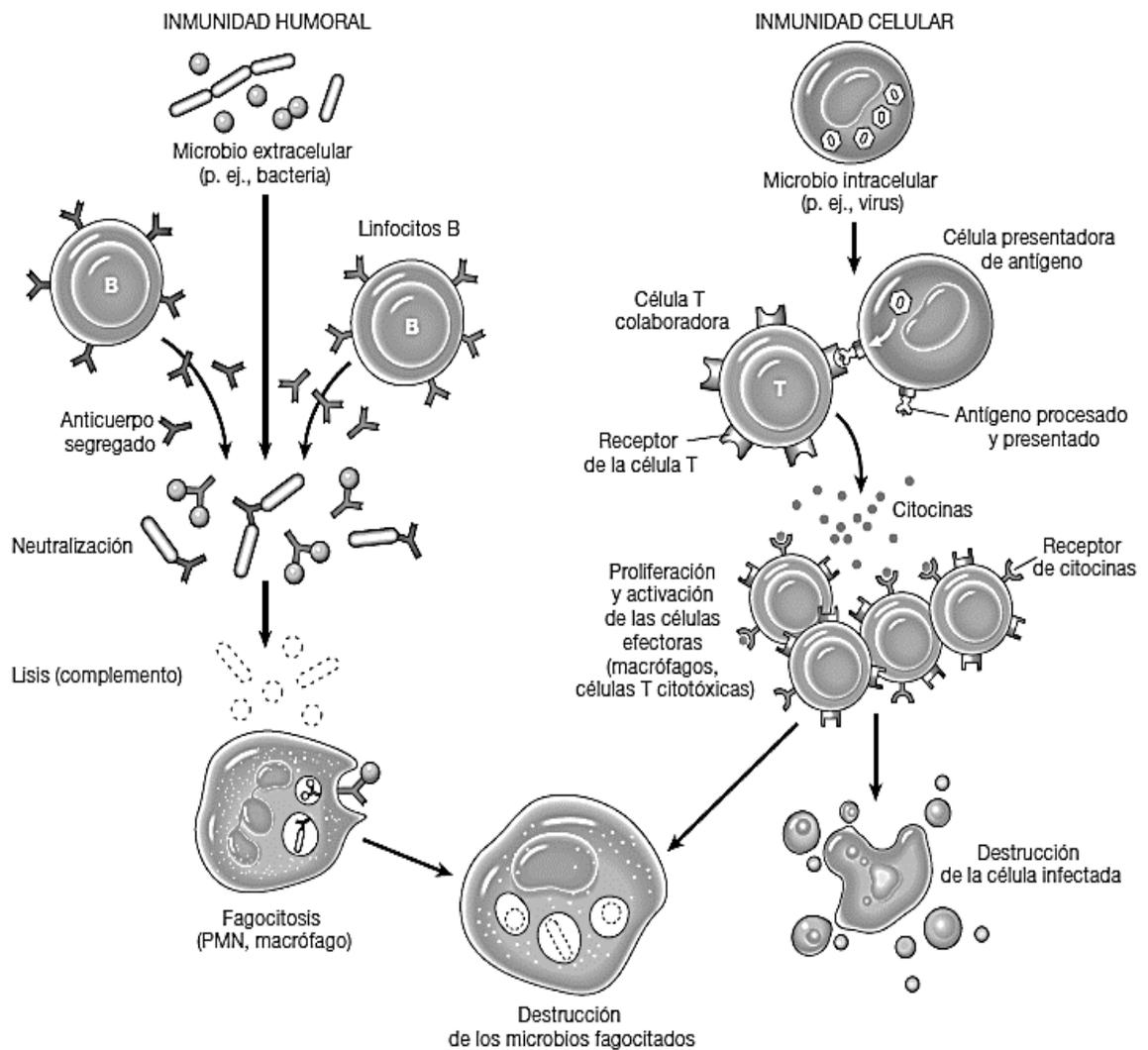


Fig. 3) Muestra los mecanismos de inmunidad celular y humoral. ¹¹

Hay muchos linajes de las diversas capas de defensa del hospedero, por ejemplo, un anticuerpo puede unirse de manera específica a un epítipo o una bacteria lo que conduce a la fijación de complemento y en consecuencia la generación de péptidos quimiotácticos que trae neutrófilos fagocíticos inespecíficos de antígeno.⁴

La defensa del hospedador requiere diferentes sistemas de reconocimiento y una amplia variedad de mecanismos efectores para buscar y destruir la gran variedad de agentes patógenos en sus diferentes localizaciones dentro del cuerpo y en su superficie externa e interna.¹² La respuesta inmunitaria adaptativa no sólo elimina un agente patógeno sino que en el proceso, también genera un incremento en el número de linfocitos de memoria diferenciados por medio de selección clonal, permitiendo una respuesta más rápida y eficaz en el momento de reinfección.¹² (fig.4)

En condiciones normales, la activación del sistema inmunitario genera la movilización y coordinación de la actividad de las células T y B a fin de proteger al cuerpo humano de microorganismos Invasores y sustancias tóxicas.²

Los linfocitos tienen dos sistemas de reconocimiento especializados para la detección de agentes patógenos extracelulares e intracelulares.¹² Las células B tienen moléculas de inmunoglobulinas de superficie celular como receptores para antígeno, y cuando se activan secretan la inmunoglobulina como anticuerpo soluble, lo cual proporciona una defensa contra agentes patógenos en los espacios extracelulares del cuerpo.¹² Las células T tienen receptores que reconocen los fragmentos peptídicos de agentes patógenos intracelulares, transportados hacia la superficie celular por las glucoproteínas del complejo mayor de histocompatibilidad.¹² Dos clases de moléculas del CMH transportan péptidos desde diferentes compartimentos intracelulares hacia la superficie celular para presentarlos a distintos tipos de células T efectoras: las células T CD8 citotóxicas que eliminan células diana infectadas y las células T CD4 que activan principalmente macrófagos y células B.¹² De esta manera, las células T tienen importancia crítica en la respuesta tanto humoral como mediada por células de inmunidad adaptativa.¹²

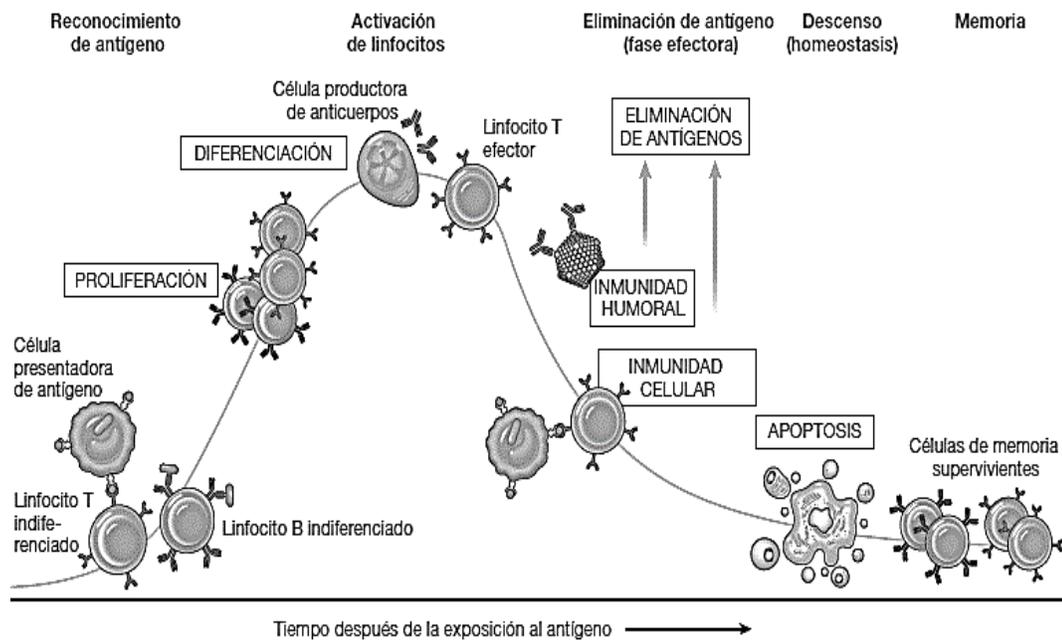


Fig.4) Muestra las fases secuenciales de la respuesta inmune adaptativa.¹¹

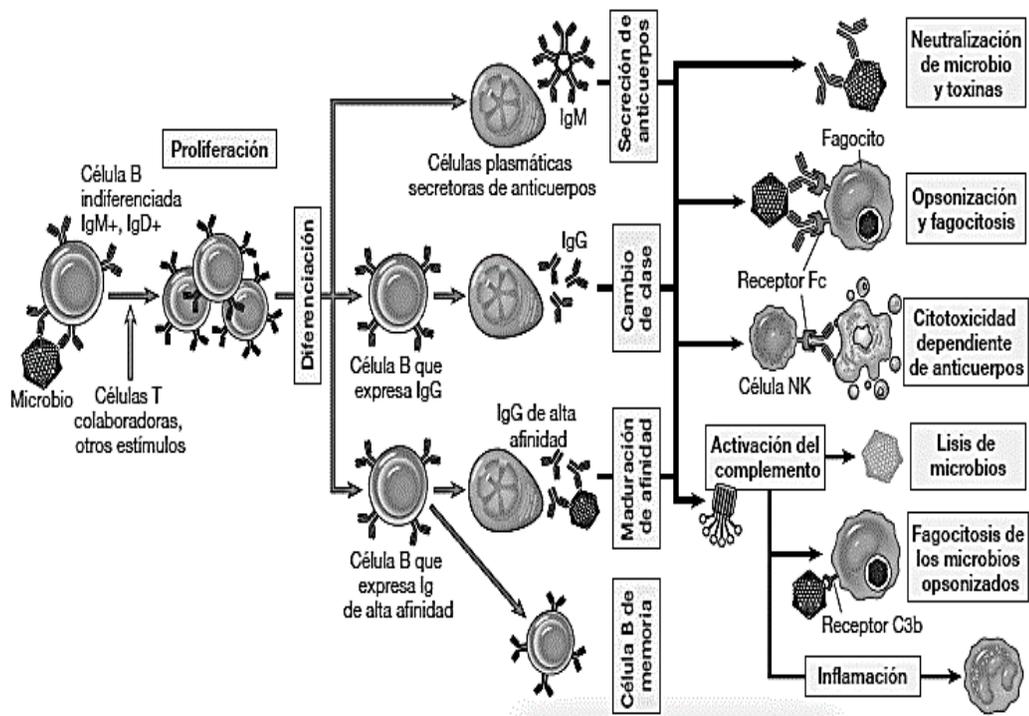


fig.5) Muestra a detalle el proceso de inmunidad humoral.¹¹

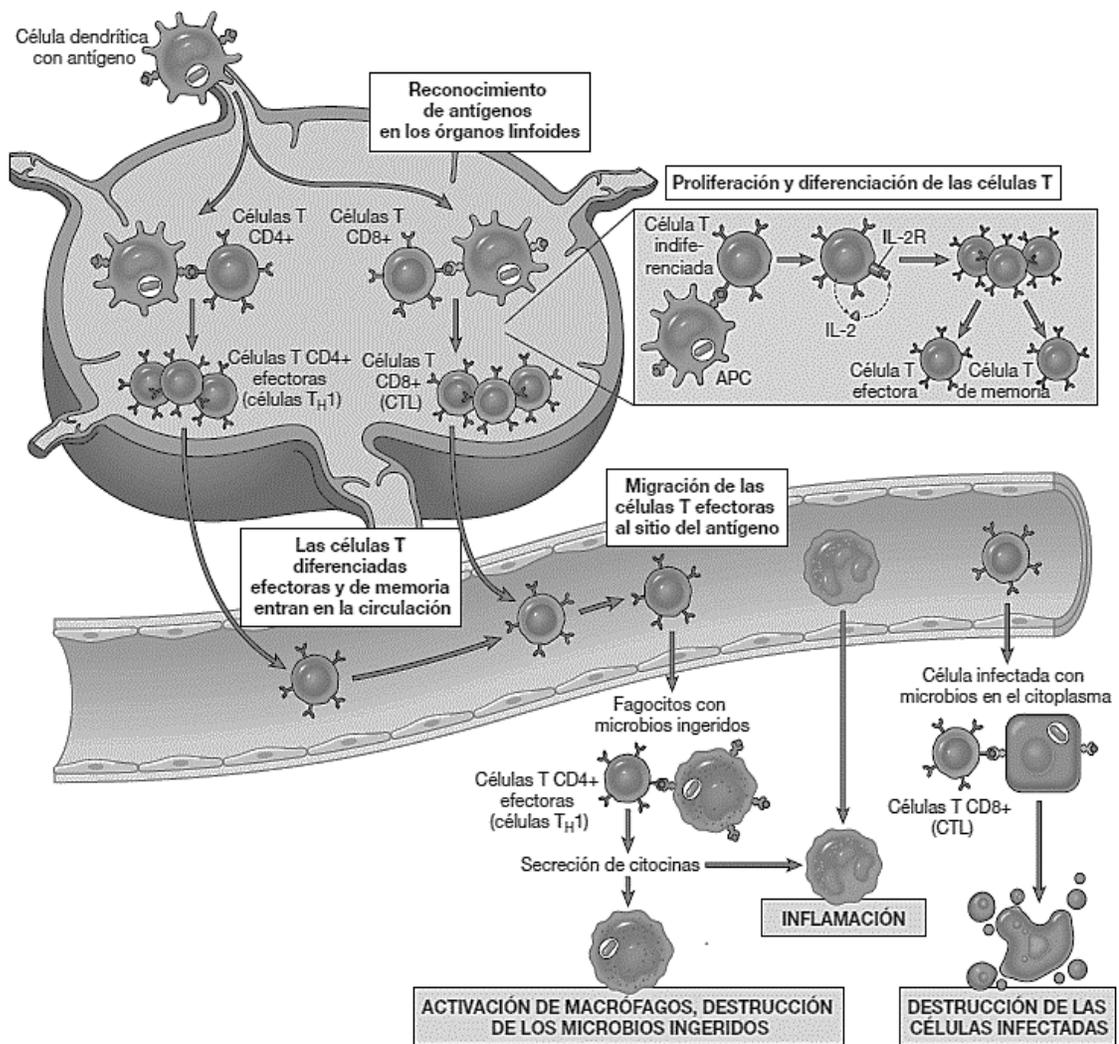


Fig.6) Muestra a detalle el proceso de inmunidad celular.¹¹

Aunque las vías del sistema inmunitario están muy bien ajustadas y generalmente se encuentran correctamente reguladas, estas mismas reacciones inmunitarias diseñadas para proteger contra infecciones pueden provocar mucho daño, no solo al antígeno, sino también en el mismo hospedero dañando sus células y tejidos.¹²

