

# Hipersensibilidad Inmediata

Hipersensibilidad Tipo I según Gell y Coombs

*Marisol Pocino Gistau*; PhSc

Cátedra de Inmunología

Escuela de Medicina "José María Vargas"

Facultad de Medicina

Universidad Central de Venezuela

2020

# Reacciones de Hipersensibilidad

- Las reacciones de hipersensibilidad constituyen una respuesta inmune excesiva ante la presencia de un antígeno

Respuesta efectora aumentada y lesión tisular

Respuesta efectora humoral o celular

Antígenos propios o extraños

*Immunopatologías*

# Reacciones de Hipersensibilidad

## Clasificación de Gell y Coombs

Cuatro tipos de hipersensibilidades según el tipo de respuesta inmune involucrada

### Tipo I: Hipersensibilidad inmediata

- Comienza minutos después de la exposición al antígeno
  - Ejemplos: alergia a antígenos ambientales, picaduras de insectos

### Tipo III: Hipersensibilidad mediada por depósito de complejos inmunes

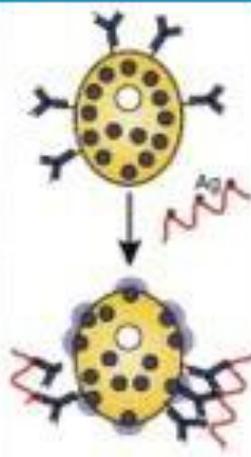
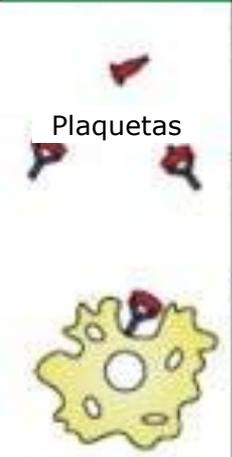
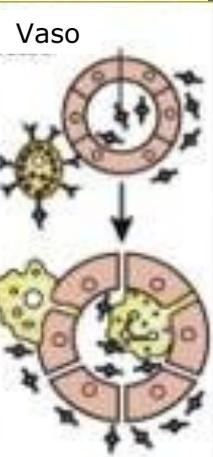
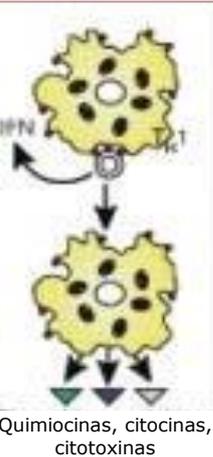
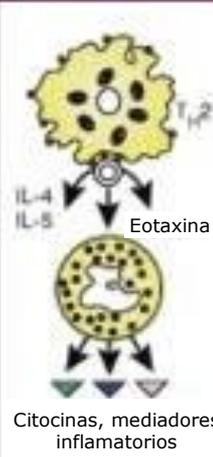
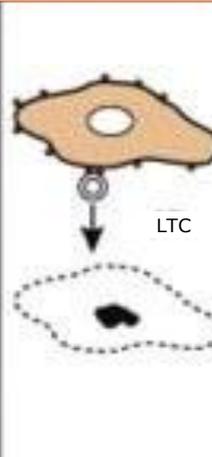
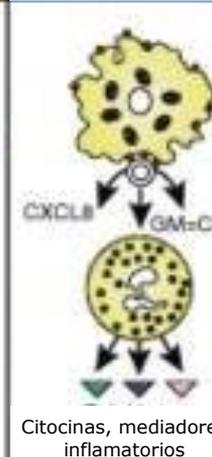
- Comienza 2 a 6 horas después de la exposición al antígeno
  - Ejemplos: enfermedad del suero, reacción de Arthus localizada

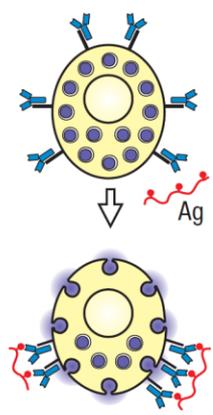
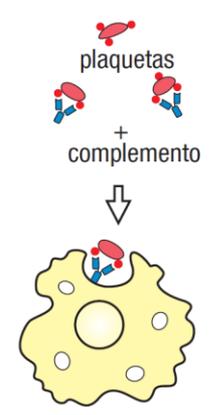
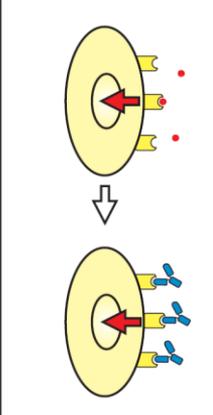
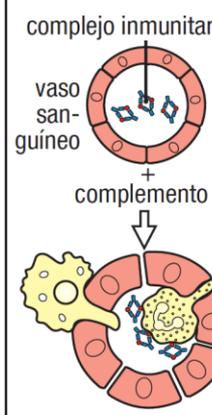
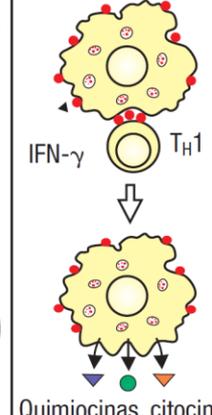
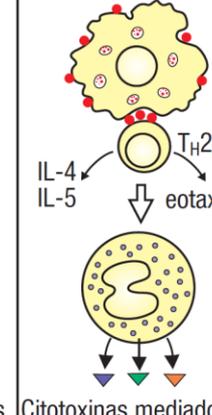
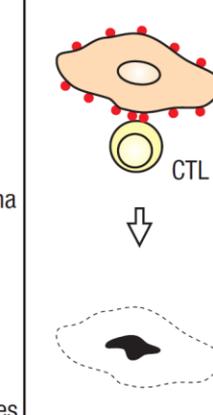
### Tipo II: Hipersensibilidad citotóxica (mediada por Ac)

- Comienza minutos u horas después de la exposición
  - Ejemplos: anemia hemolítica autoinmune, eritroblastosis fetal

### Tipo IV: Hipersensibilidad retardada

- Comienzo de la inflamación en 2-6 horas; máximo 24-48 horas después de la exposición al antígeno
  - Ejemplos: prueba cutánea con PPD (TBC), dermatitis por contacto

	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IVa	Tipo IVb	Tipo IVc	Tipo IVd
<b>Mediador</b>	<b>IgE</b>	<b>IgG</b>	<b>IgG</b>	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ (células TH1)	IL-5, IL-4/IL-13 (células TH2)	Perforina/Grazima B (LTC)	CXCL-8 GM-CSF (células T)
<b>Antígeno</b>	<b>Antígeno Soluble</b>	<b>Ag asociado a células o a matriz</b>	<b>Antígeno Soluble</b>	Ag soluble presentado por cél T o estim dir de céls T	Ag soluble presentado por cél T o estim dir de céls T	Ag asociado a cél o estim dir cel T	Ag soluble presentado por cél T o estim dir de céls T
<b>Células Efectoras</b>	Activación de Mastocitos	Células FcR+ (fagocitos, NK)	Céls FcR+ C' - IC	Activación de Macrófagos	Eosinófilos	Células T	Neutrófilos
							
<b>Ejemplos</b>	Rinitis Alérgica, Asma, Anafilaxia sistémica	Anemia Hemolítica, Trombocitopenia	Enf del suero Reacción de Arthus	Reacción de tuberculina, dermatitis por contacto (con IVc)	Asma crónica, rinitis crónica alérgica, exantema máculopapular con eosinofilia	Dermatitis por contacto, exantema maculopapular y buloso, hepatitis	<b>AGEP</b> <b>Enf de Behçet</b>

	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
<b>Reactivo inmunitario</b>	IgE	IgG		IgG	Células T <sub>H</sub> 1	Células T <sub>H</sub> 2	CTL
<b>Antígeno</b>	Antígeno soluble	Antígeno relacionado con la célula o la matriz	Receptor de superficie celular	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígenos solubles	Antígeno relacionado con las células
<b>Mecanismo efector</b>	Activación de la célula cebada	Complemento, células de FcR <sup>+</sup> (fagocitos, linfocitos citolíticos)	El anticuerpo altera la señalización	Complemento, fagocitos	Activación de macrófagos	Producción de IgE, activación de eosinófilo, mastocitosis	Citotoxicidad
							
<b>Ejemplo de reacción de hipersensibilidad</b>	Rinitis alérgica, asma, anafilaxia general	Algunas alergias a fármacos (p. ej., penicilinas)	Urticaria crónica (anticuerpo contra FcεR1α)	Enfermedad del suero, reacción de Arthus	Dermatitis de contacto, reacción a la tuberculina	Asma crónica, rinitis alérgica crónica	Rechazo de injerto

**Fig. 13-1. Las reacciones de hipersensibilidad son mediadas por mecanismos inmunitarios que producen lesión en los tejidos.**

En general se reconocen cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad. Las de **tipos I a III** son mediadas por anticuerpos y se distinguen por las diferentes clases de antígenos que se reconocen y las diversas clases de anticuerpo que intervienen. Las respuestas de **tipo I** son mediadas por IgE, la cual desencadena la activación de las células cebadas, en tanto que las de **tipos II y III** son mediadas por IgG, que pueden involucrar mecanismos mediados por complemento y efectores fagocíticos en grados variables, lo que depende de la subclase de IgG y las características del antígeno implícito. Las respuestas de **tipo II** se dirigen contra los antígenos de la superficie celular o de la matriz, en tanto que las respuestas de **tipo III** se dirigen contra los antígenos solubles y la lesión de tejidos

involucrados es causada por respuestas desencadenadas por complejos inmunitarios. Una categoría especial de respuestas de **tipo II** implica a los anticuerpos IgG contra los receptores de superficie celular que alteran las funciones normales del receptor, ocasionando la activación incontrolable o bloqueando la función del mismo. Las reacciones de **hipersensibilidad de tipo IV** son mediadas por células T y pueden subdividirse en **tres grupos**. En el **primer grupo**, la lesión histica es causada por la activación de los macrófagos por las células TH1, lo cual origina una respuesta inflamatoria. En el **segundo**, la lesión es causada por la activación de las células TH2 de las respuestas inflamatorias en las cuales predominan los eosinófilos; en el **tercero**, la lesión es causada de manera directa por las células T citotóxicas (CTL).

