

IMMUNOLOGÍA PARA ANESTESIOLOGOS

Part 2 – Reacciones de Hipersensibilidad

Dr. Katharine Kennedy

Anaesthetics Registrar, Mersey Deanery, UK

Dr. Tushar Dixit

Consultant Anaesthetist, St Helens and Knowsley NHS Trust, UK

Traducción: Dr. Diego Carrasquel.

Sociedad Venezolana de Anestesiología



Correspondencia a atotw@wfsahq.org

7 DE ABRIL DE 2016

PREGUNTAS

Antes de continuar, trate de responder las siguientes preguntas. Las respuestas puede encontrarlas al final del artículo, junto con una explicación. **Por favor responda, Verdadero o Falso:**

1. En relación a las reacciones de hipersensibilidad tipo I:

- Los 'Individuos Atópicos' se encuentran en mayor riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad tipo I.
- Requieren sensibilización previa al antígeno.
- Incluye reacciones anafilácticas.
- Son mediadas por IgG.
- Tienen solo una fase de reacción.

2. Reacciones anafilactoides:

- Se producen debido a la degranulación de los mastocitos.
- Son el resultado del entrecruzamiento de IgE en los mastocitos.
- Son inducidas en todos los individuos expuestos a sustancias anafilactoides.
- Se diferencian de las reacciones anafilácticas por la ausencia de triptasa del mastocito.
- Pueden causar hipotensión durante la inducción de la anestesia.

3. Las reacciones de hipersensibilidad tardía:

- También son conocidas como reacciones de hipersensibilidad tipo IV.
- Ocurren dentro de las 2 horas posteriores a la exposición al antígeno.
- Comprenden un infiltrado de células T-ayudadoras y macrófagos.
- Pueden conducir a la formación de granulomas
- Son más comúnmente observadas en reacciones cutáneas.

Puntos Claves

- La hipersensibilidad describe el proceso de daño tisular secundario a una reacción inflamatoria.
- Las reacciones de Hipersensibilidad son clasificadas en tipos I a IV según la Clasificación de Gell y Coombes.
- La Anafilaxis es una forma extrema de reacción tipo I, resultante de una extensa degranulación de mastocitos en interacción con un antígeno unido a IgE.
- La patogénesis de una reacción de hipersensibilidad, frecuentemente se debe a más de un tipo de hipersensibilidad ocurriendo simultáneamente.

INTRODUCCIÓN

En el primer tutorial de Inmunología cubrimos la inmunología básica que podría ayudar a desarrollar un entendimiento de dónde las cosas pueden salir mal; éstas son las áreas en las cuales nos enfocaremos en este tutorial. Como anestesiólogos somos muy conscientes de los riesgos que conlleva la hipersensibilidad en nuestros pacientes y somos particularmente temerosos de las reacciones anafilácticas. La Anafilaxia es estudiada durante el entrenamiento anestésico y los protocolos para su manejo son familiares para todos los anestesiólogos.

En este tutorial discutiremos los principios inmunológicos subyacentes a los cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD^{1,2}

Durante una reacción inmune, la liberación de mediadores inflamatorios produce aumento de la permeabilidad vascular y reclutamiento de células inflamatorias que causan inflamación de los tejidos locales. La

Suscríbese a ATOTW visitando www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week

hipersensibilidad describe el daño tisular secundario a una reacción inflamatoria exagerada.

Estas reacciones pueden ser en respuesta a la exposición a antígenos externos como el polen en la fiebre del heno, una respuesta inadecuada a un patógeno o incluso al propio tejido del individuo.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser descritas por la clasificación de Gell y Coombs. Esta fue planteada en 1963 por los inmunólogos Phillip Gell y Robin Coombs y sigue siendo la clasificación más ampliamente utilizada para la hipersensibilidad. Clasifica las reacciones, dependiendo de su escala temporal y etiología, en cuatro grupos independientes. Aunque los tipos son aparentemente independientes unos de otros, las reacciones de hipersensibilidad involucran frecuentemente más de un tipo al mismo tiempo.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO I ^{1,2,3}