Respuestas exageradas frente a antígenos pueden tener consecuencias patológicas. Esto ocurre ante un desequilibrio entre los mecanismos efectoros inmunitarios y los mecanismos de control que limitan las

respuestas inmunitarias, ya sea por un fracaso en la tolerancia inmunitaria o bien, por una reacción de la respuesta inmunitaria adaptativa demasiado vigorosa contra antígenos que representan poca o ninguna amenaza.^{1,6}

La regulación de respuestas inmunitarias ya sea para suprimirlas cuando no se desean o para estimularlas en la prevención de enfermedades infecciosas es uno de los principales deberes del sistema inmune.¹² Cuando los mecanismos de regulación de las respuestas inmunitarias fallan, pueden ocasionar el desarrollo de una condición anormal. Un ejemplo de esto son los trastornos provocados por reacciones de hipersensibilidad.¹²

La hipersensibilidad se puede definir como una reacción indeseada del sistema inmune que se presenta con un estado exagerado e inapropiado de respuesta inmunitaria con aparición de efectos adversos en el organismo, manifestándose por medio de lesión y daño en los tejidos del hospedero.^{4,5} Este tipo de lesiones son denominadas “reacciones de hipersensibilidad” o “lesión tisular inmunitaria”, son un ejemplo de reacciones antígeno-anticuerpo y pueden producir manifestaciones que van desde malestar temporal hasta la lesión sustancial. Las reacciones de hipersensibilidad son frecuentes e incluyen manifestaciones como urticaria, asma, fiebre del heno, glomerulonefritis y hepatitis.⁴

Antígenos tanto endógenos como exógenos pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad. Los antígenos exógenos incluyen polen, polvo, alimentos, fármacos, microorganismos, productos químicos y algunos hemoderivados utilizados en la práctica clínica, mientras los endógenos se originan intracelularmente como resultado del metabolismo celular normal, o debido a infecciones virales o bacterianas intracelulares.^{9,11}

P.G.H. Gell y R.R.A Coombs, propusieron un esquema de clasificación en donde las reacciones de hipersensibilidad son clasificadas en cuatro grupos

según su mecanismo inmunitario. Sus diferencias radican en los componentes específicos de la respuesta inmunitaria iniciada, el desarrollo de sus síntomas y el mecanismo eventual de la lesión.^{1, 2, 4, 5.} (fig. 7).

Tipo I (tipo anafiláctico): Hipersensibilidad inmediata.

Tipo II (tipo citotóxico): Mediada por anticuerpos citotóxicos.

Tipo III (tipo de inmunocomplejos): Mediada por complejos inmunitarios.

Tipo IV (de tipo celular): Hipersensibilidad retardada.¹¹

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I, II y III, están mediadas por anticuerpos mientras las tipo IV esta medida por células T.⁴ (fig. 8)

Tipo	Enfermedad prototípica	Mecanismos inmunitarios	Lesiones patológicas
Hipersensibilidad inmediata (tipo I)	Anafilaxia, alergias, asma bronquial (formas atópicas)	Producción de anticuerpo IgE → liberación inmediata de aminas vasoactivas y de otros mediadores de las células cebadas; reclutamiento de células inflamatorias (reacción de fase tardía)	Dilatación vascular, edema, contracción del músculo liso, producción de moco, inflamación
Hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II)	Anemia hemolítica autoinmunitaria; síndrome de Goodpasture	Producción de IgG, IgM → se une al antígeno de la célula o tejido diana → fagocitosis o lisis de la célula diana por el complemento activado o receptores Fc; reclutamiento de leucocitos	Fagocitosis y lisis de células; inflamación; en algunas enfermedades, deterioro funcional sin lesión celular o tisular
Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III)	Lupus eritematoso sistémico; algunas formas de glomerulonefritis; enfermedad del suero; reacción de Arthus	Depósito de complejos antígeno-anticuerpo → activación del complemento → reclutamiento de leucocitos por productos del complemento y receptores Fc → liberación de enzimas y de otras moléculas tóxicas	Inflamación, vasculitis necrosante (necrosis fibrinoide)
Hipersensibilidad mediada por células T (tipo IV)	Dermatitis de contacto; esclerosis múltiple; diabetes tipo I; rechazo de trasplantes; tuberculosis	Linfocitos T activados → a) liberación de citocinas y activación de macrófagos; b) citotoxicidad mediada por células T	Infiltrados celulares perivascuales, edema, destrucción celular, formación de granulomas

Fig 7.) Muestra las características generales de los cuatro tipos de hipersensibilidad.¹¹

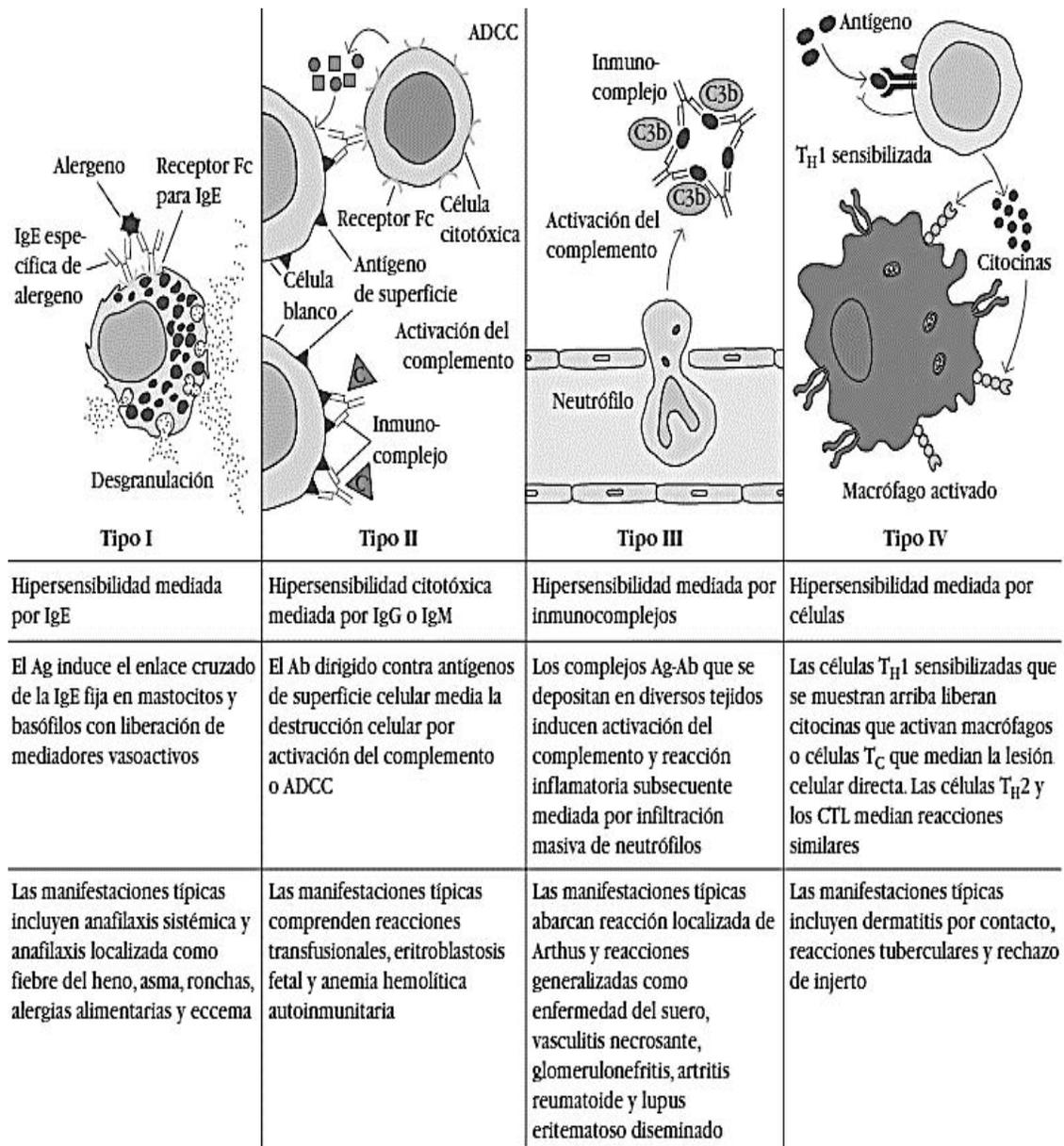


Fig. 8) Muestra las características fundamentales de los mecanismos de hipersensibilidad tipo I, II, III y IV.¹

1.1.- Reacción de hipersensibilidad tipo I:

También llamada hipersensibilidad inmediata, se define como un estado de respuesta inmunitaria de tipo anafiláctico o de desarrollo rápido de un alérgeno (antígeno) al que el individuo ya se encuentra sensibilizado (anafilaxia) y aparece dentro de los primeros 15-30 minutos de exposición.⁵

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I se desarrollan con rapidez a la exposición de un antígeno; son iniciadas por una reacción entre la IgE y un antígeno multivalente y representan la respuesta inmunitaria clásica. Está mediada por anticuerpos IgE e incluyen muchas de las alergias más comunes a alérgenos respiratorios como lo son polen, ácaros del polvo, descamación de origen animal, alimentos, químicos caseros y fármacos por ejemplo penicilina.^{1, 2} (fig. 9)

Proteínas	Alimentos
Suero extraño	Nueces
Vacunas	Pescados y mariscos
	Huevos
Pólenes	Guisantes, frijoles
Centeno	Leche
Ambrosía	
Gramíneas del género <i>Phleum</i>	Productos de los insectos
Abedules	Veneno de abeja
	Veneno de avispa
Fármacos	Veneno de hormiga
Penicilina	Cáliz de cucaracha
Sulfonamidas	Ácaros del polvo
Anestésicos locales	
Salicilatos	Esporas del moho
	Pelo y caspa de animales
	Látex

Fig. 9) Muestra los alérgenos comunes que desencadenan reacciones de hipersensibilidad inmediata.¹

La exposición a alérgenos puede darse por inhalación, ingestión, contacto cutáneo o inyección y dependiendo su mecanismo de entrada pueden generar reacciones locales (dermatitis por contacto por ejemplo) o se pueden manifestar sistémicamente como asma y anafilaxis poniendo en peligro la vida.^{1, 2, 5}

La mayoría de los individuos solo generan IgE en respuesta a infecciones parasitarias, sin embargo existen individuos que están predispuestos a generar IgE en exposición a antígenos ambientales comunes, estos individuos son denominados *atópicos*, y son quienes van a desarrollar respuestas alérgicas.

La atopia suele tener origen genético y se ha demostrado su asociación al HLA y a diversas citocinas que contribuyen a las respuestas inmunitarias Th2.^{1, 6}

1.1.1.- Mecanismo de acción.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I resultan de la unión de un antígeno a una IgE específica de antígeno unida a un receptor de Fc, principalmente de mastocitos provocando la degranulación de estos y la liberación de mediadores inflamatorios, quienes son los causantes de la manifestación de signos y síntomas característicos de las reacciones de hipersensibilidad.^{7,18}

Dos tipos de células son fundamentales para una reacción de sensibilidad tipo I: las células cooperadoras de tipo 2 (Th2) y mastocitos o basófilos.