# Hipersensibilidad tipo I

- Conceptos Generales
- Mediadores y Células
- Fases de la Respuesta Alérgica
- Manifestaciones Clínicas
- Procedimientos Diagnósticos
- Estrategias Terapéuticas



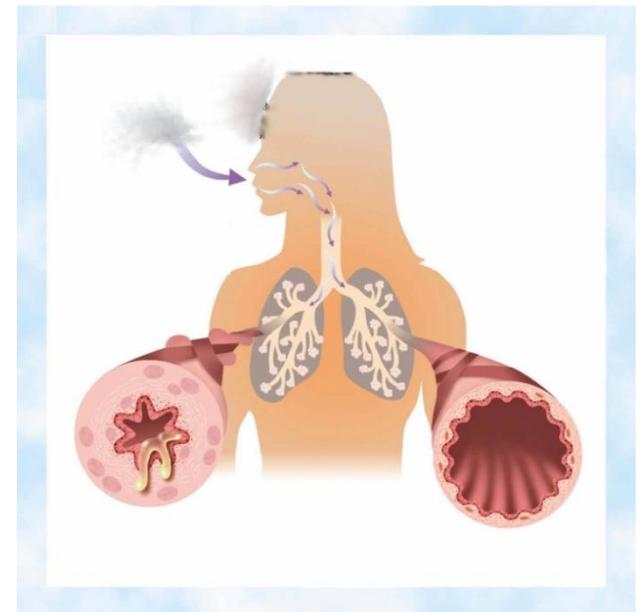
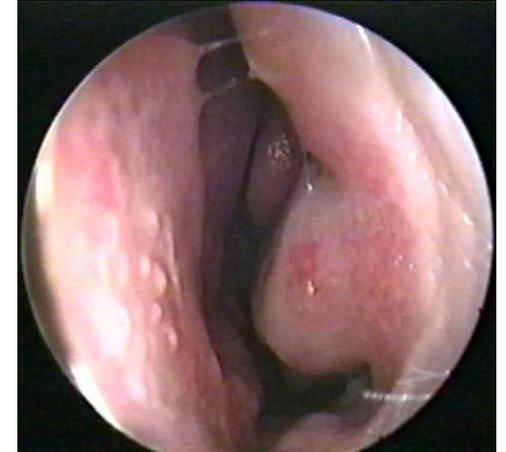
Figure 12-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

*Dermatophagoides spp*

# Conceptos básicos

- Alergia
- Atopia
- Anafilaxia
- Hipersensibilidad
- Alérgenos

# Manifestaciones Clínicas



## Reacciones alérgicas mediadas por IgE

Síndrome	Alergenos comunes	Vía de entrada	Respuesta
Anafilaxia generalizada	Fármacos Suero Venenos Alimentos, por ejemplo, cacahuates	Intravenosa (en forma directa o después de la absorción oral hacia la sangre)	Edema Aumento de la permeabilidad vascular Edema laríngeo Colapso circulatorio Muerte
Urticaria aguda (roncha e inflamación)	Pelo de animales Picaduras de insectos Pruebas de alergia	A través de la piel Vía general	Aumento local en el flujo sanguíneo y en la permeabilidad vascular
Rinoconjuntivitis estacional (fiebre del heno)	Pólenes (ambrosía, árboles, hierbas). Heces del ácaro del polvo	Inhalación	Edema de la mucosa nasal Estornudos
Asma	Caspa (gato) Pólenes Heces del ácaro del polvo	Inhalación	Constricción bronquial Aumento en la producción de moco Inflamación de las vías respiratorias
Alergia a los alimentos	Nueces, Moluscos, Cacahuates, Leche, Huevos, Pescado, Soya, Trigo	Oral	Vómito, Diarrea, Prurito, Urticaria, Anafilaxia (raras veces)

# Factores que determinan la aparición de Hipersensibilidad tipo I

- Relativos al Alérgeno
- Relativos al Individuo
- Relativos al Ambiente

# Relativos al Alérgeno

- Gran parte de la alergia humana es causada por un número limitado de proteínas pequeñas inhaladas, que de manera reproducible desencadenan:

**La producción de IgE en individuos susceptibles.**

- En general las personas inhalamos muchas proteínas diferentes que no inducen la producción de IgE
- Esto plantea una duda: ¿Qué características tienen las proteínas que comúnmente son alérgenos?
- Se han descrito algunas propiedades generales

## Características de los alergen<sub>os</sub> inhalados que pueden favorecer la sensibilización de las células T<sub>H</sub>2 que estimulan respuestas de IgE

Proteína, a menudo con cadenas laterales de carbohidratos	Sólo las proteínas desencadenan respuestas de célula T
Enzimáticamente activos	Los alergen <sub>os</sub> suelen ser proteasas
Dosis baja	Favorece la activación de las células T CD4 productores de IL-4
Bajo peso molecular	El alergen <sub>o</sub> puede difundirse fuera de la partícula hacia el moco
Muy soluble	El alergen <sub>o</sub> puede separarse con facilidad de la partícula
Estable	El alergen <sub>o</sub> puede sobrevivir en la partícula desecada
Contiene péptidos que fijan las moléculas MHC de clase II del hospedador	Necesarios para la sensibilización de células T

Alergenicidad

# Alérgenos mejor descritos

source	airborne particles	dimension of airborne particle ( $\mu\text{m}$ )	allergen		
			name	MW (kDa)	function/homologies
dust mite – <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	faeces	10–40	Der p1 Der p2	25 13	cysteine protease (epididymal protein)
cats – <i>Felis domesticus</i>	dander particles	2–15	Fel d1	36	uteroglobin
German cockroach – <i>Blattella germanica</i>	frass, saliva and other debris	$\geq 5$	Bla g2 Bla g4 Bla g5	36 21 23	aspartic protease calycin glutathione-S-transferase
rat – <i>Rattus norvegicus</i>	urine on bedding ?	2–20	Ral n1	19	pheromone binding protein
grass	pollen	30	Lol p1	29	not known
fungi – <i>Alternaria alternata</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>	spores spores	$14 \times 10$ 2	Alt a1 Asp f1	28 18	not known mitogillin

# Relativos al individuo

## Predisposición Genética

- Aumento del riesgo de atopia en hijos de atópicos
- Polimorfismos en genes funcionalmente relacionados:
  - IL-4
  - FcεRI
  - MHC Clase II

# Genes de susceptibilidad

Gen	Naturaleza del polimorfismo	Posible mecanismo de la interrelación
IL-4	Variante promotora	Variación en la expresión de IL-4
Cadena $\alpha$ del receptor de IL-4	Variante estructural	Aumento en la señalización en respuesta a IL-4
Cadena $\beta$ del receptor IgE de gran afinidad	Variante estructural	Variación en las consecuencias de la fijación de IgE por antígeno
Genes de MHC de clase II	Variante estructural	Aumento en la presentación de péptidos derivados de alérgenos particulares
Locus del receptor de célula T $\alpha$	Marcadores microsatélites	Mayor reconocimiento de determinados péptidos derivados de alérgeno por las células T
ADAM33	Variantes estructurales	Variación en la remodelación de las vías respiratorias
Receptor adrenérgico $\beta_2$	Variantes estructurales	Aumento de la hiperactividad bronquial*
5-Lipooxigenasa	Variante promotora	Variación en la producción de leucotrienos†
Familia del gen TIM	Variantes promotoras y estructurales	Regulación del equilibrio de células $T_H1/T_H2$

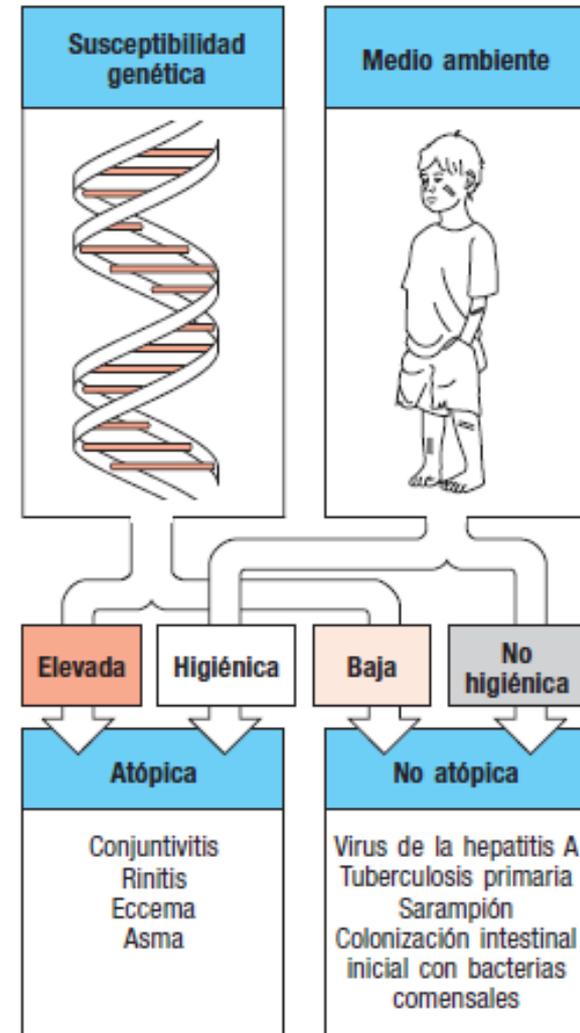
# Factores Ambientales

- Cambios en la exposición a agentes infecciosos
- Concentraciones ambientales de alérgenos
- Contaminación ambiental
- Cambios en la dieta