Las reacciones de tipo I, son también conocidas como reacciones inmediatas y se ven en la anafilaxia, asma alérgica y eczema. Para estar en riesgo de reacciones de hipersensibilidad tipo I un individuo debe haber sido sensibilizado a un antígeno por una exposición previa. La primera exposición debe haber producido una inmunoglobulina E (IgE) específica para el antígeno; la memoria para esa IgE es entonces mantenida dentro del repertorio de células plasmáticas. La hipersensibilidad ocurre cuando una exposición subsecuente al antígeno induce la producción de IgE a gran escala, la cual se une a los receptores de Fcε de los mastocitos. La interacción de la IgE unida a mastocitos con su antígeno, induce degranulación y liberación de mediadores inflamatorios.

Los gránulos de los mastocitos contienen histamina. Cuando se degranulan, la liberación de histamina causa aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación, lo que contribuye a los efectos inmediatos observados en la hipersensibilidad tipo I. Otros factores liberados por la degranulación son factores quimiotácticos, responsables de atraer eosinófilos y basófilos circulantes, así como factor activador de plaquetas lo cual contribuye aún más a los cambios vasculares observados en estas reacciones.

Aunque descrita como 'hipersensibilidad inmediata', estas reacciones a menudo incluyen un componente tardío que ocurre 4 a 6 horas más tarde. Esta reacción retardada tiene dos etiologías; la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas que tienen propiedades vasoactivas similares a la histamina y la liberación de Interleukina-4 de las células T-ayudadoras 2 (Th2), lo que resulta en el reclutamiento de otras células inflamatorias. Este segundo pico en la reacción se conoce como la reacción de fase tardía y puede durar hasta 24 horas después de la exposición. El uso de corticosteroides en la fase inmediata reducirá o suprimirá esta reacción secundaria.