Muchas reacciones de hipersensibilidad tipo I locales tiene dos fases bien definidas:

- Reacción inmediata o inicial: Se caracteriza por vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, y (dependiendo de la localización) contracción de musculo liso o secreción glandular. Estos cambios son evidentes en los 5-30 minutos de la exposición al alérgeno y tienden a desaparecer en 60 minutos. Esta mediada por la degranulación de mastocitos y la liberación de mediadores preformados como lo son la histamina, acetilcolina, adenosina, mediadores quimiotácticos y enzimas como quinasa y tripsina que originan cininas. Los más relevantes son la histamina, acetilcolina y cininas. La histamina es un vasodilatador que aumenta la permeabilidad de los capilares y vénulas, además produce contracción del musculo liso y constricción bronquial. La acetilcolina causa contracción del musculo liso bronquial y dilatación de los pequeños vasos sanguíneos. Las cininas son potentes péptidos inflamatorios que se activan mediante modificación enzimática y producen vasodilatación y contracción del musculo liso.^{11,8} (figs. 10, 11 y 12)
 - Reacción tardía: Se produce en muchos casos y se caracteriza por infiltración de los tejidos por eosinófilos, neutrófilos, basófilos, monocitos y linfocitos T, además de destrucción tisular. Ocurre de 2 a 8 horas después del contacto. Se debe a la acción de mediadores lipídicos y citocinas participantes en la reacción inflamatoria. Los mediadores provienen de los fosfolípidos de la membrana de los mastocitos que se degradan para formar ácido araquidónico que a su vez es precursor de leucotrienos y prostaglandinas quienes generan respuestas similares a la histamina y acetilcolina aunque con efectos más tardíos y prolongados.^{11,8} (figs. 10, 11 y 12)
- Los mastocitos también producen citocinas y factores quimiotácticos que estimulan la llegada de eosinófilos y leucocitos a la zona de contacto con el alérgeno contribuyendo a la reacción inflamatoria.^{11,8}

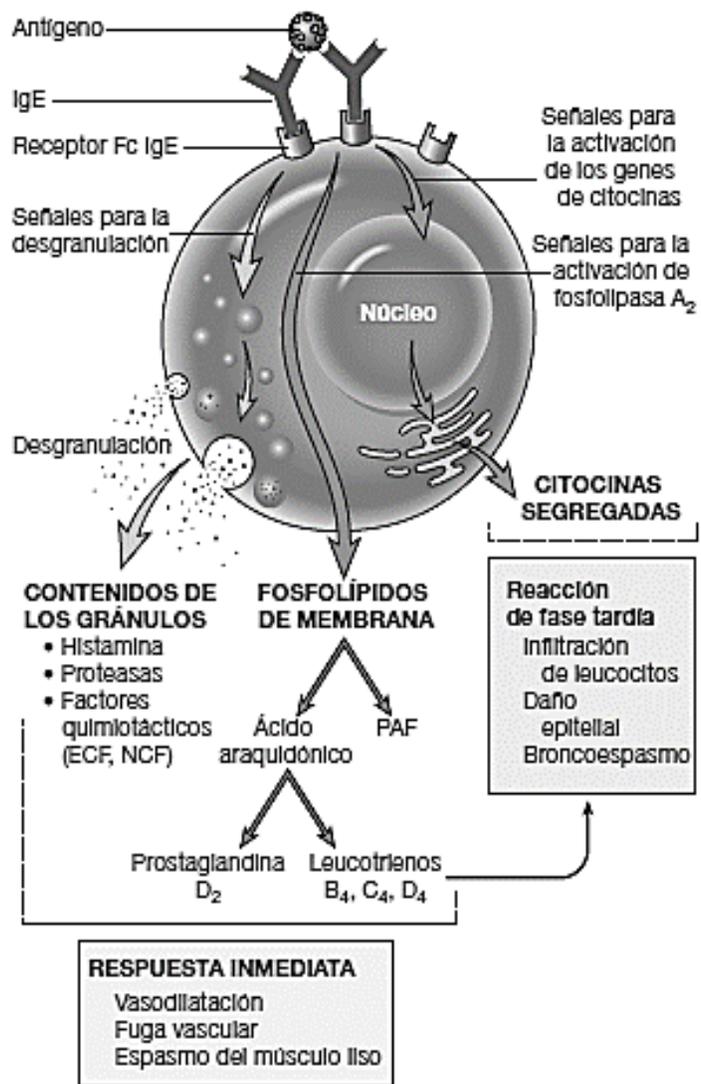


Fig. 10) Describe el proceso de secreción de mediadores por mastocitos.¹¹

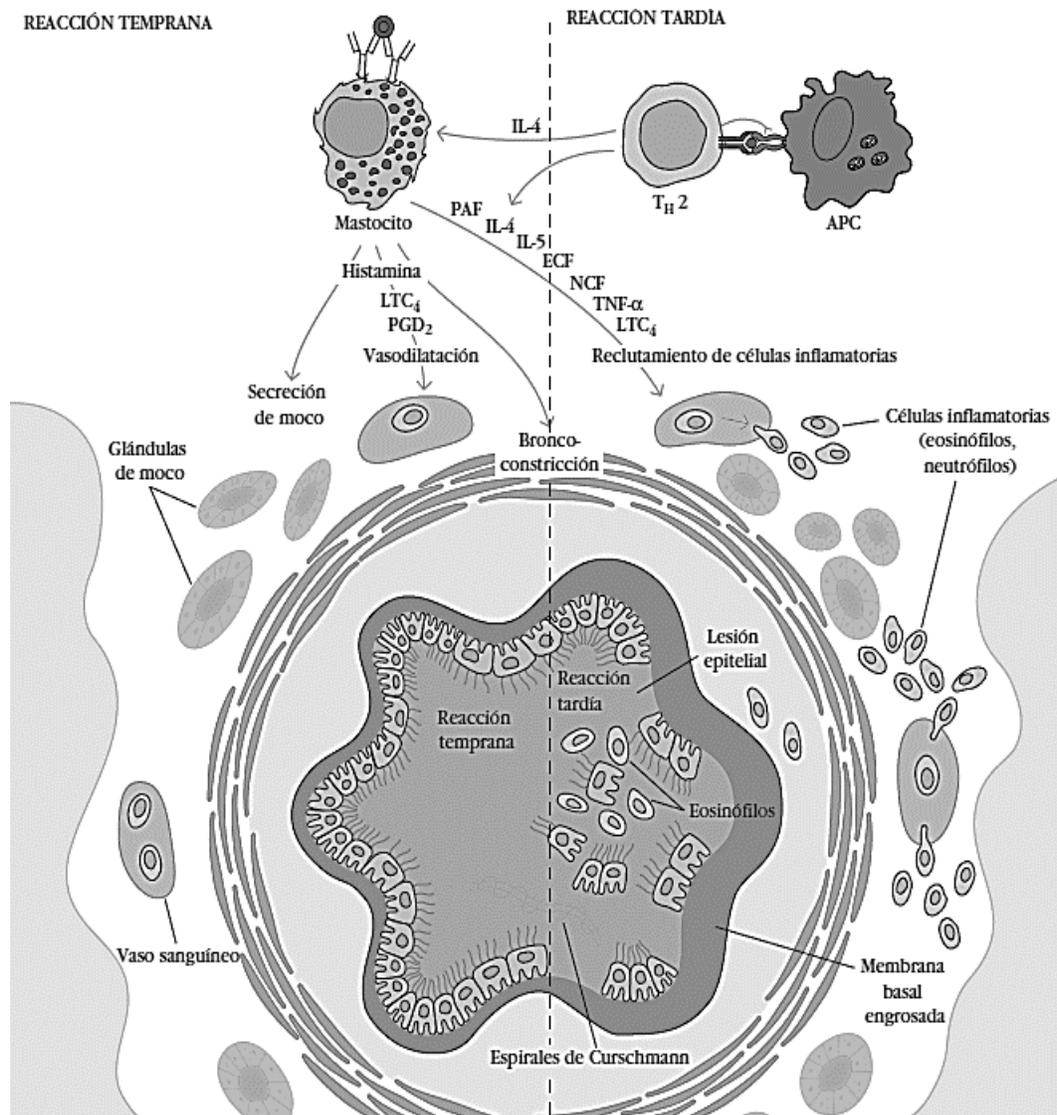


Fig. 11) Muestra los mecanismos de acción en la reacción inmediata y tardía en el asma.¹

REACCIÓN TEMPRANA (minutos)		REACCIÓN TARDÍA (horas)	
Histamina	Vasodilatación	IL-4, TNF- α , LTC ₄	Aumento de la adhesión de células endoteliales
PGD ₂	Broncoconstricción	PAF, IL-5, ECF	Migración de leucocitos
LTC ₄	Secreción de moco	IL-4, IL-5	Activación de leucocitos

Fig. 12) Muestra los efectos de distintos mediadores en las reacciones inmediata y tardía del asma.¹

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I se llevan a cabo siguiendo una serie de acontecimientos: ³ (fig. 13)

1. Primera exposición al alérgeno
2. Activación de los linfocitos T_H2 por el antígeno y estimulación del cambio de clase IgE en linfocitos B
3. Síntesis de IgE
4. Unión de IgE a los $Fc\epsilon RI$ de los mastocitos
5. Nueva exposición al alérgeno.
6. Activación de los mastocitos: liberación de mediadores.³

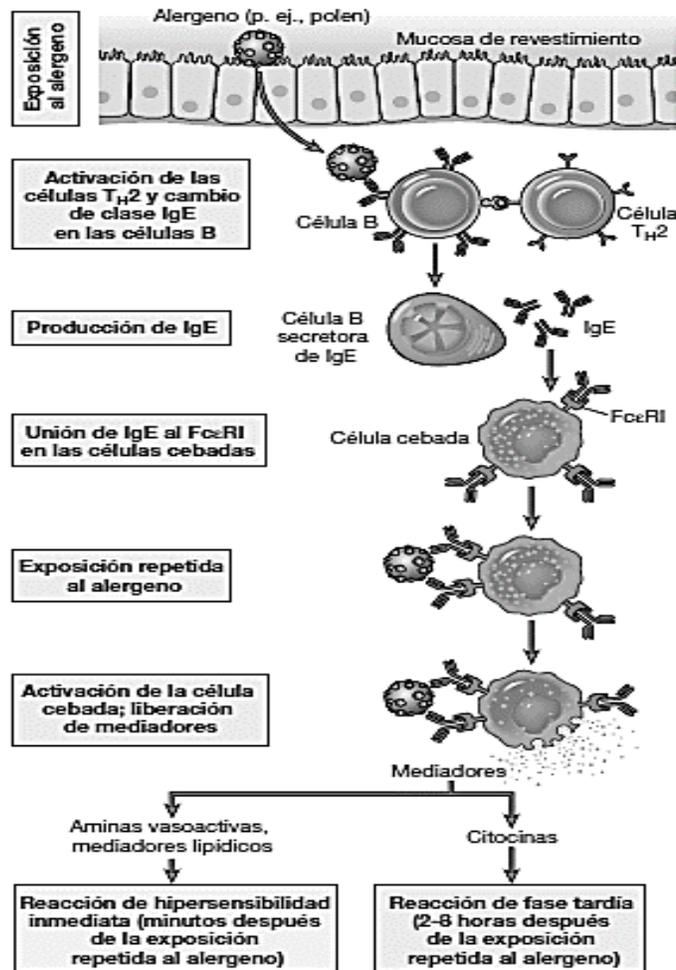


Fig. 13) Muestra las fases de la hipersensibilidad inmediata o tipo I.¹¹

1.- Primera exposición al alérgeno.

Las células detríticas capturan los antígenos y los llevan a los ganglios linfáticos de drenaje donde los procesan y los presentan como péptidos de linfocitos T. Posteriormente estos se diferencian en la subpoblación T_h2 de células efectoras.⁸

2.- Activación de los linfocitos T_h2 por el antígeno y estimulación del cambio de clase IgE en linfocitos B

Existen dos tipos de células T cooperadoras: T_h1 y T_h2 provenientes del mismo precursor: T CD4+

- T_h1: Se diferencian en respuesta a microbios y estimulan diferenciación de células B en células plasmáticas productoras de IgG e IgM.⁸
- T_h2: Se diferencian en respuesta a alérgenos y helmintos (parásitos intestinales). Las citocinas secretadas estimulan la diferenciación de células B en células plasmáticas productoras de IgE; actúan como factores de crecimiento para mastocitos y atraen y activan eosinófilos.⁸

Los linfocitos T_h2 además:

- Estimulan el cambio hacia la síntesis de IgE mediante la secreción de IL-4 e IL-13.³
- Además de potenciar la producción de IgE, activan eosinófilos (por la secreción de IL-5), estimula células epiteliales (por IL-13) para que secreten mayor cantidad de moco (una de las características principales de las reacciones de hipersensibilidad tipo I).^{8,3}
- Los secretores de IL-4 y específicos para alérgenos circulantes son mayores en personas atópicas.^{8,3}

- También contribuyen a la inflamación en la reacción tardía siendo atraídos hacia los lugares de hipersensibilidad inmediata por acción de las citocinas.^{8,3}
- Activan a los linfocitos B específicos para alérgenos con ayuda de CD40 y citocinas, principalmente IL-4. Los linfocitos B experimentan un cambio de isopo de cadena pesada y sintetizan IgE.^{8,3}

La IgE específica para el alérgeno producida por los linfocitos B pasa a la circulación y se une a los receptores Fc de los mastocitos, sensibilizándolos y preparándolos para una segunda exposición al alérgeno.³

3.- Síntesis de IgE

Los anticuerpos IgE son los responsables de la sensibilización de los mastocitos y del reconocimiento de antígenos en las reacciones de hipersensibilidad inmediata.³

La sensibilización se lleva a cabo mediante la unión de la IgE a receptores de Fc específicos para la cadena pesada ϵ presentes en los mastocitos y va a depender de la activación de los linfocitos T_h2 y de su secreción de IL-4 e IL-13.³

La regulación de la síntesis de IgE depende de la predisponibilidad de cada individuo a desarrollar una respuesta de tipo T_h2 frente a los alérgenos ya que las citocinas producidas por los linfocitos T_h2 estimulan el cambio de isopos de la cadena pesada de los linfocitos B hacia la IgE.³

4.- Unión de IgE a los $Fc\epsilon RI$ de los mastocitos

Los anticuerpos IgE no son destructivos por si solos, causan hipersensibilidad mediante la unión de sus extremos Fc específicos para sus regiones constantes ($Fc\epsilon R$) los cuales son expresados por varias células de

la inmunidad innata entre ellas mastocitos, basófilos y eosinófilos. La unión de IgE a FcεR activa a los granulocitos generando así la degranulación secretando así mediadores.^{1, 8}

La IgE se une a dos receptores diferentes; el FcεRI de alta afinidad (del cual dependen casi todos los síntomas asociados con la alergia) y FcεRII, de afinidad más baja que regulan la producción de IgE por células B, así como su transporte a través de las células. Casi todas las células expresan una forma tetrámerica de FcεRI, que incluye una cadena α y una β, y dos cadenas γ idénticas con enlaces de disulfuro. Los monocitos y plaquetas expresan una forma alternativa la cual carece de cadena β. Las cadenas α de FcεRI se unen directamente a las cadenas pesadas de IgE, mientras que las cadenas β y γ se encargan de la transducción de señal. Contienen motivos de activación de inmunorreceptor basados en tirosina (ITAM) que son fosforilados en respuesta a formación de enlaces covalentes con IgE.^{1,8}

La señalización mediada por IgE comienza cuando un alérgeno forma un enlace covalente con IgE unida al receptor FcεRI de superficie.^{1,8} (fig. 14)

La señalización de FcεRI lleva a (por medio de mastocitos y basófilos):

- Degranulación de vesículas con mediadores inflamatorios
- Expresión de citocinas inflamatorias
- Conversión de ácido araquidónico en leucotrienos y prostaglandinas.^{1,8}

5.- Nueva exposición al alérgeno.