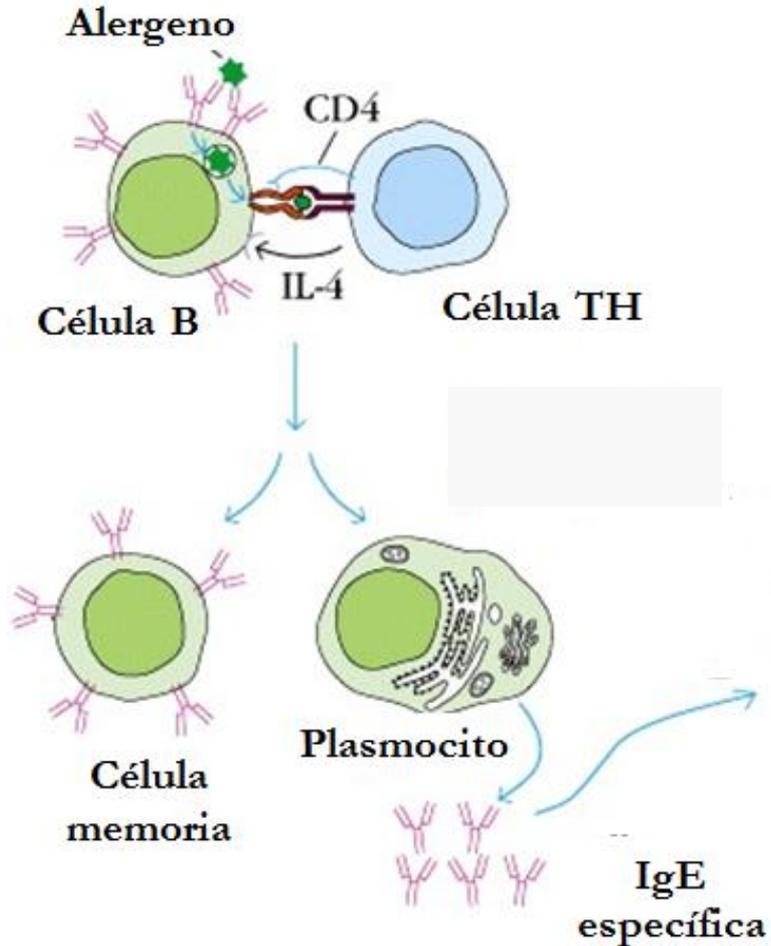
# Enfermedades Alérgicas, Genes y Medio Ambiente

## “Hipótesis de la Higiene”

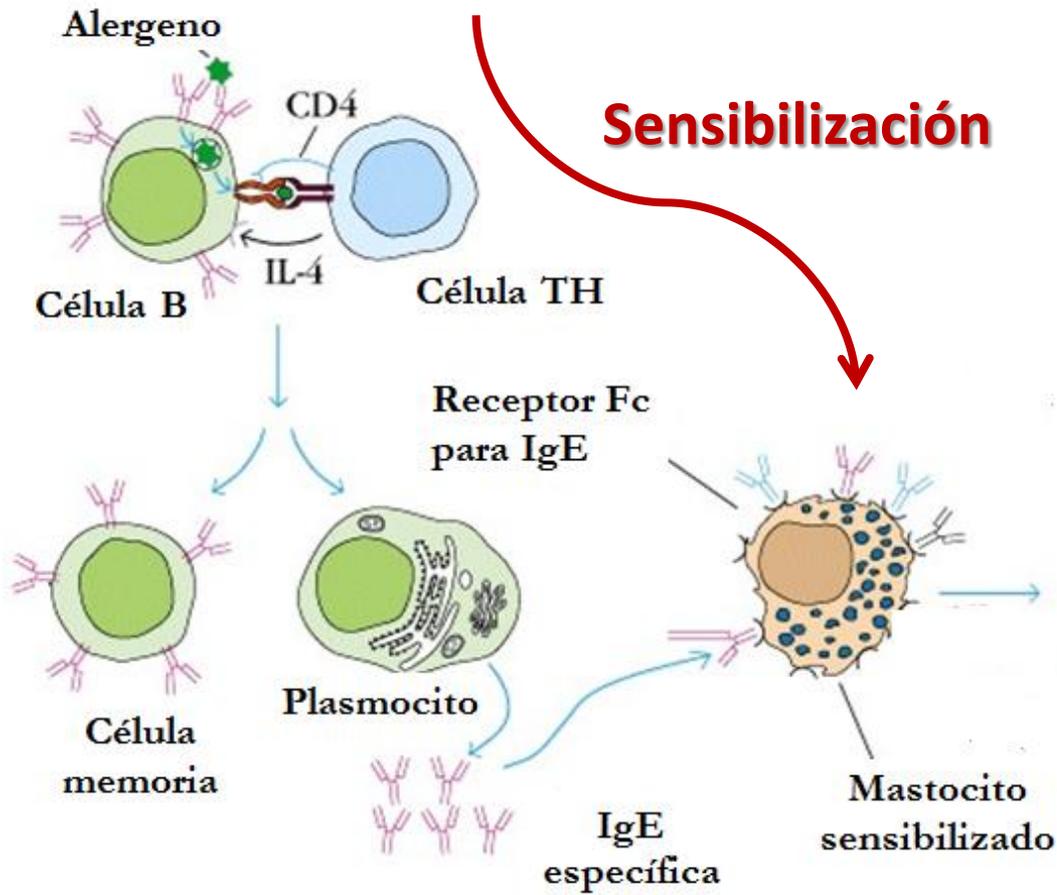
- Se postula que el aumento en la alergia en países desarrollados se debe a una disminución en la exposición a microbios patógenos
- Ambientes menos higiénicos, que predisponen a infecciones, en las primeras etapas de la infancia, ayudan a proteger contra atopia y asma.
- Predominan respuestas de células Th2 sobre las respuestas de Th1 por omisión en las primeras etapas de la infancia.
- Las infecciones iniciales, a través de la respuesta de citocinas reprograman al SI para generar más respuestas dominadas por células Th1