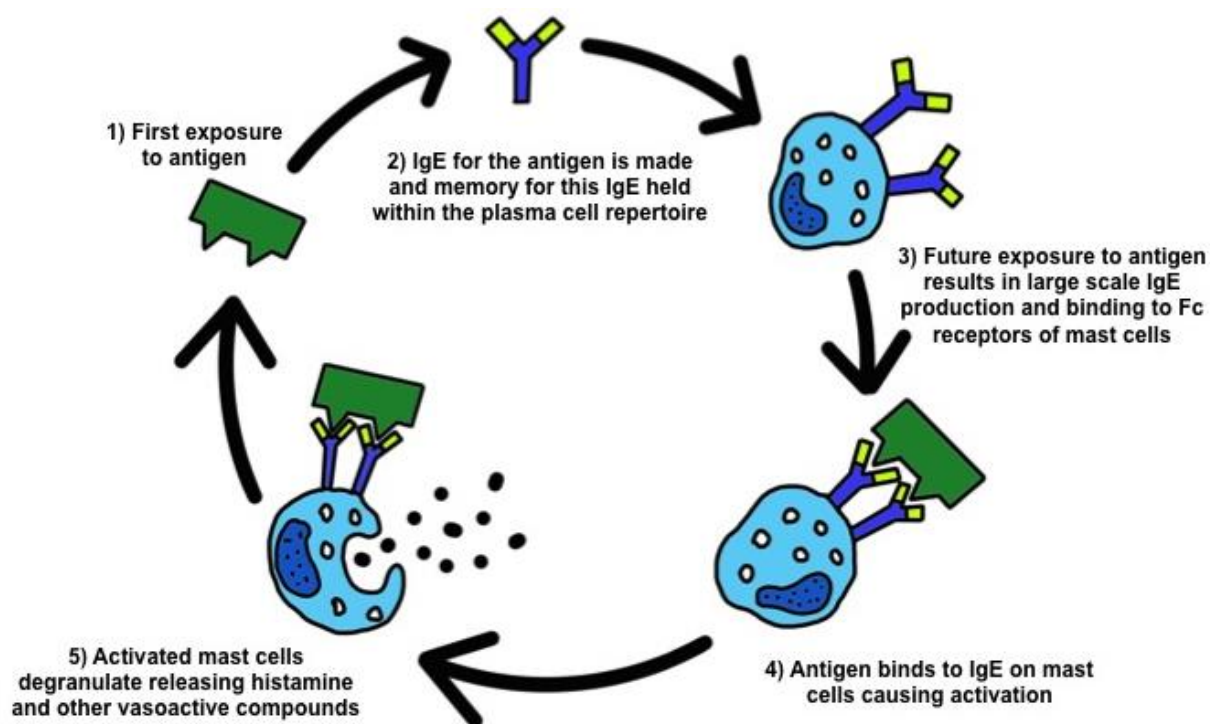


Figura 1: Representación diagramática de las reacciones de hipersensibilidad tipo I

Anafilaxia ^{1,3,5}

La mayoría de las reacciones de tipo I se producen localmente como resultado de la producción de IgE a los antígenos inhalados o ingeridos, como se ve con alergias al polen o alimentos. La anafilaxia es un ejemplo dramático de reacción de hipersensibilidad tipo I, que resulta de la administración sistémica del antígeno.

El curso temporal de la anafilaxia depende de la ruta de suministro del antígeno. Si el antígeno se administra sistémicamente a un individuo sensibilizado, por ejemplo a través de una picadura de abeja o una droga intravenosa, la anafilaxia sobreviene rápidamente. Cuando el antígeno se absorbe a través de la piel o tracto gastro-intestinal, la aparición de los síntomas anafilácticos puede ser más lenta, por ejemplo la alergia al látex o al maní.

Independiente del curso temporal, el mecanismo subyacente a las características clásicas en la anafilaxia es el mismo. La patología es debida a la degranulación generalizada de los mastocitos y amplia liberación subsecuente de histamina después de la exposición al antígeno en un individuo sensibilizado. La histamina produce contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación, lo que da lugar a los signos clásicos observados en la anafilaxia: urticaria, broncoespasmo, edema facial y colapso cardiovascular. El uso de adrenalina puede contrarrestar los efectos de la histamina a través de agonismo alfa y beta, provocando vasoconstricción y broncodilatación respectivamente. La adrenalina también contribuye a la reducción de la permeabilidad vascular.

Reacciones Anafilactoides ^{1,3}

Una pregunta común que aparece en exámenes es la diferencia entre reacciones anafilácticas y anafilactoides. Las reacciones anafilactoides son reacciones similares a la anafilaxia que también son resultado de la degranulación de mastocitos y liberación generalizada de histamina. En estas reacciones la estimulación inicial de los mastocitos no se produce a través de la interacción de IgE con el antígeno. En su lugar, los mastocitos son estimulados directamente por ciertas sustancias. Ejemplos de sustancias anafilactoides conocidas incluyen almidones dextranos, fluoresceína y medios de contraste radio opacos. Sin embargo, estas reacciones no son inducidas en todos los individuos expuestos a estos compuestos

Las reacciones anafilactoides pueden ser responsables de casos de colapso cardiovascular severo durante la anestesia; sin embargo el tratamiento tanto de reacciones anafilácticas como anafilactoides es el mismo y se deben seguir protocolos para su manejo. El uso de pruebas de triptasa de los mastocitos sólo confirmará la degranulación y no proporcionará una diferenciación entre las dos reacciones. Si se sospecha reacción anafilactoides, es esencial buscar asesoramiento inmunológico y excluir la anafilaxia

Atopia ^{1,4}

Algunos individuos son más propensos a enfermedades alérgicas que otros, debido a una predisposición heredada a la atopia. Como se explicó en el tutorial anterior, las células Th2 están involucradas en la activación de las células B para producir inmunoglobulinas y pueden estimular la producción de IgE. Los individuos atópicos tienen un cambio en el equilibrio de las células T-ayudadoras a una respuesta predominante Th2. Esto conlleva a una tendencia heredada para producir IgE a antígenos externos comunes por lo tanto estas personas son más propensas a experimentar reacciones de hipersensibilidad tipo I como asma, eczema e incluso anafilaxia.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO II ^{1,3}

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo II son categorizadas como reacciones mediadas por anticuerpos. Se producen cuando un anticuerpo o inmunoglobulina es producido en respuesta a antígenos inocuos, dando por resultado una respuesta inmune no deseada. Como se discutió en el primer tutorial, las inmunoglobulinas son vitales para la protección contra patógenos externos: Ellas opsonizan las células para la destrucción por leucocitos, mientras que también reclutan otras células inmunitarias para dar lugar a una reacción inflamatoria.