La segunda exposición al alérgeno, es el primer paso para desencadenar los signos y síntomas propios de la reacción alérgica. Se lleva a cabo a partir de la liberación de mediadores contenidos en los gránulos de mastocitos por medio de la degranulación.⁸

6.- Activación de los mastocitos: liberación de mediadores.

Los mastocitos junto con los basófilos y los eosinófilos son las células efectoras de las reacciones de hipersensibilidad inmediata y de las reacciones alérgicas. Los tres poseen en sus gránulos mediadores importantes para la reacción alérgica y sintetizan mediadores lipídicos y citocinas que desencadenan la inflamación. Estos mediadores pueden ser preformados o que se activan por medio de enzimas, los cuales inician los fenómenos primarios de las reacciones de hipersensibilidad tipo I.^{8,18} (fig. 15)

La reacción de hipersensibilidad tipo I comienza con la sensibilización de mastocitos o basófilos. Durante esta etapa, IgE específicos para el alérgeno se unen con los receptores de superficie de mastocitos y basófilos sensibilizados con la posterior liberación de mediadores preformados. Este proceso es debido al entrecruzamiento de las moléculas de FcεRI, mediante la unión de antígenos multivalentes a las moléculas de IgE fijadas a la célula.^{8, 18}

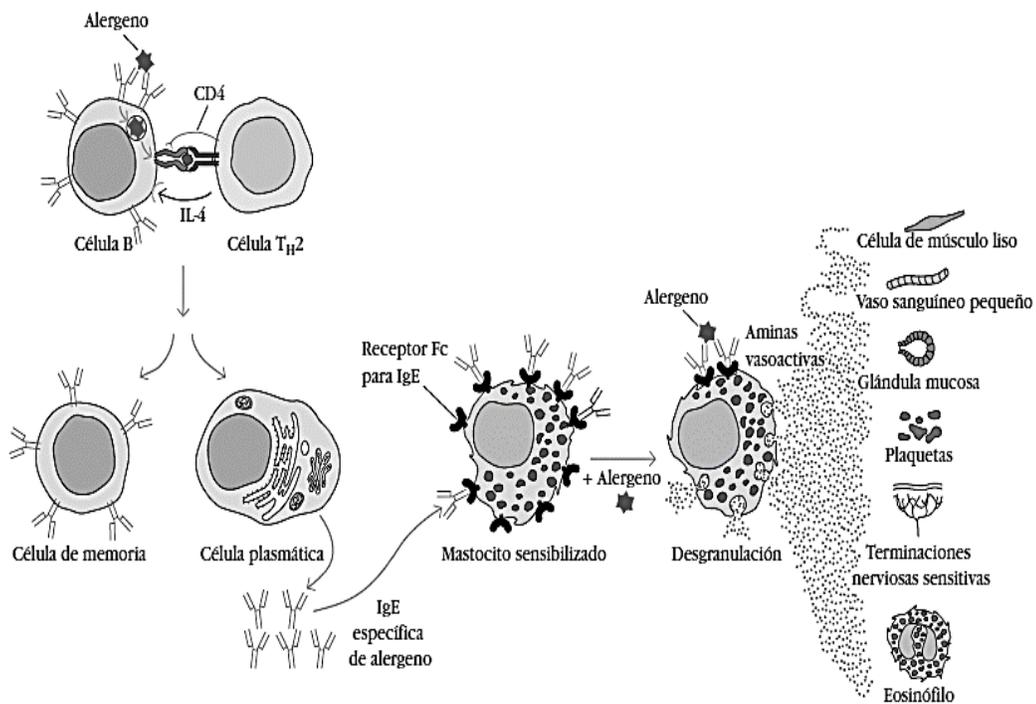


Fig. 14) Muestra un esquema que simplifica el mecanismo de hipersensibilidad tipo I.¹

Acción	Mediador
Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular	Histamina PAF Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄ Proteasas neutras que activan el complemento y las cininas Prostaglandina D ₂
Espasmo del músculo liso	Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄ Histamina Prostaglandinas PAF
Infiltración celular	Citocinas (p. ej., quimiocinas, TNF) Leucotrieno B ₄ Factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos (no definidos bioquímicamente)

Fig. 15) Muestra la acción de los mediadores liberados por activación de mastocitos.¹¹

1.1.2.- Principales enfermedades desencadenadas por las reacciones de hipersensibilidad tipo I:

- *Reacción localizada:* Cuando el alérgeno se limita al sitio de contacto, se desarrolla edema e inflamación localizados. Por ejemplo: Rinitis alérgica, urticaria. Solo produce molestias menores pero puede poner en peligro la vida cuando se afecta laringe o árbol bronquial. Por ejemplo: asma bronquial.^{10,12}
- *Reacción sistémica:* Puede desarrollarse un shock anafiláctico con riesgo para la vida sobre todo cuando el antígeno se introdujo por vía intravenosa. Por ejemplo: Penicilina, anafilaxis sistémica.^{10,12}

1.2.- Reacción de hipersensibilidad tipo II:

También llamada hipersensibilidad por citotoxicidad, es producida por la unión de IgG o IgM a la superficie de células del huésped, que posteriormente son destruidas por mecanismos mediados por complemento o mediados por células.¹

1.2.1.- Mecanismo de acción

Las reacciones de hipersensibilidad tipo II son causadas por moléculas pequeñas que se unen covalentemente a componentes de las células propias produciendo estructuras modificadas que el sistema inmune reconoce como extrañas generando una respuesta de los linfocitos B quienes producen IgG. La IgG al unirse a estas células modificadas provocara su destrucción por activación del complemento (mediante el dominio Fc) y fagocitosis.^{4, 7}

Los antígenos pueden ser intrínsecos (como parte de las células propias) o extrínseco (tras la exposición a un antígeno).²

Los tejidos que expresan los antígenos blanco determinan las manifestaciones clínicas de las reacciones de hipersensibilidad citotóxicas. Estos se conocen como antígenos específicos de tejido.²

Existen cuatro mecanismos por los cuales se pueden propagar las reacciones de hipersensibilidad tipo II:²

1. Destrucción celular activada por el sistema de complemento.
2. Citotoxicidad mediada por anticuerpos.
3. Inflamación mediada por anticuerpos y complemento.
4. Disfunción celular mediada por anticuerpos.²

1.- Destrucción celular activada por el sistema de complemento.

El sistema de complemento genera una respuesta doble (mediante opsonización y fagocitosis) que culmina en la destrucción celular.⁸

La formación de complejo de ataque a la membrana (CAM) por activación de C5-C9, altera la integridad de la membrana permitiendo el paso de iones, moléculas pequeñas y de agua al interior de la célula lo que produce lisis directa de esta. La IgG y el fragmento C3b del complemento actúan como opsoninas al unirse a los receptores ubicados en las superficies de macrófagos activándolos. Estos a su vez destruyen las células blanco mediante fagocitosis.^{2, 6, 8} (fig. 16)

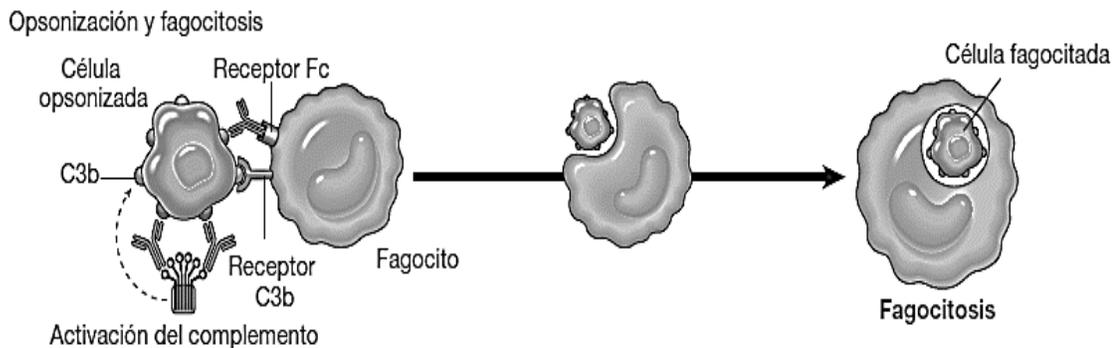


Fig.16) Muestra el mecanismo de opsonización y fagocitosis en la destrucción celular activada por el sistema de complemento.¹¹

2.- Citotoxicidad mediada por anticuerpos.

El anticuerpo unido a la superficie celular puede provocar lisis de esta (sin fagocitosis) por células no sensibilizadas portadoras de receptores Fc.⁶

La citotoxicidad dependiente de anticuerpos incorpora componentes de las respuestas inmunes innata y adaptativa para la destrucción de células blanco y no depende de la participación del sistema de complemento.²

Su mecanismo es dependiente de la actividad de células NK inespecíficas, aunque también se implican macrófagos y eosinófilos.^{2, 6}

Actúa mediante la unión del fragmento Fc (FcγR) en la superficie de la célula efectora y el fragmento variable se une al epítipo en la superficie de la célula blanco lo que provoca la liberación de sustancias quimiotácticas (perforina y granzima) y la destrucción de la célula blanco por apoptosis.^{2,6}

La perforina tiene un efecto similar al CAM del complemento, perforando la membrana, mientras que la granzima efectúa el proceso de apoptosis.¹⁴ (fig. 17)

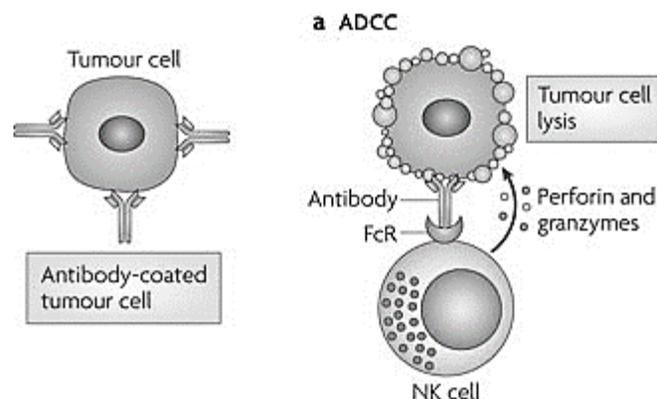


Fig.17) Muestra la ADCC (antibody dependent cell- mediated cytotoxicity) En una célula de cáncer.¹³

3.- Inflamación mediada por anticuerpos y complemento.

La presencia de anticuerpos en los tejidos activa la cascada del complemento lo que provoca la liberación de las proteínas activadas de complemento C3a y C5a que a su vez atraen a los neutrófilos hacia el área y estimulan el depósito de la proteína del complemento C3b. Los neutrófilos se unen al fragmento Fc del anticuerpo o a C3b pero más que destruir las células mediante fagocitosis inducen la degranulación y liberación de los mediadores químicos (enzimas y oxidasas) involucrados en la respuesta inflamatoria.² (fig. 18)

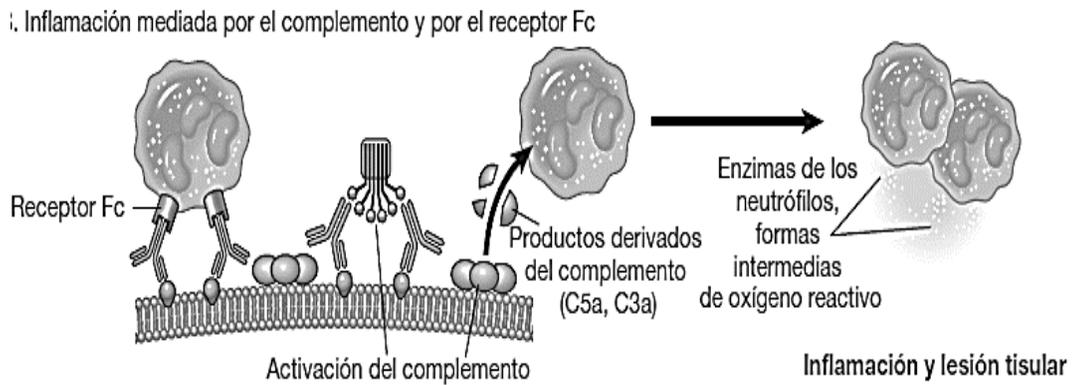


Fig.18) Muestra el mecanismo de acción de la Inflamación mediada por anticuerpos y complemento.¹¹

4.- Disfunción celular mediada por anticuerpos.