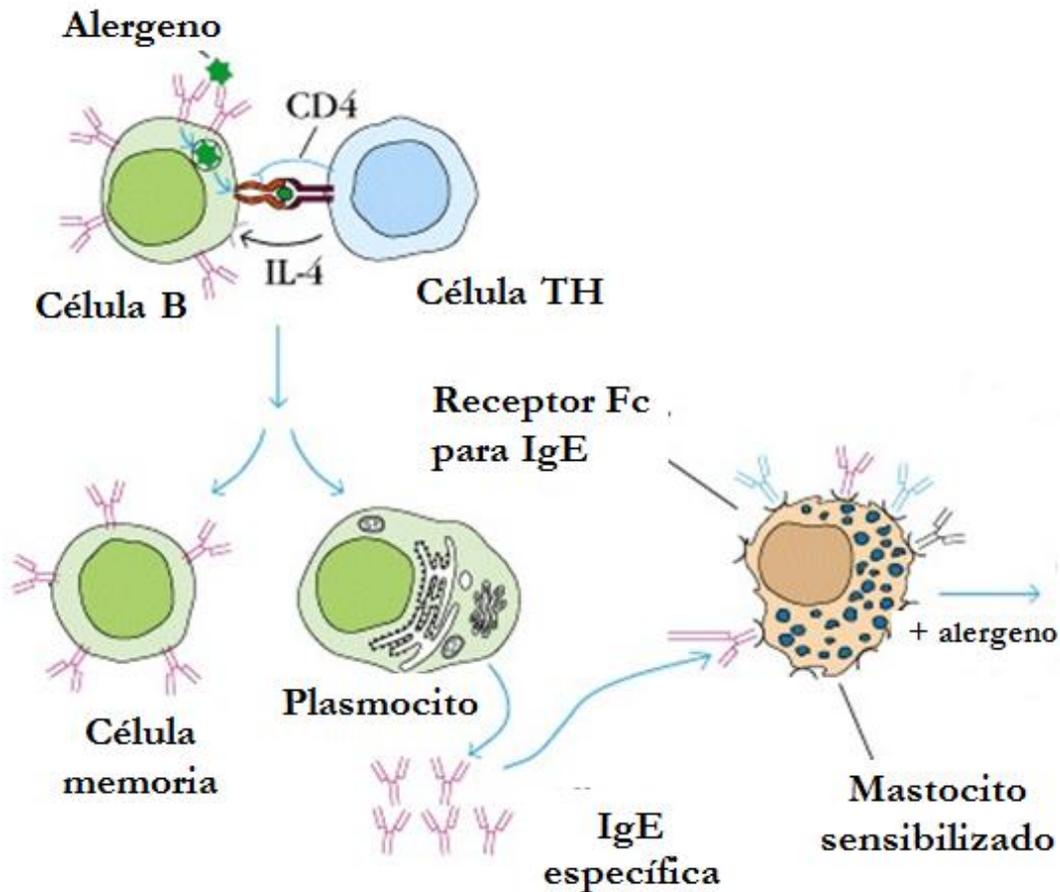
# Reacción de Hipersensibilidad Tipo I



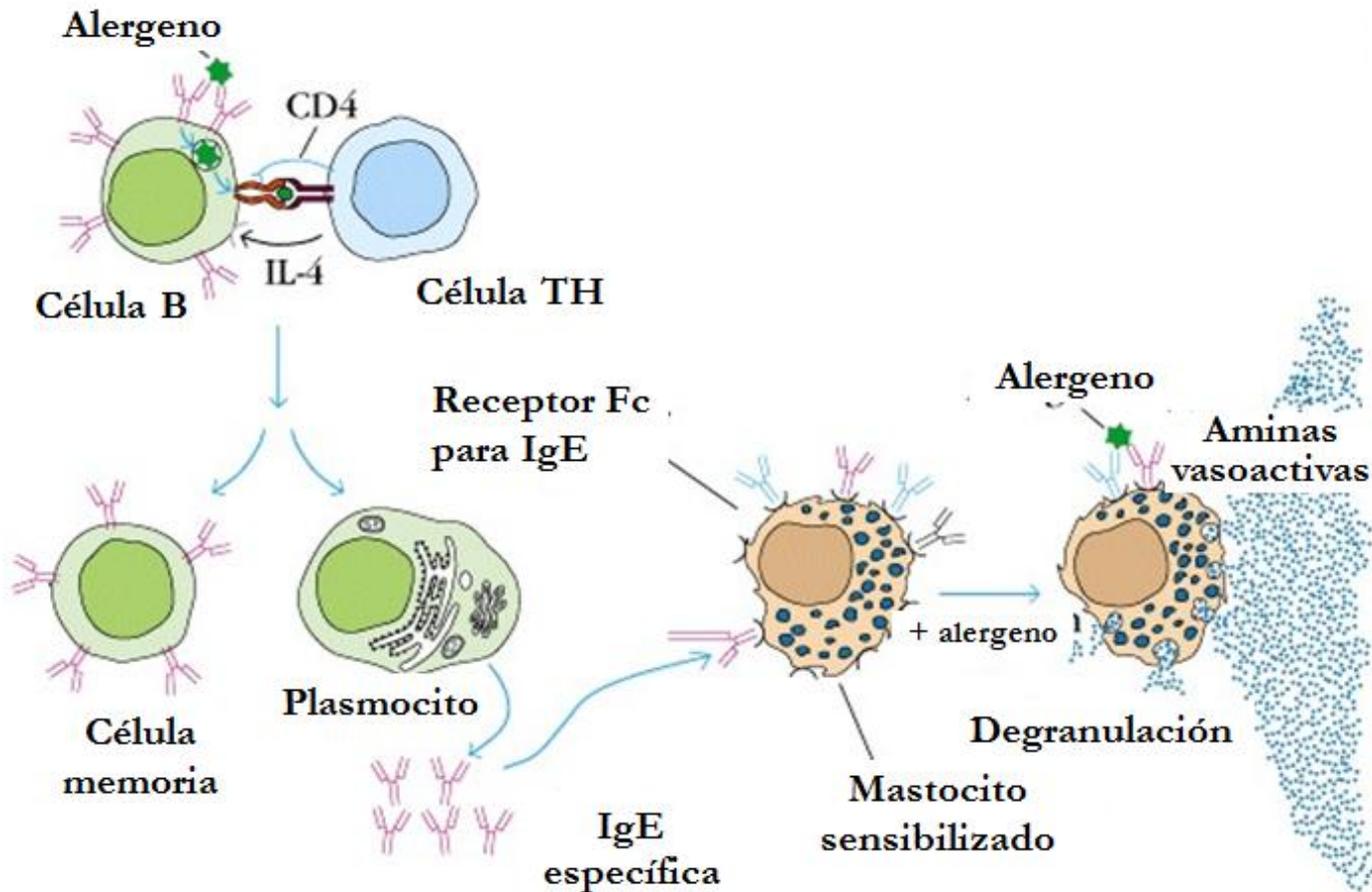
# Reacción de Hipersensibilidad Tipo I



# Reacción de Hipersensibilidad Tipo I

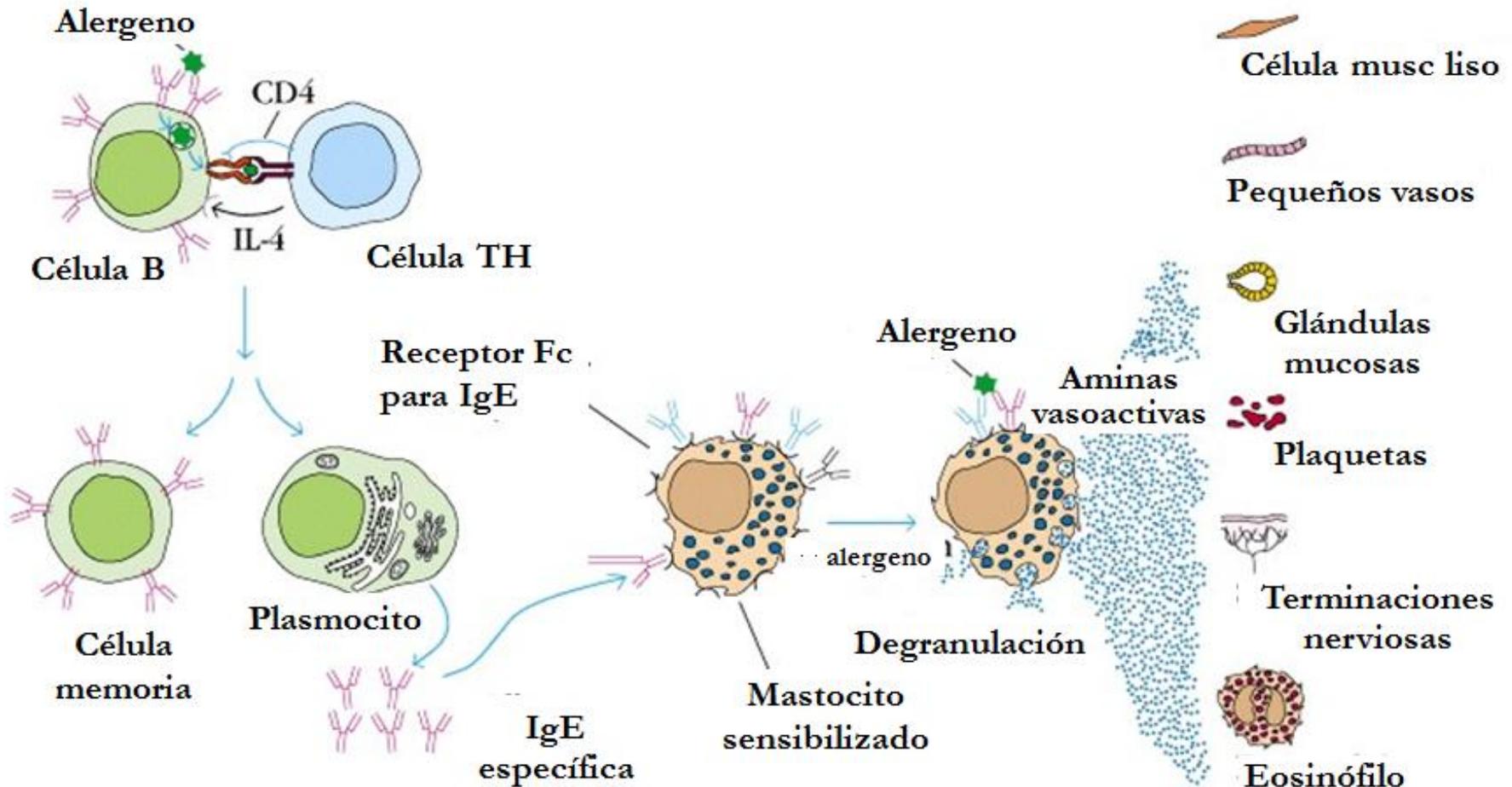


# Reacción de Hipersensibilidad Tipo I



# Reacción de Hipersensibilidad Tipo I

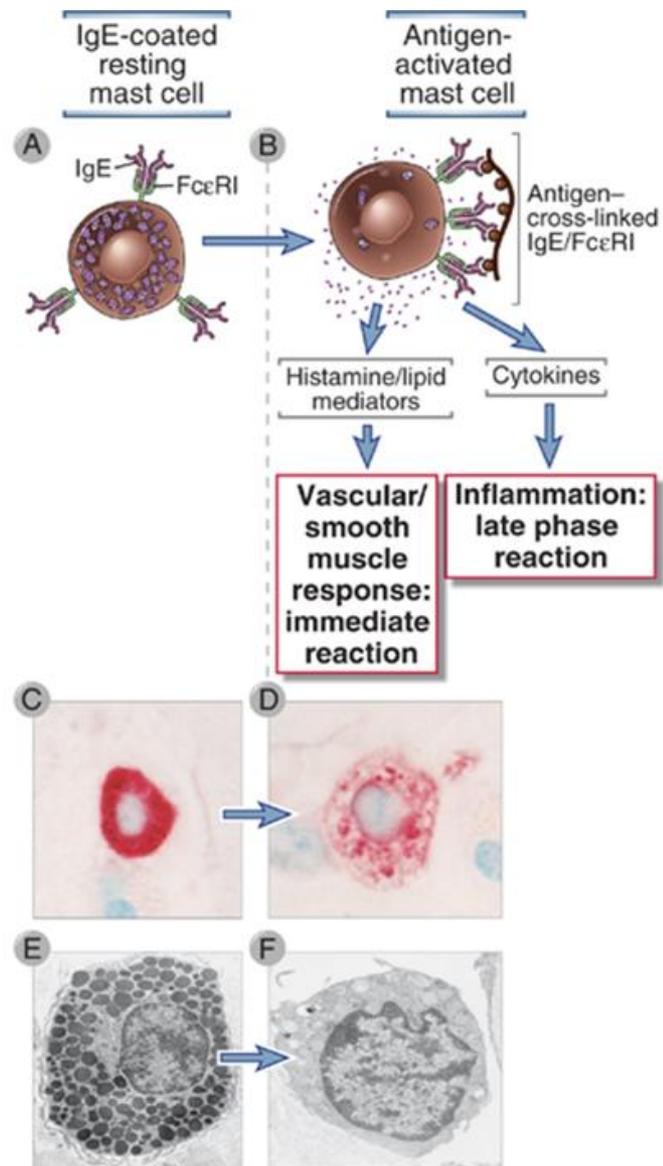
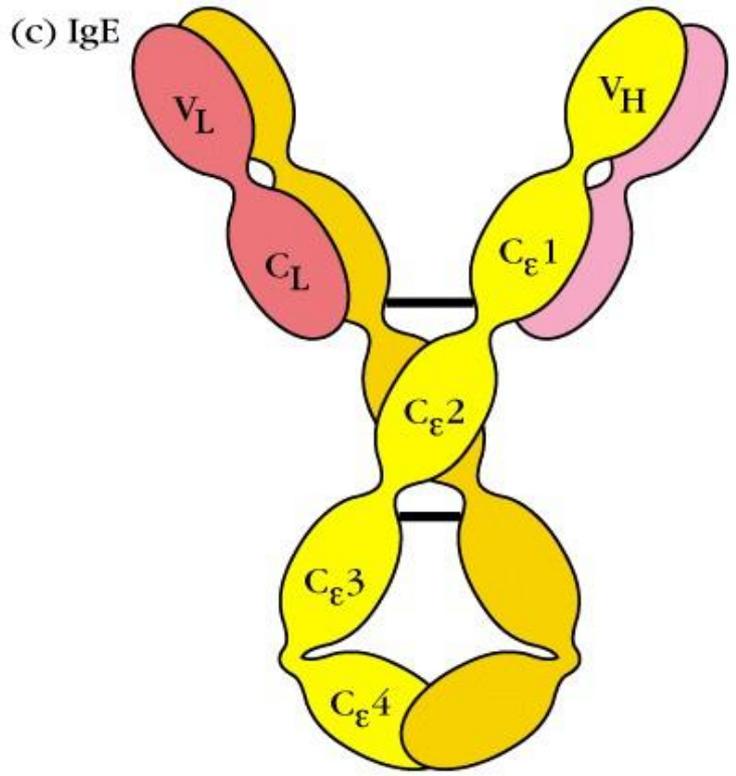
## Fase Efectora



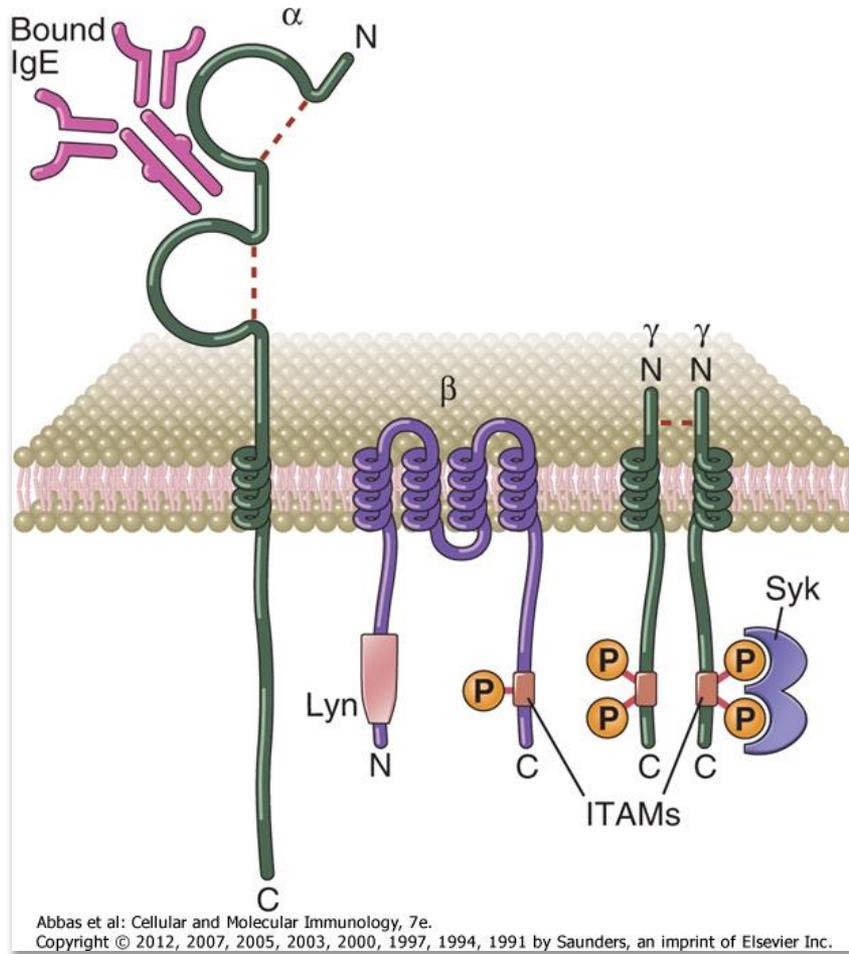
# Mediadores y Células

- Mediadores
  - Preformados