La hipersensibilidad tipo II puede ocurrir cuando las células B que producen inmunoglobulina contra células nativas no se eliminan durante el desarrollo. Cuando esto ocurre, los individuos están en riesgo de enfermedades autoinmunes como enfermedades específicas de órgano y anemias hemolíticas inmunes. Un ejemplo de enfermedad autoinmunitaria específica de órgano debido a hipersensibilidad tipo II es el síndrome de Goodpasture. En esta condición, se producen anticuerpos contra el colágeno tipo IV que se encuentra en la membrana basal del glomérulo y pulmón. La unión de anticuerpos contra el colágeno induce inflamación y subsecuente daño a la membrana basal, que la hacen no funcional.

Otros ejemplos de enfermedades autoinmunes mediadas por hipersensibilidad tipo II son la Anemia Hemolítica autoinmune, donde los anticuerpos son específicos para antígenos de los glóbulos rojos, y la Miastenia Gravis, donde se producen anticuerpos contra el receptor de acetilcolina. La destrucción de cada objetivo se produce en estas condiciones, resultando en anemia y debilidad neuromuscular, respectivamente.

Algunas reacciones de tipo II ocurren en respuesta a antígenos extraños en las células transfundidas o trasplantadas. En estos casos, aunque indeseada, la reacción es debido a un sistema inmune funcional. El riesgo de rechazo al trasplante y reacciones transfusionales se reduce cotejando la compatibilidad de donante y receptor.

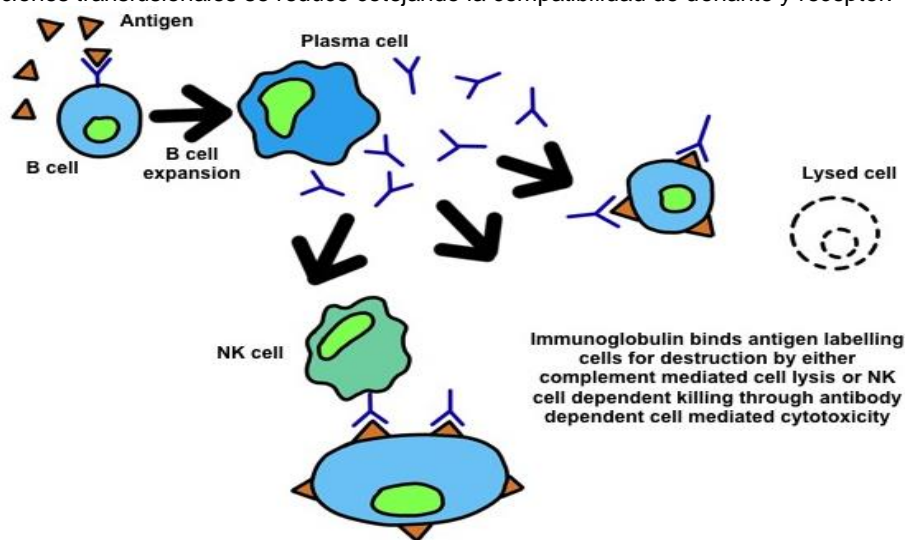


Figure 2: Reacción de Hipersensibilidad tipo II. La presencia del antígeno estimula células B específicas. La célula B experimenta expansión clonal y produce grandes cantidades de inmunoglobulina contra el antígeno. Uniéndose al antígeno, la inmunoglobulina etiqueta la célula para su destrucción por células NK o por complemento.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO III ^{1,3}

Las reacciones de hipersensibilidad tipo III ocurren posteriormente a la deposición de complejos inmunes, esto resulta en activación del complemento e inflamación. Por este motivo también son conocidas como reacciones de hipersensibilidad mediada por complejos inmunes. En el individuo sano los complejos antígeno-anticuerpo se mantienen como complejos inmunes solubles en la sangre por las proteínas C2 y C4 del complemento. Estos complejos inmunes se unen a receptores de complemento en los glóbulos rojos, permitiendo su transporte al bazo, donde los complejos son removidos y destruidos. Si la producción de complejos inmunes es mayor que su eliminación, es entonces cuando puede evidenciarse patología.