En algunas reacciones tipo II la unión de anticuerpos a receptores celulares blanco hace que la célula presente alguna disfunción en vez de originar el proceso de destrucción celular (por inflamación o lesión celular). El complejo anticuerpo receptor que se forma modula la función del receptor al impedir o intensificar sus interacciones con los ligandos (hormonas de señalización) normales al reemplazarlos y estimular de manera directa los receptores, o al destruir por completo al receptor. Los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad tipo II que derivan de la disfunción celular mediada por anticuerpos dependen de los receptores específicos afectados.² (fig. 19)

. Disfunción celular mediada por anticuerpos

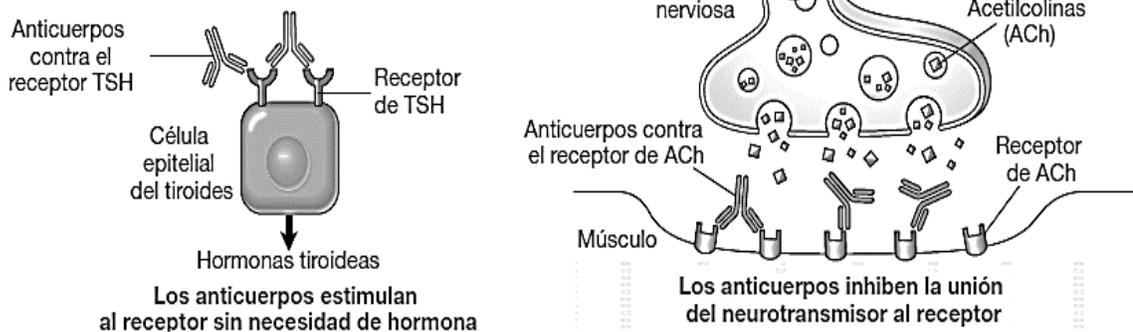


Fig.19) Muestra el mecanismo de acción en la disfunción celular mediada por anticuerpos.¹¹

1.2.2.- Principales enfermedades desencadenadas por las reacciones de hipersensibilidad tipo II: ¹⁰

- *Reacción transfusional:* Por transfusión de sangre no compatible.
- *Enfermedad hemolítica del recién nacido (eritroblastosis fetal):* Se produce a través de la placenta y esta mediada por IgG materna frente a los eritrocitos positivos para Rh del feto.¹⁰
- *Anemia hemolítica autoinmunitaria:* Por producción de anticuerpos frente a eritrocitos propios produciendo hemólisis.¹⁰
- *Pénfigo vulgar:* Producción de anticuerpos frente a desmosomas (uniones intercelulares) de la epidermis.¹⁰
- *Síndrome de Goodpasture:* Anticuerpos que reaccionan con el colágeno tipo IV de las membranas basales de los vasos glomerulares y pulmonares siendo membranotóxicos.¹⁰

1.3.- Reacción de hipersensibilidad tipo III:

Las reacciones de hipersensibilidad tipo III, también llamadas reacciones de hipersensibilidad por inmunocomplejos, se deben a la formación de inmunocomplejos insolubles pequeños formados por la unión de antígenos proteínicos solubles a la IgG que se produce contra ellos.⁸ Algunos de estos inmunocomplejos, al no eliminarse correctamente, se depositan en las paredes de vasos sanguíneos pequeños o alveolos pulmonares y activan el complemento generando una respuesta inflamatoria que daña el tejido, afectando su función fisiológica.² Comienzan alrededor de seis horas después de la exposición al antígeno y son mediadas por IgG e IgM.⁵

La reacción de hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos no es específica de tejido y puede aparecer cuando el sistema inmune no elimina complejos antígeno-anticuerpo.⁵

Existen cuatro posibles factores etiológicos que desencadenan una reacción de hipersensibilidad de tipo III: ¹

- Presencia de antígenos capaces de generar complejos antígeno-anticuerpo extensos.
- Afinidad intrínseca alta de antígenos por tejidos particulares
- Presencia de antígenos altamente cargados
- Sistema fagocítico alterado.¹

1.3.1.- Mecanismo de acción

Se realiza por activación del sistema de complemento lo cual produce atracción quimiotáctica de neutrófilos y otras células inflamatorias, resultando en una respuesta inflamatoria masiva.⁷

La patogenia de la enfermedad sistémica por inmunocomplejos se divide en tres fases.¹¹

1. Formación de complejos antígenos-anticuerpo en la circulación
2. Depósito de inmunocomplejos en diversos tejidos
3. Lesión tisular producida por inmunocomplejos.¹¹

1.- Formación de complejos antígenos-anticuerpo en la circulación:

La introducción de un antígeno proteico desencadena una respuesta inmunitaria que da lugar a la formación de anticuerpos (alrededor de una semana después de la inyección de la proteína). Estos anticuerpos se secretan hacia la sangre donde reaccionan con el antígeno que sigue estando presente en la circulación y forman complejos antígeno-anticuerpo.¹¹ (fig. 20)

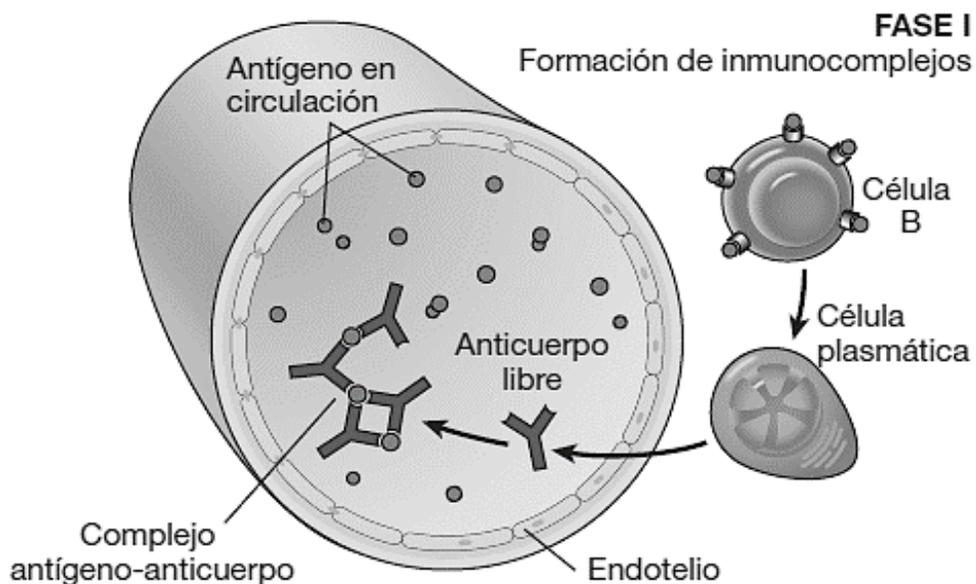


Fig.20) Muestra la fase I: Formación de inmunocomplejos.¹¹

2.-Depósito de inmunocomplejos en diversos tejidos.

Los complejos antígeno-anticuerpo circulantes se depositan en varios tejidos. Generalmente los complejos que son de tamaño medio y que se originan con un ligero exceso de antígenos son los más patogénicos. Los órganos en los que se filtra la sangre a presión elevada para formar otros fluidos son las localizaciones preferentes; por lo tanto, los inmunocomplejos con frecuencia se depositan en los glomérulos y en las articulaciones, provocando activación del complemento con el consecuente desencadenamiento de respuesta inflamatoria.¹¹ (fig. 21)

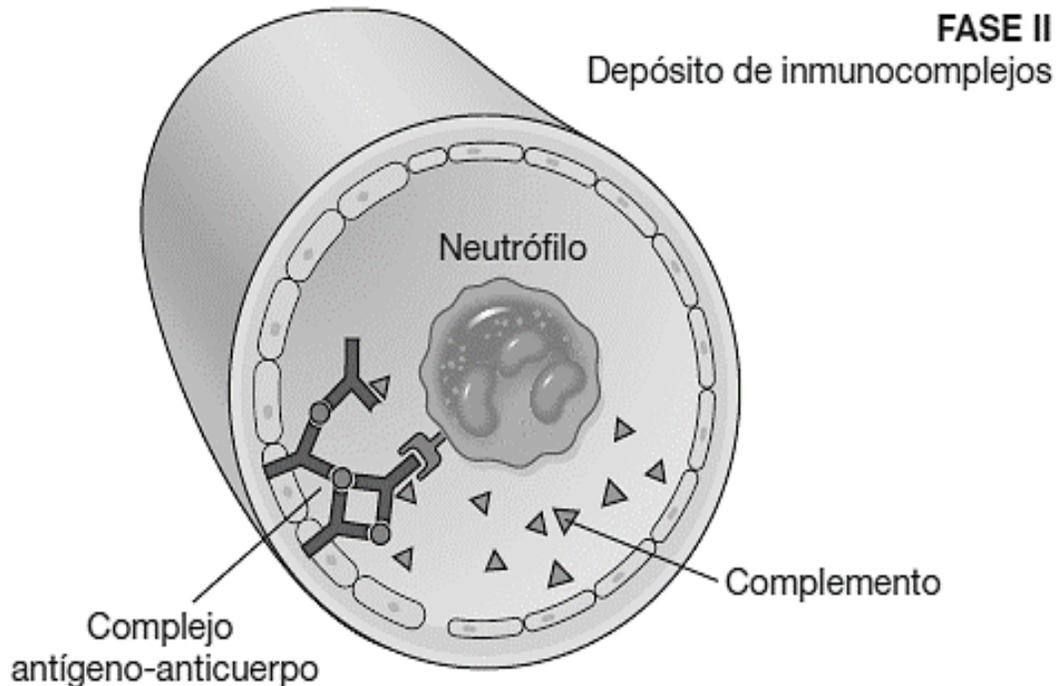


Fig. 21) Muestra la fase II: Depósito de inmunocomplejos. ¹¹

3.- Lesión tisular producida por inmunocomplejos.

Una vez que los inmunocomplejos se han depositado en los tejidos inician una reacción inflamatoria aguda (tercera fase). Durante esta fase (diez días aproximadamente después de la administración del antígeno) aparecen signos y síntomas clínicos como fiebre, urticaria, dolores articulares, aumento del tamaño de los ganglios linfáticos y proteinuria.

Los anticuerpos fijadores de complemento (IgG e IgM) y los anticuerpos que se unen a receptores de Fc de los leucocitos (algunos tipos de IgG) inducen las lesiones anatomopatológicas de los trastornos por inmunocomplejos.¹¹ (fig. 22)