  - Neoformados
- Células
  - Linfocitos: Th2; B
  - Mastocitos 
  - Eosinófilos
  - Otros: Neutrófilos, plaquetas, miocitos, etc.

# Anticuerpos Anafilácticos

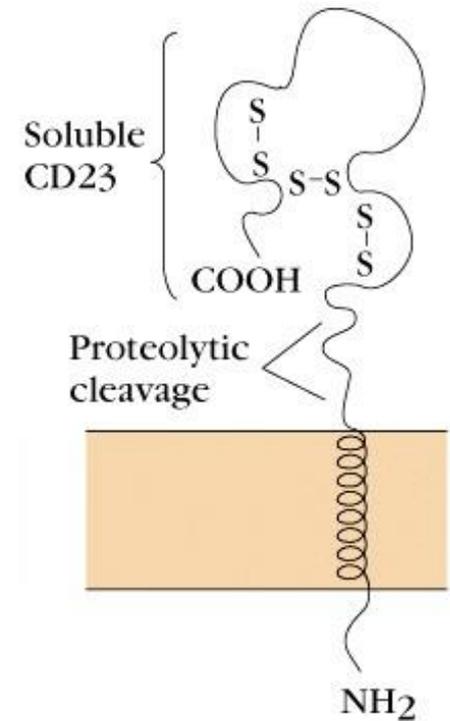


# Receptores para IgE



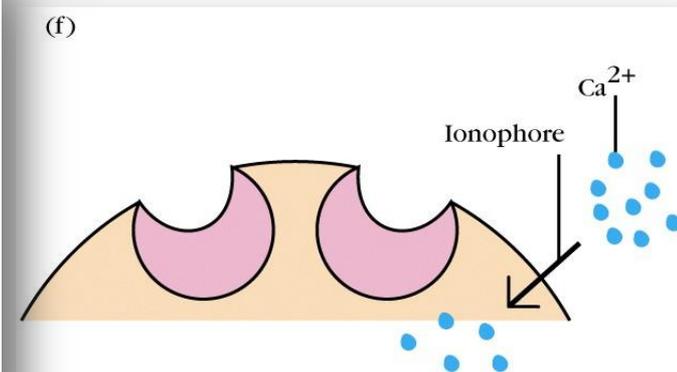
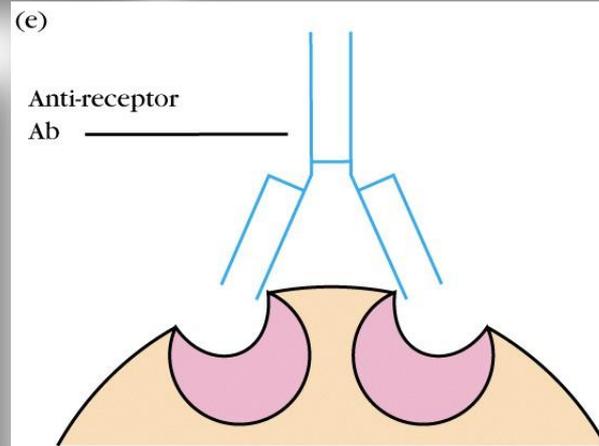
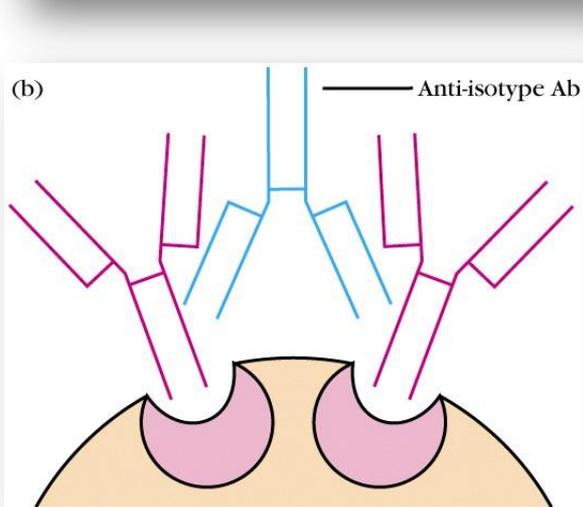
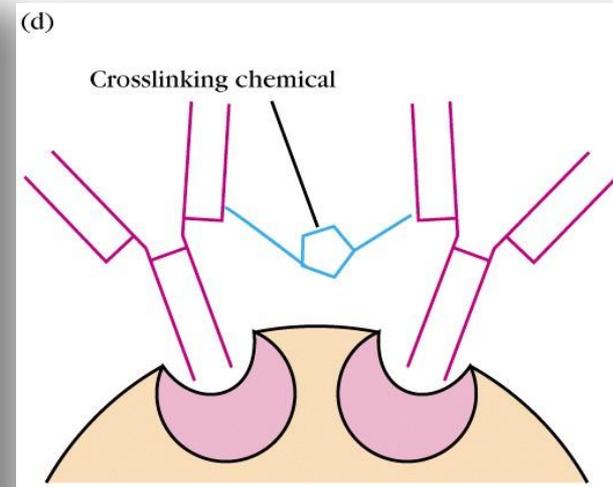
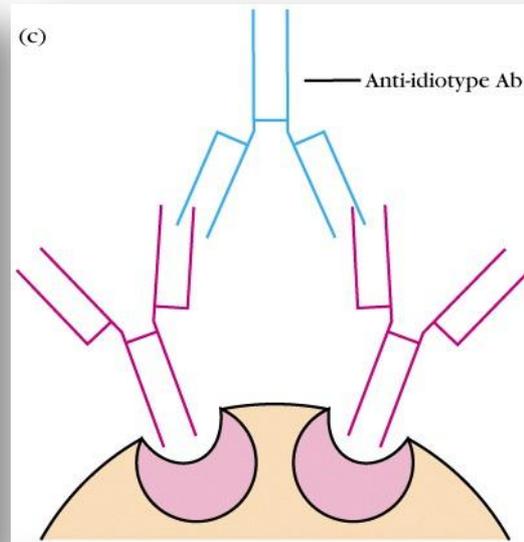
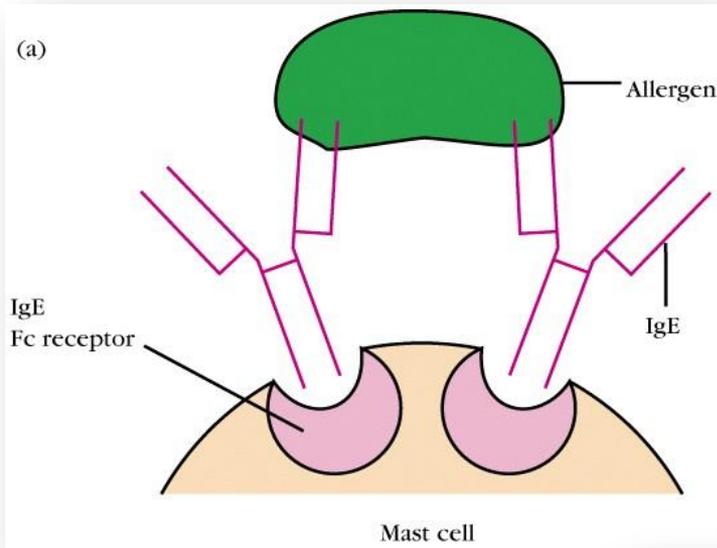
Receptor de Alta Afinidad **Fcε RI**