Cuando hay producción excesiva de complejos inmunes puede ocurrir precipitación. Esto conduce a la activación del complemento, reclutamiento de células inmunes y daño tisular por liberación de mediadores inflamatorios y radicales libres. Las áreas afectadas por la precipitación de complejos inmunes tienden a ser sitios de filtración como glomérulos, membrana sinovial y la membrana basal epidérmica.

Algunos individuos tienen una mayor predisposición a la hipersensibilidad tipo III; esto puede ser debido a tendencias hereditarias o procesos patológicos preexistentes. Tendencias hereditarias se deben a la deficiencia de la proteína de complemento C2 o C4, lo que causa la precipitación creciente debido a la reducida solubilidad del complejo. El lupus eritematoso sistémico (LES) es un ejemplo de una condición pre-existente, con mayor riesgo de hipersensibilidad tipo III. Esto puede ser debido a menos receptores de complemento en los glóbulos rojos, lo que conduce a una menor tasa de eliminación.

En algunos casos de hipersensibilidad tipo III la patología es inducida por la alta carga antigénica. Esto se ve en la alveolitis alérgica extrínseca o del pulmón de granjero, donde las partículas de polvo orgánico inhalado producen grandes cantidades de complejos inmunes en los pulmones y causan inflamación de los alvéolos. Como se mencionó, los glomérulos son sitios comunes de hipersensibilidad tipo III debido a su función en la filtración del plasma. Hay varias formas de daño a los glomérulos mediada por complejos inmunes, pero la más común es la nefropatía por IgA o enfermedad de Berger. Esta es el resultado de la deposición del complejo IgA en el mesangio glomerular. La deposición de complejos inmunes también es responsable del daño renal observado en la glomerulonefritis postestreptocócica y en el LES.

La púrpura de Henoch-Schönlein es una enfermedad sistémica caracterizada por erupción vasculítica, articulaciones dolorosas, dolor abdominal y ocasionalmente glomerulonefritis. Esta condición también es el resultado de hipersensibilidad tipo III y surge a partir de la deposición extensa de complejos que contienen IgA.

Otros enfermedades debidas a la hipersensibilidad de tipo III incluyen a la artritis reumatoide, donde se depositan complejos inmunes en sinovial de las articulaciones, y la dermatitis herpetiforme, que produce una reacción bulosa cutánea debido a la deposición de complejos de IgA en la dermis.