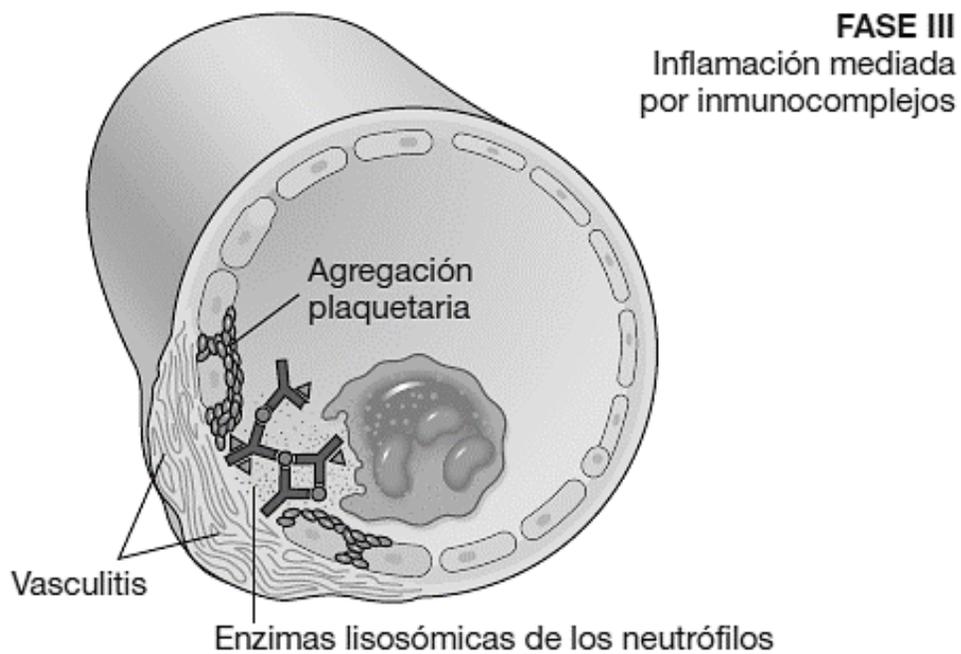


Fig. 22) Muestra la fase III: Inflamación mediada por inmunocomplejos. ¹¹

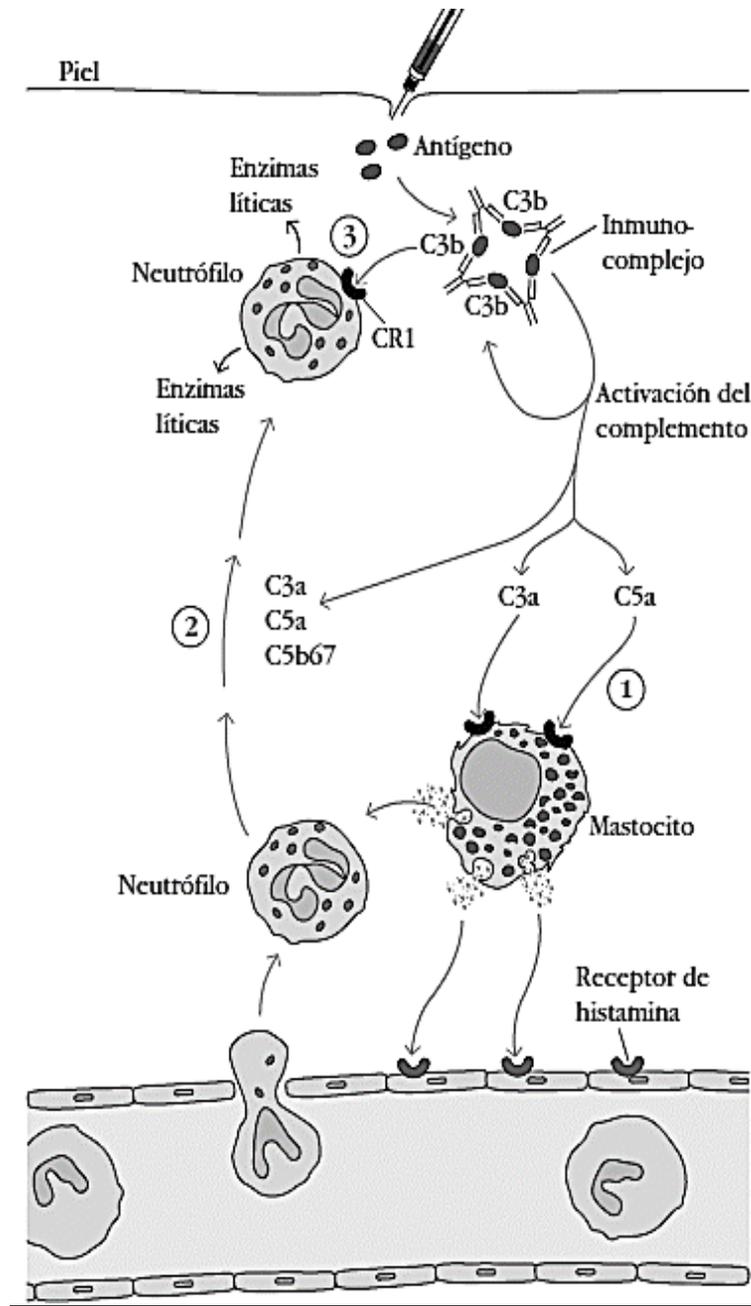


Fig. 23) Muestra el mecanismo de acción en la enfermedad de Arthus. ¹

1.3.2.- Principales enfermedades desencadenadas por las reacciones de hipersensibilidad tipo III: ¹⁰

- *Enfermedad de Arthus.* De tipo experimental. Forma localizada de hipersensibilidad por inmunocomplejos; Ocurre cuando se inyecta antígeno en la piel de un animal hiperinmunizado con ese antígeno. Se manifiesta por una lesión indurada y dolorosa que frecuentemente se necrosa.⁹ (fig. 23)
- *Lupus eritematoso sistémico:* Por inmunocomplejos circulantes que se depositan en varios órganos, sobre todo, piel, articulaciones y riñones.¹⁰
- *Poliarteritis nudosa:* Afecta arterias de mediano calibre de órganos internos, piel, ojos y nervios periféricos impredeciblemente.¹⁰
- *Glomerulonefritis aguda postestreptocócica* Tras infección faríngea por estreptococos con formación de anticuerpos que se depositan en las membranas basales glomerulares frente al estreptococo circulante.¹⁰
- *Nefropatía membranosa:* Por complejos antígeno-anticuerpo circulantes que se depositan en la vertiente epitelial de la membrana basal glomerular.¹⁰
- *Enfermedad del suero:* Administración de sueros extraños que puede hacer que se forme inmunocomplejos circulantes que se depositan en muchos órganos.¹⁰

1.4.- Reacción de hipersensibilidad tipo IV:

Es conocida también como hipersensibilidad retardada y es producida por una activación inapropiada de células T. Se inicia por linfocitos T activados por el antígeno (sensibilizados), como linfocitos T CD4+ y CD8+.^{11, 19}

Es el principal mecanismo de respuesta ante diversos microorganismos incluidos patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis* y virus, además de agentes extracelulares como hongos, protozoos y parásitos. (fig. 24). También puede provocar muerte celular y lesión tisular como respuesta a agentes químicos.⁸

Bacterias intracelulares	Virus intracelulares
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Virus del herpes simple
<i>Mycobacterium leprae</i>	Virus de la varicela
<i>Listeria monocytogenes</i>	Virus del sarampión
<i>Brucella abortus</i>	
Hongos intracelulares	Antígenos de contacto
<i>Pneumocystis carinii</i>	Picrilcloruro
<i>Candida albicans</i>	Colorantes para el pelo
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Sales de níquel
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Hiedra venenosa
Parásitos intracelulares	Zumaque venenoso
<i>Leishmania sp.</i>	

Fig.24) Muestra los patógenos intracelulares y antígenos de contacto que inducen hipersensibilidad de tipo IV.¹

La hipersensibilidad mediada por linfocitos T CD4+ inducida por antígenos ambientales y por antígenos propios puede ser la causa de una enfermedad inflamatoria crónica.¹¹

1.4.1.- Mecanismo de acción

Las reacciones de hipersensibilidad tipo IV son generadas por los productos de linfocitos T efectores específicos de antígeno (Th1 CD4+ en la mayoría de los casos) y se divide en cuatro subtipos de acuerdo con la respuesta inmunitaria, la población de células T y las características patológicas implicadas: ^{7, 19} (fig. 25)

- IVa: Células Th1 activan monocitos y macrófagos mediante secreción de interferón (INF- γ). Los monocitos activados estimulan la producción de anticuerpos fijadores del complemento; activan respuestas proinflamatorias (FNT- α), IL-12 y mediadas por Tc.^{2, 20}
- IVb e IVd: Derivan de activación de células Th2 y la filtración de eosinófilos a los tejidos. Las células Th2 secretan citocinas IL-4 e IL-5 para la activación de células cebadas y respuestas eosinófilas.^{2,20} Estas citocinas además desactivan macrófagos y promueven síntesis de IgE e IgG en linfocitos B. Son muy raras e implican reclutamiento y activación de neutrófilos por LT que secretan específicamente IL-4.^{2, 20}
- IVc: Los linfocitos T actúan como células efectoras.²⁰ Son respuestas citotóxicas mediadas por linfocitos CD4+ y CD8+ que secretan perforina y granzima B. Los L Tc se unen a fragmentos antigénicos que se presentan en las moléculas CMH ubicadas en la superficie de la CPA. Los péptidos que derivan de los antígenos citosólicos se presenta mediante moléculas CMH-1 y activan a las células Tc que elimina cualquier célula que muestre el antígeno extraño. Los péptidos que derivan de las proteínas degradadas como consecuencia de la ingestión fagocítica se presentan las moléculas CMH- 2 que activan a las células Th. Una vez que se activan de esta forma las células Th

pueden considerarse citotóxicas ya que son capaces de activar otras células efectoras. Esto incluye células Tc, macrófagos y linfocitos B.²

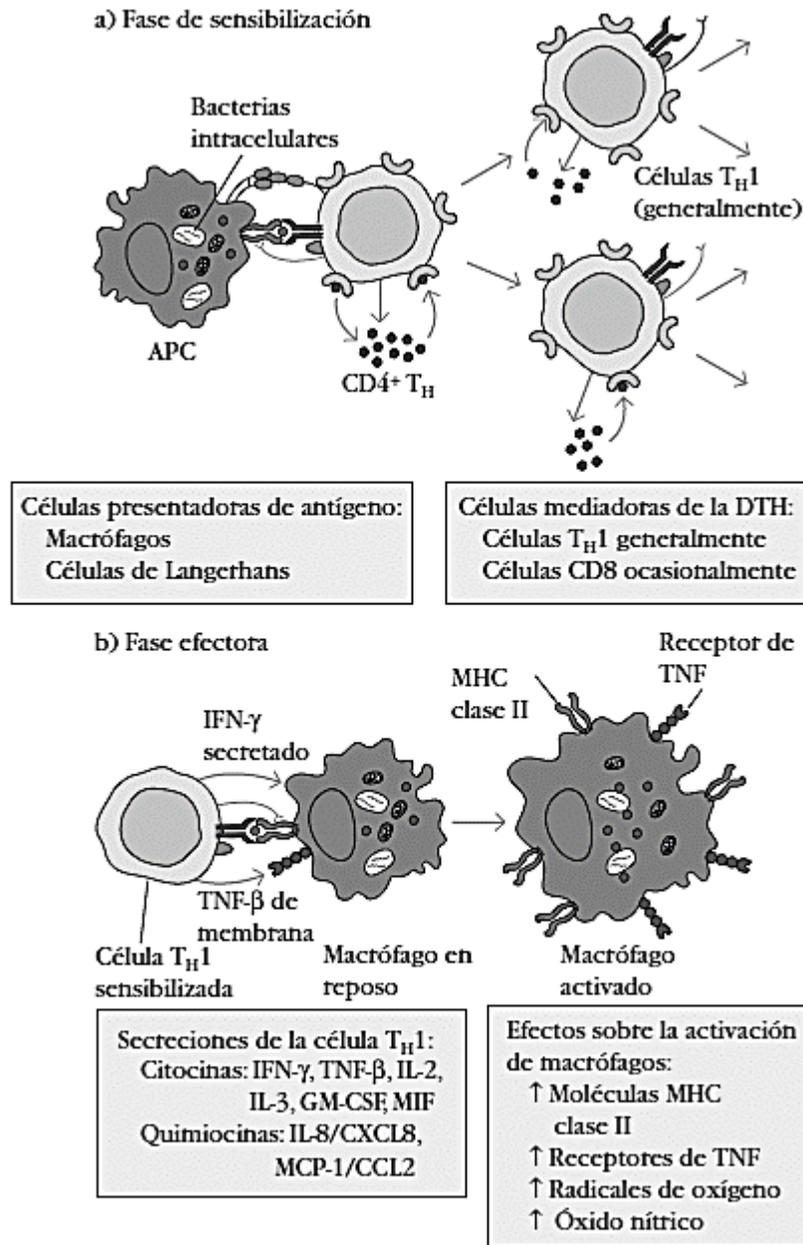


Fig. 25) Muestra el mecanismo de acción de la DTH (delayed type hypersensitivity) o Hipersensibilidad de tipo IV.¹

Se lleva a cabo por medio de dos mecanismos: citotoxicidad directa mediada por células e hipersensibilidad tardía.⁸

- Citotoxicidad directa mediada por células: Los linfocitos Tc destruyen directamente las células que expresan péptidos derivados de antígenos citosólicos presentados junto con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase 1. En las infecciones víricas las respuestas de los LTc pueden ocasionar lesión tisular porque destruyen células infectadas Incluso si el virus no tiene efectos citotóxicos. Algunos virus dañan de forma directa las células infectadas y se conocen como citopáticos pero otros no lo son. Ya que los LTc no pueden distinguir entre virus citopáticos y no citopáticos destruyen todas las células infectadas al margen de que la infección sea perjudicial o no.⁸ (fig.26)

Citólisis mediada por células T

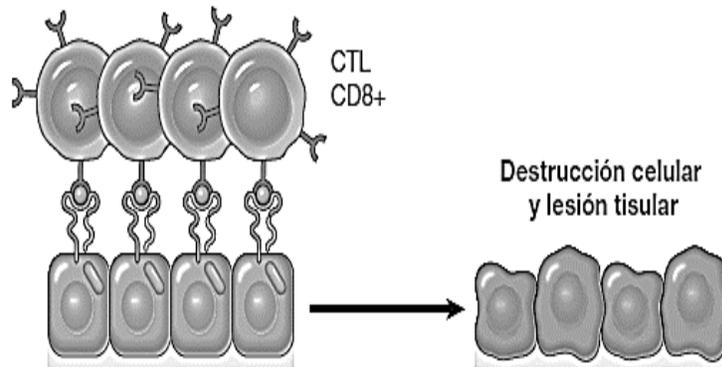


Fig.26) Muestra el mecanismo de citotoxicidad directa mediada por células T. ¹¹

- Hipersensibilidad tardía: Surge como respuesta a antígenos proteínicos solubles y afecta sobre todo a las células presentadoras de antígenos como los macrófagos y las células Th de tipo Th1. Durante la reacción, las células Th1 se activan y segregan un conjunto de citocinas que atraen y activan macrófagos, linfocitos, fibroblastos y otras células inflamatorias. Estas respuestas mediadas por células T requieren de la síntesis de moléculas efectoras y tardan entre 24 y 72 horas en desarrollarse, razón por la cual se conoce como trastornos por hipersensibilidad tardía.⁸ (fig. 27)

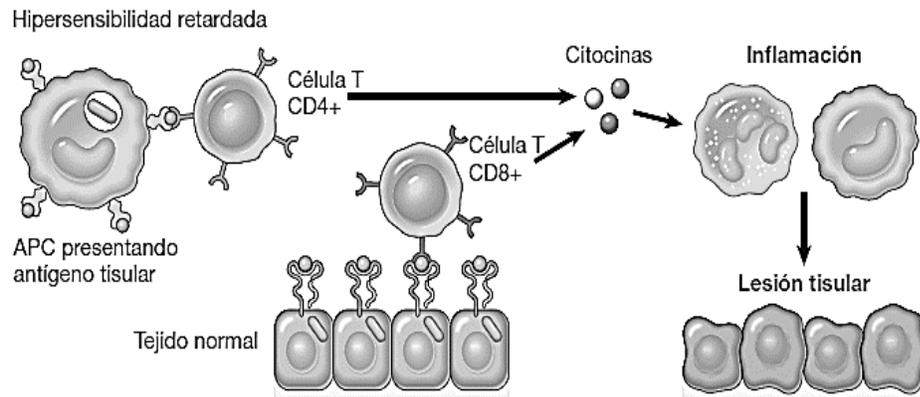


Fig. 27) Muestra el mecanismo de hipersensibilidad tardía en el tipo IV.