(b) FcεRII (CD23):  
Low-affinity IgE receptor



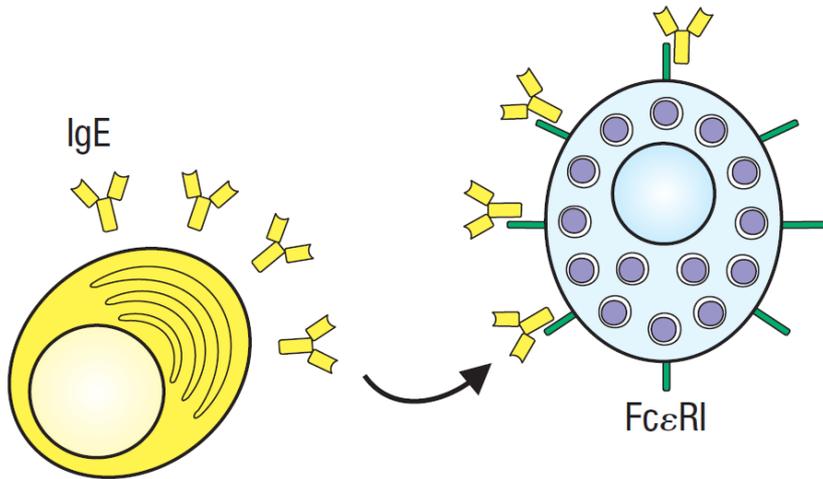
Receptor de Baja Afinidad **FcεRII**

# Anticuerpos Anafilácticos

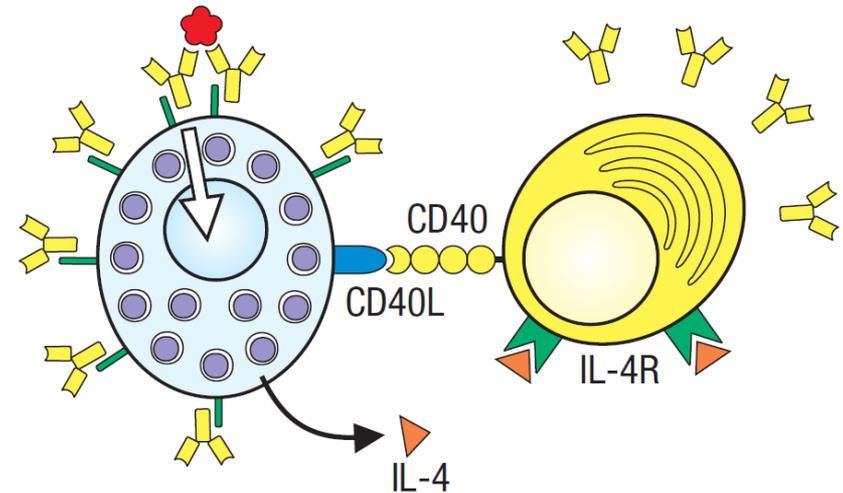


# La unión del antígeno a IgE en el mastocito desencadena la amplificación de la producción de IgE

La IgE secretada por células plasmáticas se une al receptor Fc de alta afinidad,  $Fc\epsilon RI$  en las células cebadas

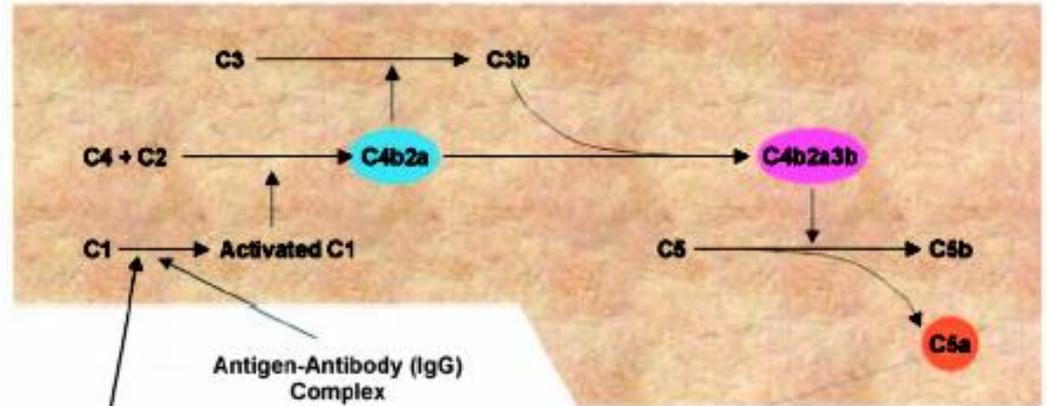
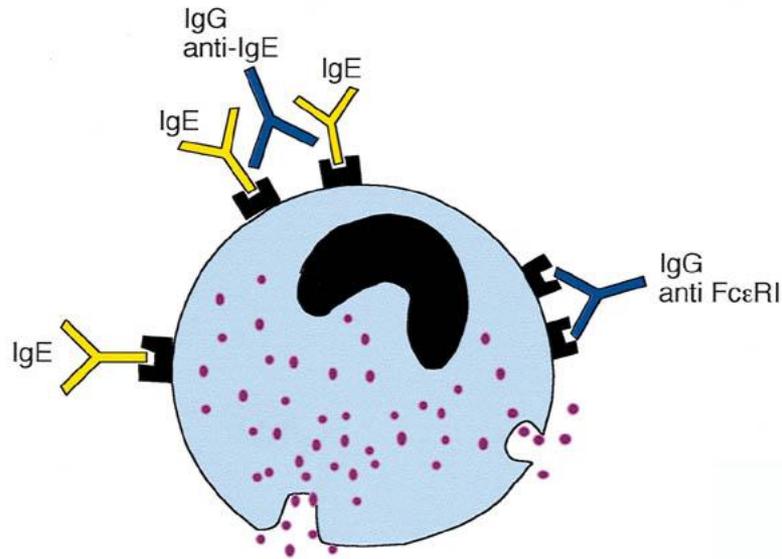


Las células cebadas activadas hacen contacto y secretan señales para estimular a las células B para la producción de IgE

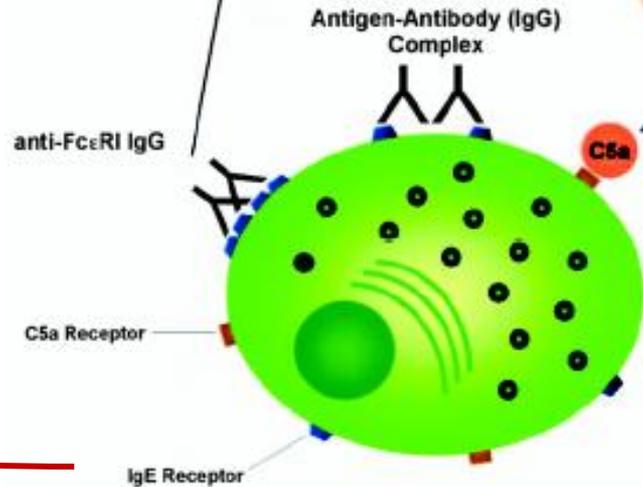


**Panel Izquierdo:** La IgE secretada por las células plasmáticas se une al receptor de IgE de gran afinidad en células cebadas (ilustradas) y en los basófilos. **Panel Derecho:** Cuando la IgE unida a la superficie se une al antígeno mediante enlaces cruzados, estas células expresan ligando de CD40 (CD40L) y secretan IL-4, la cual, a su vez, se une a los receptores de IL-4 (IL-4R) en el linfocito B activado, estimulando el cambio de clase por los linfocitos B y la producción de una mayor cantidad de IgE. Tales interacciones pueden ocurrir *in vivo* en el sitio de la inflamación desencadenada por alérgeno, por ejemplo, en el tejido linfoide relacionado con los bronquios.