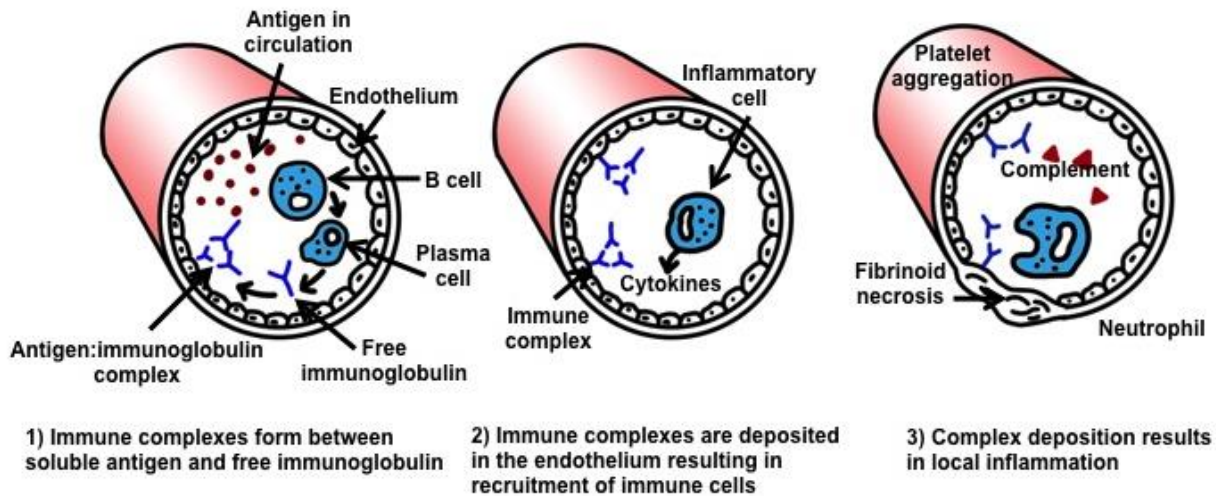


Figura 3: Patogénesis de la Hipersensibilidad tipo III.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV ^{3,4,5}

Las reacciones de hipersensibilidad tipo IV se originan debido a las acciones de células T estimuladas por antígenos específicos. Estas reacciones pueden tomar hasta doce horas para desarrollarse y por lo tanto también son conocidas como hipersensibilidad retardada. Normalmente estas reacciones se producen tras el contacto de un antígeno sensibilizante con la piel, donde los efectos son vistos como dermatitis de contacto. En estos procesos, el antígeno es tomado por las células inmunes naturales locales tales como los macrófagos. Estas células entonces actúan como células presentadoras de antígeno y activan células T CD4 +, antígeno específicas. Las células T activadas de esta manera tienden a adoptar un perfil Th1 y migran a la zona de alta carga antigénica donde liberan citoquinas inflamatorias como el interferón- γ (IFN- γ), IL-1, IL-2 y IL-6. El resultado de las citoquinas es inflamación local a través de un aumento en la permeabilidad vascular y mayor migración y activación de células inmunes.

En un reto antigénico no persistente la reacción tiende a ser máxima a las 24-48 horas post exposición. Si el estímulo antigénico se prolonga, la respuesta inflamatoria en desarrollo puede resultar en formación de granulomas caracterizados por células gigantes multinucleadas producidas por la fusión de macrófagos. Las reacciones granulomatosas pueden tomar semanas para resolverse. No todas las reacciones de tipo IV son cutáneas. Los mismos mecanismos parecen contribuir al desarrollo de diabetes tipo I y esclerosis múltiple, donde las células Th1 generan un ataque contra las células β del páncreas y la proteína básica de la mielina, respectivamente. Como una enfermedad granulomatosa, es probable que reacciones de tipo IV estén también implicadas en la enfermedad de Crohn; sin embargo, el antígeno de activación es desconocido.