1.4.2.- Principales enfermedades desencadenadas por las reacciones de hipersensibilidad tipo IV: ¹⁰

- Dermatitis por contacto: Padecimiento en el cual la piel resulta enrojecida, adolorida o inflamada después del contacto directo con una sustancia.
- Tuberculosis: Infección bacteriana causada por un microorganismo llamado *Mycobacterium tuberculosis*. La bacteria suele atacar los pulmones, pero puede también dañar otras partes del cuerpo.
- Sarcoidosis: Es el crecimiento de pequeñas colecciones de células inflamatorias en diferentes partes del cuerpo. ¹⁰

2. LAS REACCIONES ALÉRGICAS EN LA PRACTICA ODONTOLÓGICA.

Las reacciones alérgicas que se presentan en el ejercicio de la odontología son desencadenadas por la hipersensibilidad tipo I. Son el resultado de una reacción antígeno-anticuerpo a una sustancia que el paciente ha sido previamente sensibilizado. Histamina y otros químicos complejos son liberados por las células del cuerpo causando síntomas en el paciente. Estos síntomas pueden limitarse localmente o generalizar anafilaxis.¹⁶ Ocurren frecuentemente y son las urgencias médicas más comunes. Varían de leves a severas, siendo incluso potencialmente letales y son desencadenadas por alérgenos que son encontrados fácilmente en la práctica de la odontología pues utilizados con frecuencia ya que son los materiales que comúnmente se emplean para la realización de procedimientos.¹⁵

En el consultorio dental los alérgenos más comunes son el látex, anestésicos locales y antibióticos aunque también pueden fungir como antígenos alimentos que el paciente haya ingerido previo de su visita. Los más frecuentes son nueces, ostiones, leche, fresas etc.¹⁶

Los signos y síntomas presentados durante una reacción alérgica pueden variar desde pequeñas manifestaciones locales hasta expresiones a nivel sistémico que de no ser atendidas puntualmente, provocan colapso respiratorio, cardiovascular y finalmente la muerte.¹⁵

Alergia leve:

Se presenta principalmente como respuesta a la liberación de histamina en forma de prurito y/o urticaria. Su tratamiento será meramente sintomático con la prescripción de antihistamínicos.¹⁵

Alergia severa:

Se presentara por medio de reacciones anafilácticas amenazando incluso la vida del paciente.¹⁵ Los principales órganos afectados son piel, mucosas, aparato gastrointestinal, cardiorrespiratorio. Los signos clínicos mucocutáneos pueden incluir eritema, prurito y edema con o sin angioedema. Los signos multiviscerales moderados incluyen hipotensión, taquicardia, disnea y alteraciones gastrointestinales.¹⁵ Las manifestaciones más grave son inflamación de las vías respiratorias, broncoespasmo grave, arritmias cardíacas y colapso cardiovascular.¹⁵ (fig.28)

Sistema	Signos	Síntomas
Pulmonar	Aumento de la frecuencia respiratoria, edema laríngeo, broncoespasmo, edema pulmonar	Sibilancias, estridor, tos, disnea, opresión en el pecho
Cardiovascular	Hipotensión, taquicardia, paro cardíaco	Opresión en el pecho y dolor cardíaco; arritmias
Mucocutáneo	Urticaria, enrojecimiento, diaforesis, edema periorbitario y gingival	Prurito, ardor
Neurológico	Alteración de la consciencia; pérdida del conocimiento	Mareo, desorientación, fatiga
Gastrointestinal	Vómito, diarrea	Náuseas, calambres
Renal	Disminución de la diuresis	
Hematológico	Coagulación intravascular diseminada	Sangrado de las mucosas

Fig.28) Muestra las características comunes de las reacciones anafilácticas.¹⁵

La suspensión inmediata del fármaco responsable, la administración temprana de epinefrina, el mantenimiento de la vía aérea con oxígeno al 100% y pedir ayuda son los pilares de un tratamiento exitoso.¹⁵

La epinefrina es el fármaco de elección de la anafilaxia, ya que sus efectos α -1 ayudan a elevar la presión arterial, mientras que sus efectos β -2 producen relajación del músculo liso bronquial al mismo tiempo que bloquean de forma eficaz los efectos de los mediadores.¹⁵ La absorción es más rápida las

contracciones plasmática son más altas en los pacientes que reciben epinefrina por vía intramuscular en el muslo y esta es también superior a la inyección intramuscular o subcutánea en el brazo.¹⁵

No se reconoce ninguna dosificación establecida o esquema de administración intravenosa epinefrina en anafilaxia. Los malos resultados durante la anafilaxia se asocian con una aplicación tardía o ausente sin suficientes o excesivas cantidades de epinefrina.¹⁵

2.1 Tratamiento:

El tratamiento de las reacciones alérgicas y anafilaxis es el mismo; proporcionar atención de apoyo y administrar epinefrina, mantener la vía aérea del paciente, proporcionar oxígeno y monitorear los signos vitales.¹⁶ La epinefrina es el tratamiento de elección para las reacciones alérgicas ya que revierte los síntomas inducidos por la histamina y bloquea una futura liberación de este mediador.¹⁶

Pasos a seguir:

1. Colocar al paciente en posición de Trendelenburg: Decúbito supino pero con la cabeza más baja que los pies, de manera que se facilita, por el efecto de la gravedad, el retorno de un gran volumen de sangre desde el sistema de la vena cava inferior al corazón.¹⁵

2. Establecer y mantener vía aérea:

a) Verificar que la vía aérea este abierta y sin riesgo de obstrucción. Se abre la boca en busca de algo que pueda obstruir la vía aérea, en caso de haber algo a nuestro alcance

lo retiramos haciendo un barrido de gancho con el dedo índice, en caso de no haber nada vamos a hacer la técnica de inclinación de cabeza.¹⁶

b) Se evalúa que la ventilación esté presente o no. Se utiliza la nemotecnia: VES: Ver: el pecho del paciente (si sube y baja). Escuchar: la respiración, Sentir: el aire que sale por la boca o nariz. Hay que determinar si respira por sí solo, con qué frecuencia y que tan profundas son las respiraciones.¹⁶

3. Administrar oxígeno: Abrir la vía aérea y evaluar si la respiración es espontánea y adecuada. Si el paciente no está respirando el profesional debe administrar oxígeno con presión positiva a través de un dispositivo de bolsa-válvula-mascarilla.¹⁵

4. Administrar epinefrina:

Tratamiento primario:

Epinefrina IM; solución 1:1000;

- 10 a 25 kg: 0.15 mg auto inyectable, IM (área anterolateral del muslo).
- 25 kg: 0.3 mg de epinefrina auto inyectable, IM (área anterolateral del muslo) o epinefrina (1:1000 solución) IM, 0.01 mg/kg por dosis (máximo 0.5 mg por dosis) IM (área anterolateral del muslo).

Pueden ser necesarias dosis repetidas de epinefrina (5 a 15 minutos).¹⁵

5. Establecer I.V: De forma hospitalaria. De persistir problemas después de la administración de epinefrina, se administrarán grandes volúmenes de líquidos, antihistamínicos y corticoides por vía intravenosa.¹⁵

CONCLUSIONES

- Aunque se basan en los mismos principios de inmunidad, los trastornos de hipersensibilidad son muy diferentes entre sí, tanto por mecanismos de acción específicos como por características generales.
- Es indispensable conocer los mecanismos de acción de las reacciones alérgicas con el fin de saber cómo manejarlas.
- En el consultorio dental, es probable que enfrentemos alguna situación de hipersensibilidad de tipo inmediato, por lo cual es importante conocer los pasos para manejar la eventualidad de una manera correcta y oportuna ya que de no hacerlo, corremos el riesgo de enfrentar un problema anafiláctico grave el cual incluso puede llevar a la muerte del paciente.
- Es de vital importancia conocer los procedimientos de auxilio y reanimación del paciente, ya que independientemente de que puede presentarse una situación de hipersensibilidad, también podemos enfrentar otro tipo de urgencias que van más allá de una reacción alérgica. Por ejemplo, asfixia, crisis convulsivas, hiperventilación, hipoglucemia etc.
- La mayoría de las manifestaciones clínicas de una reacción alérgica se presentan únicamente con urticaria por lo que pueden tratarse con antihistamínicos los cuales permiten detener las fases iniciales del proceso. Sin embargo, en caso de asma o choque anafiláctico, en los cuales el individuo mostrará dificultad respiratoria, debe tratarse de inmediato con adrenalina y procurarse con prontitud un medio

hospitalario con el fin de manejar el cuadro de manera adecuada y evitar complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Owen J, Punt J, Stranford S. Kuby. Inmunología. 7ª ed. México: McGraw Hill; 2014. p. 485-509
2. Mattson C, Grossman S. Porth, Fisiopatología. 9a ed. España: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 341-351.
3. Abbas A. Inmunología celular y molecular. 7ª ed. España: Elsevier; 2012. p. 407-417.
4. Rubin R, Strayer D. Patología: Fundamentos clínicopatológicos en medicina. 6ª ed. España: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 115-136.
5. Mohan H. Patología: Resumen y preguntas de autoevaluación. 6ª ed. Argentina: Médica panamericana; 2012. p. 41-53.
6. Mitchell R. Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 8ª ed. España: Elsevier; 2012 p. 108-119.
7. Parham P. El sistema inmune. 3ª ed. México: Manual moderno; 2011. p. 365-398
8. Mattson C. Fundamentos de fisiopatología. 3ª ed. España: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 345-353

9. Rojas W, Anaya J, Aristizábal B, Cano L, Gómez L, Lopera D. Compendio de la 15ª edición de inmunología de Rojas. 1ª ed. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2010. p. 331-339.
10. Damjanov I. Patología: Secretos. 3ª ed. España: Elsevier; 2010. p. 59-65
11. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbins y Cotran: Patología estructural y funcional. 8ª ed. España: Elsevier; 2010. p. 197-209
12. Murphy K, Travers P, Walport M. Inmunología de Janeway. 7ª ed. México: McGraw Hill; 2009. p. 555-598
13. Louis M, Rishi S, Shangazi W. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. Nature Reviews Immunology. 2010. 10, p. 317-327
14. Delves P, Martin S, Burton D, Riott I. Riott: Inmunología, fundamentos. 12ª ed. España, Panamericana; 2011. p. 219
15. Gutiérrez P, Gutiérrez H. Urgencias médicas en odontología. 2ª ed. México, Manual moderno; 2012. p. 217-220
16. Portzman S, Clark J. Management of medical emergencies in dental office. Dentalcare, continuing education, 2015. p. 22-23
17. Holt P, Strickland D. Interactions between innate and adaptive immunity in asthma pathogenesis: New perspectives from studies on acute exacerbations. The journal of allergy and clinical immunology, 2010 Abril 16; 125(5): 963-972.

18. Metcalfe D, Peavy R, Gilfillan A. Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis. *The journal of allergy and clinical immunology*, 2010 Agosto 20; 124(4): 639-646.
19. Woodfolk J. T-cell responses to allergens. *The journal of allergy and clinical immunology*, 2007 Febrero; 119(2): 280-294.
20. Ríos J, Ríos M. El concepto P-I: una nueva teoría inmunológica sobre las reacciones cutáneas asociadas a fármacos. *Revista médico científica*, 2011 Septiembre 23; 24(1): 20-32.

GLOSARIO

- **Afinidad.** Fuerza con que un ligando interactúa con un sitio de unión.
- **Alergia.** Reacción de hipersensibilidad que puede incluir fiebre, asma, enfermedad del suero, anafilaxis sistémica o dermatitis por contacto.
- **Anafilaxis.** Una reacción de hipersensibilidad tipo I inmediata que se desencadena por la degranulación de los mastocitos mediada por IgE. La anafilaxis sistémica conduce al choque y a menudo es letal.
- **Anticuerpo.** Proteína (inmunoglobulina) que consiste en dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas; reconoce un epítipo particular en un antígeno y facilita la eliminación de ese antígeno. El anticuerpo unido a la membrana se expresa en las células B que no encontraron un antígeno; el anticuerpo secretado se produce en las células plasmáticas. Algunos anticuerpos son múltiples de la estructura básica de cuatro cadenas. (**tetrámeros**)
- **Antígeno.** Cualquier sustancia (casi siempre ajena) que se une de manera específica con un anticuerpo o un receptor en la célula T; cuando actúa en la respuesta inmune se conoce como **alérgeno**.
- **Antígenos de histocompatibilidad.** Familia de proteínas que determina la capacidad de un individuo de aceptar injertos tisulares o celulares de otro. Los antígenos mayores de histocompatibilidad, que el *MHC* codifica. Participan en la presentación de antígenos. **HLA** es un ejemplo.
- **Apoptosis.** Cambios morfológicos relacionados con la muerte celular programada; incluyen fragmentación nuclear, formación de vesículas y liberación de cuerpos apoptóticos, que se fagocitan.
- **Artritis reumatoide.** Trastorno autoinmunitario caracterizado por inflamación crónica de las articulaciones.