Kaplan, Allen P. 2004  
*J Allergy Clin Immunol*;  
114:465-74.



## Anafilatoxinas



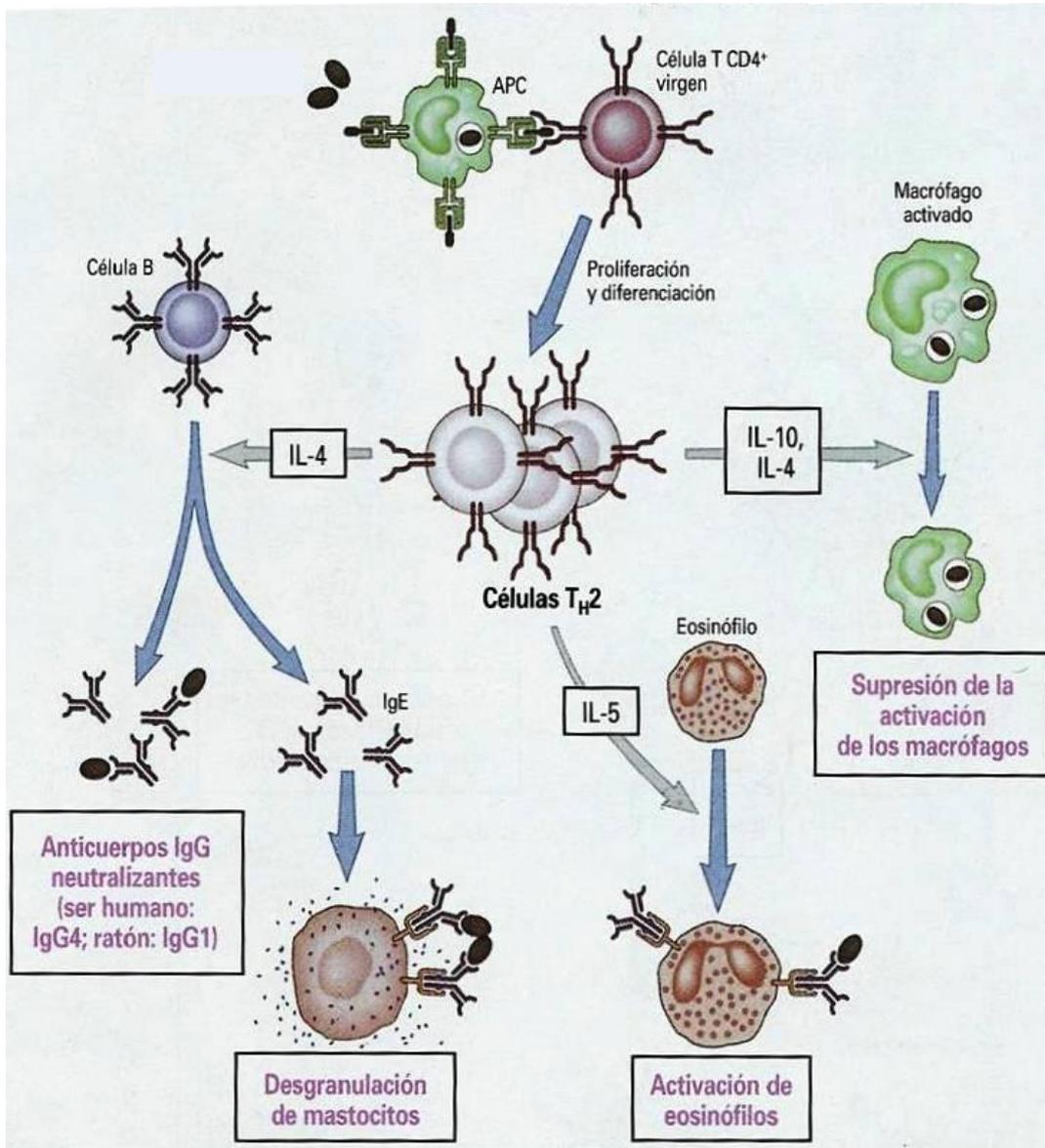
**Cell Activation  
Mediator Release**  
Histamine  
Leukotrienes  
Cytokines  
Chemokines

# Mediadores

**CUADRO 15-2** Principales mediadores involucrados en la hipersensibilidad tipo I

Mediador	Efectos
<b>Primarios</b>	
Histamina, heparina	Permeabilidad vascular aumentada; contracción de músculo liso
Serotonina (roedores)	Permeabilidad vascular aumentada; contracción de músculo liso
Factor quimiotáctico de eosinófilos (ECF-A)	Quimiotaxis de eosinófilos
Factor quimiotáctico de neutrófilos (NCF-A)	Quimiotaxis de neutrófilos
Proteasas (triptasa, quimasa)	Secreción de moco bronquial; degradación de la membrana basal de vasos sanguíneos; generación de productos de división del complemento
<b>Secundarios</b>	
Factor activador de plaquetas	Agregación y desgranulación plaquetarias; contracción de músculos lisos pulmonares
Leucotrienos (sustancia reactiva lenta de la anafilaxia, SRS-A)	Permeabilidad vascular aumentada; contracción de músculos lisos pulmonares
Prostaglandinas	Vasodilatación; contracción de músculos lisos pulmonares; agregación plaquetaria
Bradicinina	Permeabilidad vascular aumentada; contracción de músculo liso
<b>Citocinas</b>	
IL-1 y TNF- $\alpha$	Anafilaxia sistémica; expresión aumentada de moléculas de adhesión sobre células endoteliales venulares
IL-4 e IL-13	Producción aumentada de IgE
IL-3, IL-5, IL-6, IL-10, TGF- $\beta$ y GM-CSF	Diversos efectos (véase el texto)