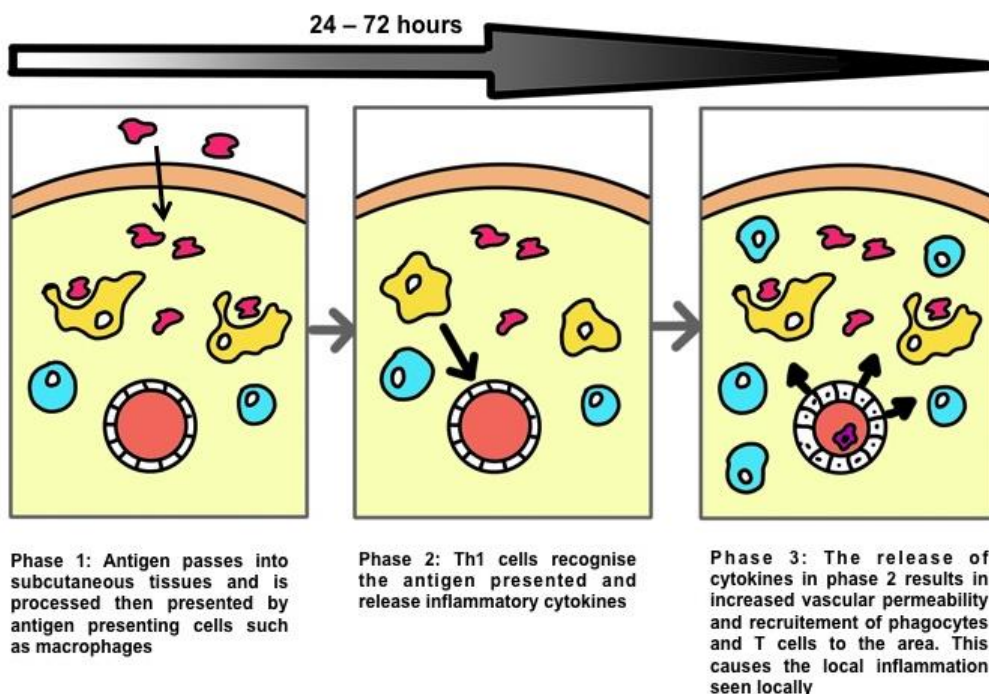


Figura 4: Patología de la Hipersensibilidad Cutánea tipo IV.⁴

RESUMEN

Una comprensión de los procesos inmunes subyacentes a la hipersensibilidad no sólo ayuda con la preparación para los exámenes o evaluaciones, sino que también ayuda con la práctica diaria. Estas reacciones pueden manifestarse como una reacción menor tipo IV a la colocación de un apósito adhesivo o una reacción anafiláctica severa a fármacos administrados sistémicamente.

La clasificación de Gell y Coombs es una descripción útil de cuatro diferentes etiologías subyacentes a las patologías en las reacciones de hipersensibilidad. Estos procesos no son siempre debidos a un sistema inmune alterado y por lo tanto algunas reacciones requieren prevención con agentes inmunosupresores, por ejemplo en enfermedades autoinmunes o en la prevención de rechazo a trasplantes. Aunque la clasificación describe las reacciones como entidades separadas, en realidad múltiples etiologías pueden contribuir al cuadro clínico

RESPUESTAS

1.

- a) **Verdadero:** Las reacciones de hipersensibilidad tipo I son más frecuentes en individuos atópicos.
- b) **Verdadero:** Las reacciones de hipersensibilidad tipo I requieren sensibilización previa al antígeno.
- c) **Verdadero:** Anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad tipo I bien descrita.
- d) **Falso:** Las reacciones de hipersensibilidad tipo I son mediadas por IgE.
- e) **Falso:** Las reacciones de hipersensibilidad tipo I tienen fases de reacción temprana y tardía.

2.

- a) **Verdadero:** Las reacciones anafilactoides ocurren debido a la degranulación de mastocitos
- b) **Falso:** Las reacciones anafilactoides son independientes de IgE
- c) **Falso:** Las reacciones anafilactoides ocurren sólo en algunos individuos expuestos a ciertos desencadenantes
- d) **Falso:** El incremento de la triptasa de los mastocitos confirma la degranulación de los mastocitos y puede ocurrir tanto en reacciones anafilácticas como anafilactoides.
- e) **Verdadero:** Las reacciones anafilactoides pueden ser causa de la hipotensión severa durante la inducción de la anestesia

3.

- a) **Verdadero:** Las reacciones de hipersensibilidad tardía son también conocidas como reacciones de hipersensibilidad tipo IV
- b) **Falso:** Las reacciones de hipersensibilidad tardía son máximas a las 24-48 horas post exposición
- c) **Verdadero:** Las reacciones de hipersensibilidad tardía comprenden un infiltrado de células T-ayudadoras y macrófagos.
- d) **Verdadero:** Las reacciones de hipersensibilidad tardía pueden resultar en la formación de granulomas.
- e) **Verdadero:** Las reacciones de hipersensibilidad tardía son más comúnmente observadas en reacciones cutáneas.

REFERENCIAS

- 1) Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N; *Essentials of Clinical Immunology*, 6th Ed. Oxford, Wiley-Blackwell, 2014
- 2) Male, D; *Immunology: An Illustrated Outline*, 3rd Ed. London, Mosby-Wolfe, 1998.
- 3) Todd I, Spickett G; *Lecture Notes Immunology*, 6th Ed. Oxford, Wiley-Blackwell, 2010
- 4) Murphy K, Travers P, Walport M; *Immunobiology*, 7th Ed. New York, Garland Science, 2008.
- 5) Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I; *Immunology*, 7th Ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2006.



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>