- **Atópico.** Que tienen tendencia aumentada a producir reacciones de hipersensibilidad.
- **Autoinmunidad.** Respuesta inmunitaria anormal contra antígenos propios.
- **Basófilo.** Granulocito no fagocítico que expresa receptores Fc para IgE.
- **Cambio de clase (isotipo).** Cambio de la clase de anticuerpo que una célula B produce.
- **CD4.** Glucoproteína que sirve como correceptor en las células T restringidas a MHC clase II. La mayor parte de las células T cooperadoras son CD4.
- **CD8.** Proteína dimérica que sirve como correceptor en las células T restringidas a MHC clase I. La mayor parte de las células T citotóxicas son CD8.
- **Célula asesina natural (NK).** Una clase de linfocitos citotóxicos granulares grandes que no tienen receptores de células T ni B. Son destructoras de células tumorales independientes de los anticuerpos y también participan en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
- **Célula B de memoria.** Célula B persistente comprometida con antígeno.
La diferenciación de los linfocitos B da por resultado la formación de células plasmáticas, que secretan anticuerpo, y células de memoria.
- **Célula de memoria.** Linfocito de vida prolongada que se genera después de encuentros con antígeno; se estimula con más facilidad que los linfocitos vírgenes.
- **Célula dendrítica.** Célula presentadora de antígeno por excelencia para las células T colaboradoras.

- **Célula efectora.** Cualquier célula capaz de mediar una función inmunitaria (p. ej., células T_H activadas, linfocitos T citotóxicos (T_c) y células plasmáticas).
- **Célula plasmática.** Célula efectora del tipo B secretora de anticuerpos.
- **Célula presentadora de antígeno (CPA).** Cualquier célula que pueda procesar y presentar péptidos antigénicos relacionados con **moléculas MHC clase II** y que emita una **señal** necesaria para la activación de las células T. (por ej. Los macrófagos, las células dendríticas y las células B)
- **Célula T citotóxica (T_c).** Célula T que destruye células blanco de manera específica según el antígeno.
- **Célula T colaboradora (T_H).** Célula T que es estimulada por un antígeno para producir señales que fomentan las inmunorreacciones.
- **Citocina.** Cualquiera de las numerosas proteínas de bajo peso molecular secretadas que modifica la conducta de otras células.
- **Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC).** Muerte celular de células diana mediada por células NK.
- **Clona.** Células que provienen de una sola célula progenitora.
- **Complejo antígeno leucocítico humano (HLA).** Término para el CMH en el ser humano.
- **Complejo de ataque a membrana. (CAM):** El complejo de componentes del complemento C5-C9 que media la lisis celular al crear un poro en la membrana en la célula blanco.
- **Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).** Complejo de genes que codifican las moléculas de la superficie celular y que son necesarios tanto para la presentación de antígenos a las células T como para el rechazo rápido de injertos. Se denomina complejo HLA en el ser humano.

- **Complemento.** Grupo de proteínas séricas y de la membrana celular que interactúan entre sí y con otras moléculas de la inmunidad innata y adaptativa para atacar formas extracelulares de agentes patógenos.
- **Degranulación.** Liberación del contenido de los gránulos citoplasmáticos en los granulocitos.
- **Entrecruzamiento:** Capacidad de un anticuerpo particular o receptor de célula T de reaccionar con dos o más antígenos que tienen un epítipo común.
- **Eosinófilo.** Granulocito móvil con cierta función fagocítica que puede migrar de la sangre a los espacios tisulares.
- **Epítipo.** Porción de un antígeno a la que reconoce y se une un anticuerpo
- **Especificidad antigénica.** Capacidad del anticuerpo y el receptor de las células T de reconocer e interactuar con un solo determinante antigénico o epítipo único.
- **Factor quimiotáctico.** Agente que puede hacer que los leucocitos se muevan contra su gradiente de concentración.
- **Fagocito.** Célula con la capacidad de interiorizar y degradar microorganismos o partículas antigénicas; los neutrófilos y los macrófagos son los principales fagocitos.
- **Fagocitosis.** Captación de partículas al ser rodeadas por una célula.
- **Fragmento Fab.** Fragmento variable de una molécula de inmunoglobulina que se une a antígenos.
- **Fragmento Fc.** Fragmento constante una molécula de inmunoglobulina que se une a célula efectora.
- **Granulocito.** Cualquier leucocito que contiene gránulos citoplásmicos, sobre todo los basófilos, eosinófilos y neutrófilos.

- **Granzima.** Una de las enzimas que se encuentran en los gránulos de las células TC y que ayudan a iniciar la apoptosis de las células blanco.
- **Grupo de diferenciación (CD).** Colección de anticuerpos que reconocen un antígeno que se encuentra en uno o varios tipos celulares diferenciados específicos. Cada uno de los antígenos que este conjunto de anticuerpos reconoce se denomina marcador CD y se le asigna un número de identificación único.
- **Hipersensibilidad.** Respuesta inmunitaria exagerada que causa daño al individuo.
- **Hipersensibilidad inmediata.** Inmunorreacción exagerada mediada por anticuerpo (tipo I y II) o complejos antígeno-anticuerpo (tipo III) que se manifiesta minutos a horas después de la exposición de un individuo sensibilizado al antígeno.
- **Hipersensibilidad tardía.** Respuesta de hipersensibilidad tipo IV mediada por células T_H sensibilizadas, las cuales liberan numerosas citocinas y quimiocinas.
- **Histocompatible.** Denota a las células cuyos antígenos de histocompatibilidad mayor son idénticos.
- **Humoral.** Perteneciente al líquido extracelular; incluye el plasma, la linfa y los líquidos tisulares.
- **Inmunidad adaptativa.** Defensas del hospedador que están mediadas por células B y T después de la exposición al antígeno y que tienen especificidad, diversidad, memoria y reconocimiento de lo propio y lo ajeno.
- **Inmunidad celular.** Defensas del hospedador que son mediadas por células T contra antígenos específicos y varias células inespecíficas del sistema inmunitario. Protege contra bacterias intracelulares, virus y cáncer, y es la que ocasiona el rechazo de los injertos.

- **Inmunidad humoral.** Defensas del hospedador mediadas por anticuerpos presentes en el plasma, la linfa y los líquidos tisulares. Brinda protección contra bacterias extracelulares y macromoléculas ajenas
- **Inmunidad innata.** Defensas inespecíficas del hospedador que existen desde antes de la exposición al antígeno e incluyen mecanismos anatómicos, fisiológicos, endocíticos, fagocíticos e inflamatorios.
- **Inmunoglobulina. (Ig).** Familia de proteínas con actividad de anticuerpo.
- **Inmunoglobulina unida a membrana (Igm).** Forma de anticuerpo que se une a una célula como proteína transmembranal. Actúa como el
- **Interferones (IFN).** Varias citocinas glucoproteínas producidas y secretadas por ciertas células que inducen un estado antivírico en otras células y también ayudan a regular la inmunorreacción.
- **Interleucinas (IL).** Grupo de citocinas secretadas por los leucocitos que afectan sobre todo el crecimiento y la diferenciación de varias células hematopoyéticas y del sistema inmunitario
- **Isotipo.** Clase de anticuerpo determinada por la secuencia de la región constante de la cadena pesada. Los cinco isotipos humanos, designados IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, tienen diferencias estructurales y funcionales.
- **Leucocito.** Glóbulo blanco. La categoría incluye linfocitos, granulocitos, plaquetas, monocitos y macrófagos.
- **Leucotrienos.** Mediadores lipídicos de inflamación e hipersensibilidad tipo I; Son productos metabólicos del **ácido araquidónico.**

- **Linfocito.** Leucocito mononuclear que media la inmunidad humoral o celular.
- **Linfocito B.** Un linfocito que madura en la médula ósea y expresa anticuerpo unido con su membrana. Después de interactuar con un antígeno, se diferencia en células plasmáticas secretoras de anticuerpo y células de memoria.
- **Linfocito T.** Linfocito que madura en el timo y expresa un receptor de célula T, CD3, y CD4 o CD8. Se reconocen varias subpoblaciones distintas.
- **Linfocito T citotóxico (T_c).** Célula T efectora (casi siempre CD8) que puede mediar la lisis de las células blanco que tienen péptidos antigénicos en complejo con una molécula CMH. Por lo general surge de una célula TC activada por un antígeno.
- **Macrófago.** Leucocito fagocítico mononuclear que tiene funciones en la inmunidad adquirida y la innata.
- **Mastocito.** Célula derivada de la médula ósea presente en diversos tejidos.
- **Memoria inmunitaria.** Atributo del sistema inmunitario mediado por las células de memoria en el que un segundo encuentro con un antígeno induce un estado más intenso de reactividad inmunitaria.
- **Moléculas de adhesión celular (CAM).** Grupo de moléculas de la superficie celular que median la adhesión entre las células.
- **Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).** Proteínas codificadas por el complejo mayor de histocompatibilidad y agrupadas en las clases I, II y III.
- **Moléculas MHC clase I.** Proteínas heterodiméricas de membrana que se expresan en casi todas las células con núcleo y su función es presentar antígeno a las células T CD8 (T_c).

- **Moléculas MHC clase II.** Se expresan en las células presentadoras de antígeno y su función es presentar antígeno a las células CD4 (T_h).
- **Monocito.** Leucocito fagocítico mononuclear que circula poco tiempo en la corriente sanguínea antes de migrar a los tejidos donde se convierte en macrófago.
- **Motivo de activación de inmunorreceptor basado en tirosina (ITAM).** Secuencia de aminoácidos en la porción intracelular de las moléculas de la superficie celular transductoras de señales que interactúa con las cinasas intracelulares y las activa después de que el ligando se une con la molécula de superficie.
- **Neutrófilo.** Granulocito fagocítico circulante que participa en la reacción inflamatoria. Los neutrófilos son los leucocitos más numerosos en la circulación.
- **Opsonina.** Sustancia (p. ej., un anticuerpo o C3b) que promueve la fagocitosis de antígenos al unirse a ellos.
- **Opsonización.** Depósito de opsoninas sobre un antígeno que favorece el contacto adhesivo estable con una célula fagocítica apropiada.
- **Péptido antigénico.** En general, un péptido capaz de inducir una inmunorreacción, por ejemplo un péptido que forma un complejo con CMH que un receptor de célula T puede reconocer.
- **Perforina.** Producto citolítico de los linfocitos T citotóxicos (T_c) que se polimeriza para formar poros transmembranales en las células blanco.
- **Presentación de antígeno:** Degradación de antígenos por una de dos vías que producen péptidos antigénicos los cuales se presentan unidos a moléculas CMH en la superficie de las células presentadoras de antígeno o células propias alteradas.
- **Prostaglandinas.** Grupo de derivados lipídicos del ácido araquidónico con actividad biológica. Median la respuesta inflamatoria y la reacción

de hipersensibilidad tipo I al inhibir la agregación plaquetaria, aumentar la permeabilidad vascular e inducir la contracción del músculo liso.

- **Quimiocina.** Proteínas quimioatrayentes pequeñas que estimulan la migración y la activación de las células, en especial fagocitos y linfocitos. Tienen una participación fundamental en las respuestas inflamatorias.
- **Reacción inflamatoria.** Reacción tisular localizada en caso de lesión u otro traumatismo, caracterizada por dolor, calor, enrojecimiento e inflamación. Incluye efectos locales y sistémicos, y consiste en patrones alterados de flujo sanguíneo, entrada de células fagocíticas y otras células inmunitarias, eliminación de antígenos ajenos y curación del tejido dañado.
- **Receptor de célula B (BCR).** Complejo que comprende una molécula de inmunoglobulina unida a la membrana y dos moléculas Ig α /Ig β unidas para la transducción de señales.
- **Receptor de célula T (TCR).** Molécula para unión con antígeno que se expresa en la superficie de las células T y se relaciona con CD3. Es un heterodímero consistente en una cadena α y β o en una cadena γ y una δ .
- **Receptor Fc (FcR).** Receptor en la superficie celular específico para la porción Fc de ciertas clases de inmunoglobulina. Se encuentra en linfocitos, mastocitos, macrófagos y otras células accesorias. Puede ser Fc ϵ RI (de alta afinidad) o Fc ϵ RII (de baja afinidad).
- **Selección clonal.** Activación y proliferación mediada por antígeno de los miembros de una clona de células B que tienen receptores para el antígeno (o para complejos de MHC y péptidos derivados del antígeno, en el caso de las células T).
- **Señalización.** Comunicación intracelular iniciada por la interacción entre receptor y ligando.

- **Tolerancia.** Estado con ausencia de reacción inmunitaria a antígenos particulares o grupos de antígenos. El ejemplo típico es un organismo que no responde o es tolerante a sus propios antígenos.