# Células de la Hipersensibilidad Inmediata

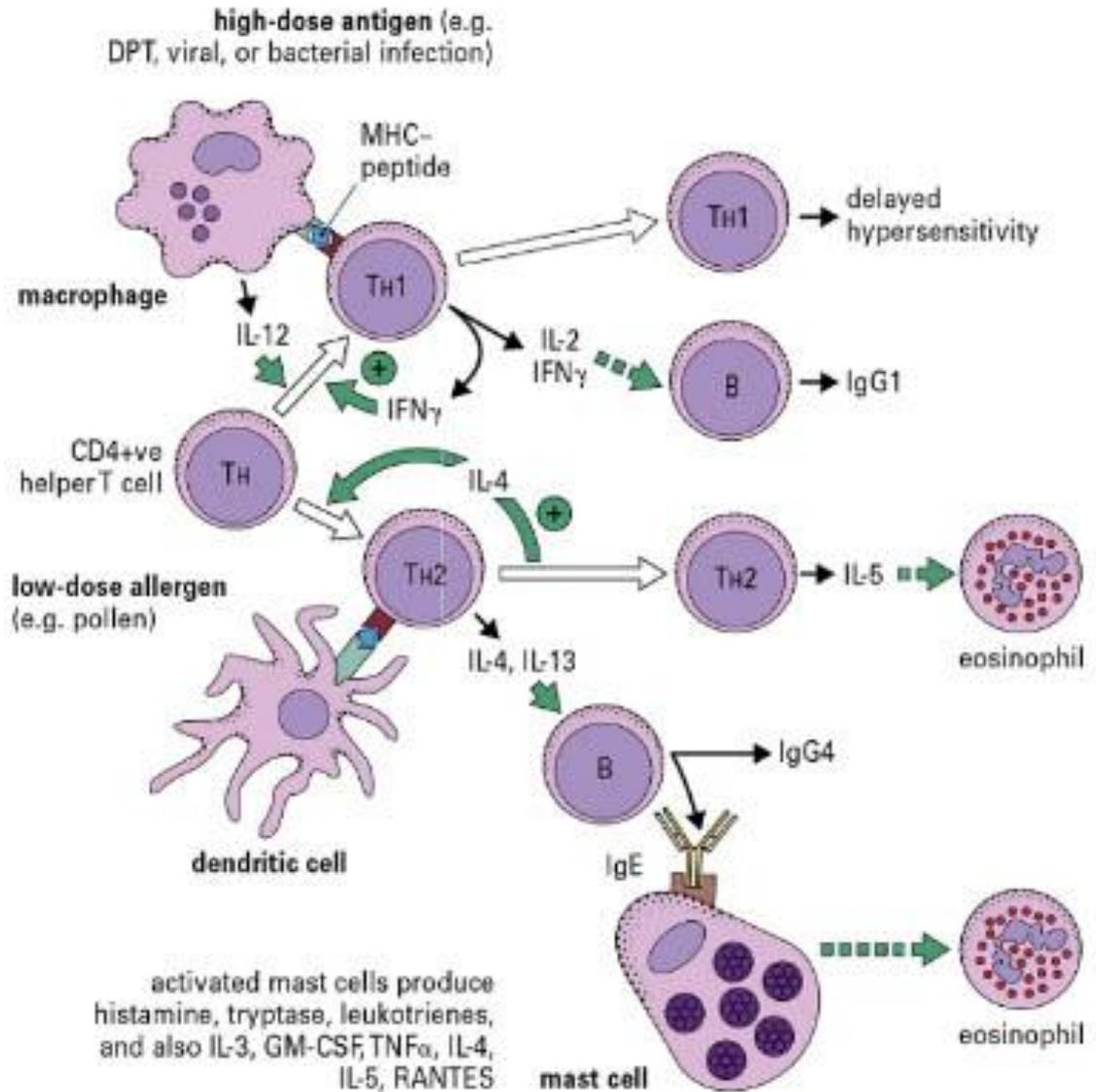


Papel de los Linfocitos

# La diferenciación de las células Th depende de:

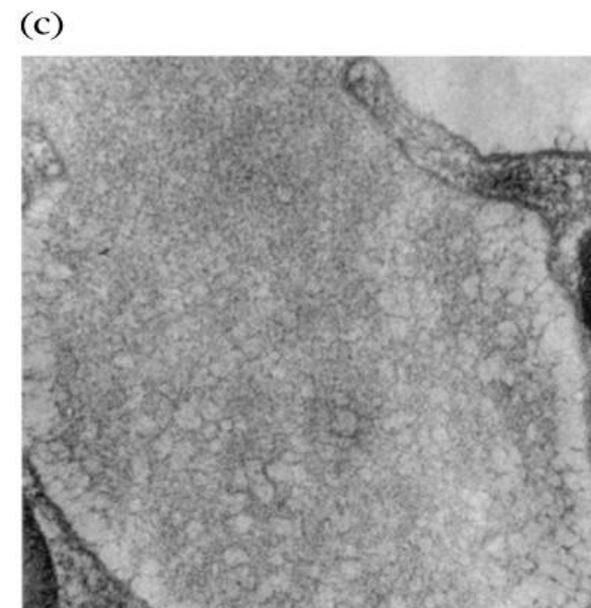
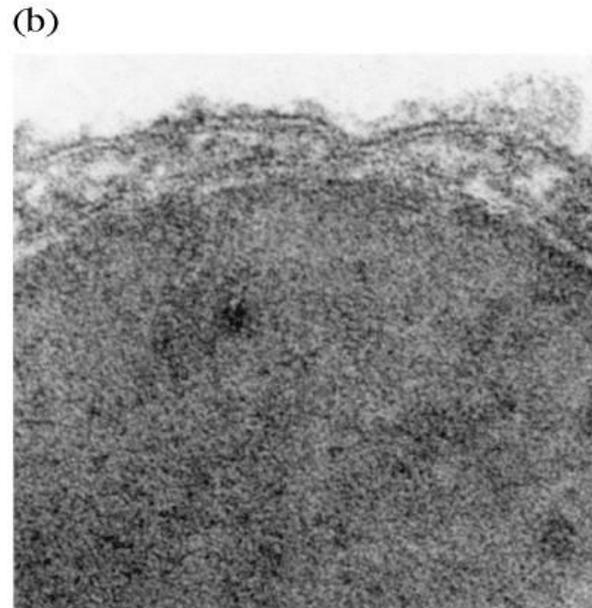
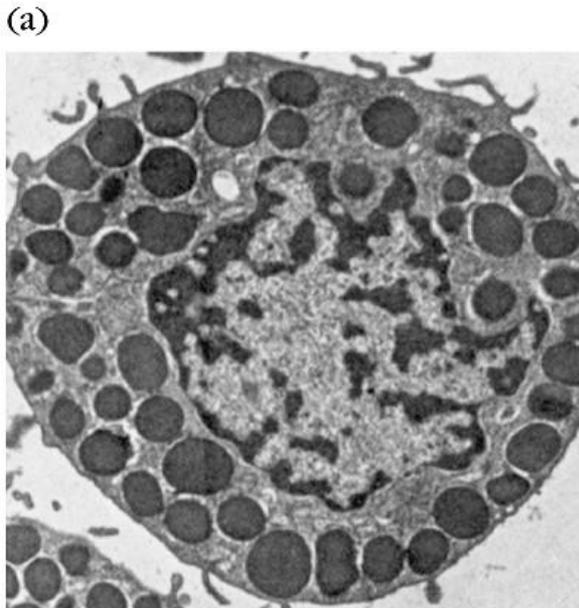
- La fuente de antígeno
- La cantidad de alérgeno
- Las citoquinas producidas

Bajas dosis de antígeno sin adyuvante estimulan Células Th 2 productoras de IL-4 y de IL-5



# Células de la Hipersensibilidad Inmediata:

## Papel de los Mastocitos

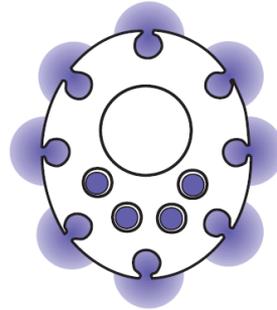


# Productos de los Mastocitos

Clase de producto	Ejemplo	Efectos Biológicos
<i>Enzima</i>	Triptasa, quimasa, catepsina G, carboxipeptidasa	Remodela la matriz del TC
<i>Mediador Tóxico</i>	Histamina, heparina	Tóxico para los parásitos, incrementan la permeabilidad vascular, causan contracción del músculo liso
<i>Citocinas</i>	IL-3, IL-5, GM-CSF	Promueven la producción y activación de eosinófilos
	IL-4; IL-13	Estimulan y amplifican la respuesta TH2
	TNF- $\alpha$ (en parte almacenada en gránulos)	Promueve la inflamación, estimula la producción de citocinas por muchos tipos celulares, activa el endotelio
<i>Quimiocina</i>	MIP-1 $\alpha$	Atrae monocitos, macrófagos y neutrófilos
<i>Mediadores Lipídicos</i>	Leucotrienos C4, D4, E4	Causan contracción del músculo liso Incrementan la permeabilidad vascular Estimulan la secreción de moco
	Factor Activador de Plaquetas	Atrae leucocitos Amplifica la producción de mediadores lipídicos Activa neutrófilos, eosinófilos y plaquetas

# Liberación de gránulos de los mastocitos

Activación de las células cebadas  
y liberación de gránulos



## Tubo digestivo

Aumento en la secreción de líquido, aumento en la peristalsis

Expulsión del contenido del tubo digestivo (diarrea, vómito)

## Vías respiratorias

Disminución del diámetro, aumento en la secreción de moco

Congestión y bloqueo de las vías respiratorias (sibilancias, tos, flema)

Edema y secreción de moco en las vías nasales

## Vasos sanguíneos

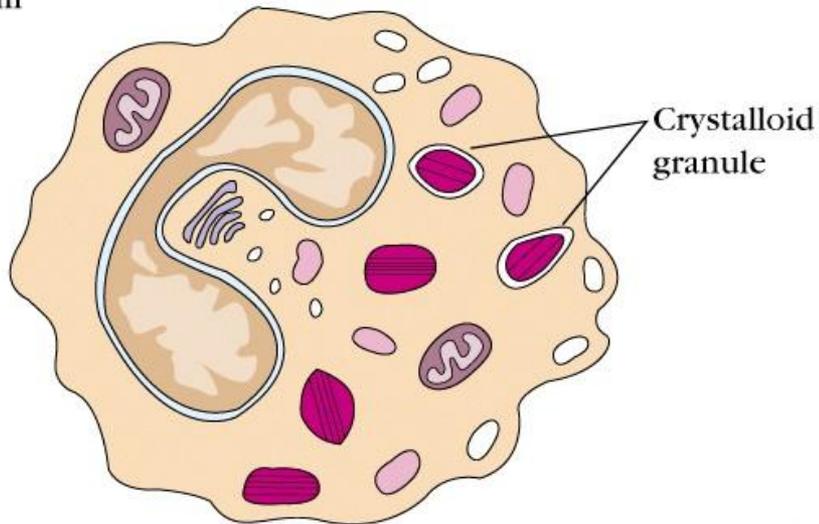
Aumento del flujo sanguíneo, aumento de la permeabilidad

Aumento de líquido en los tejidos que produce mayor flujo de linfa hacia los ganglios linfáticos, aumento de las células y de proteína en los tejidos, aumento de respuesta efectora en los tejidos

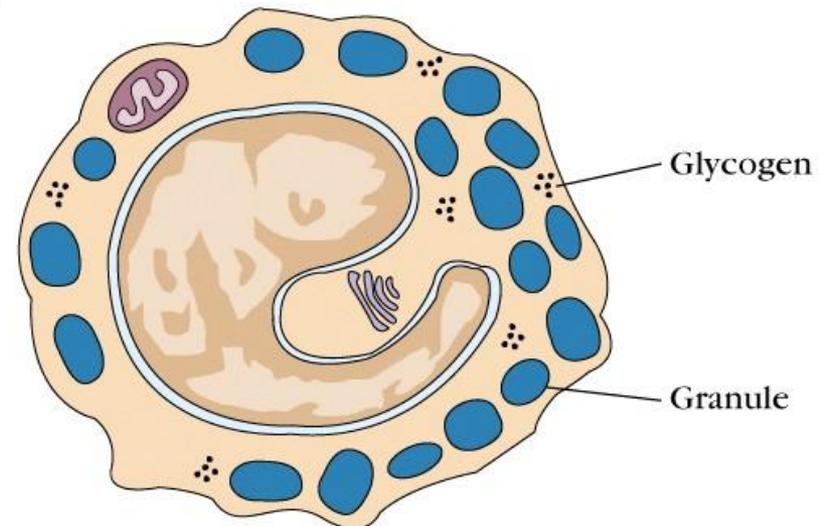
# Células de la Hipersensibilidad Inmediata

## Eosinófilos y Basófilos

(b) Eosinophil

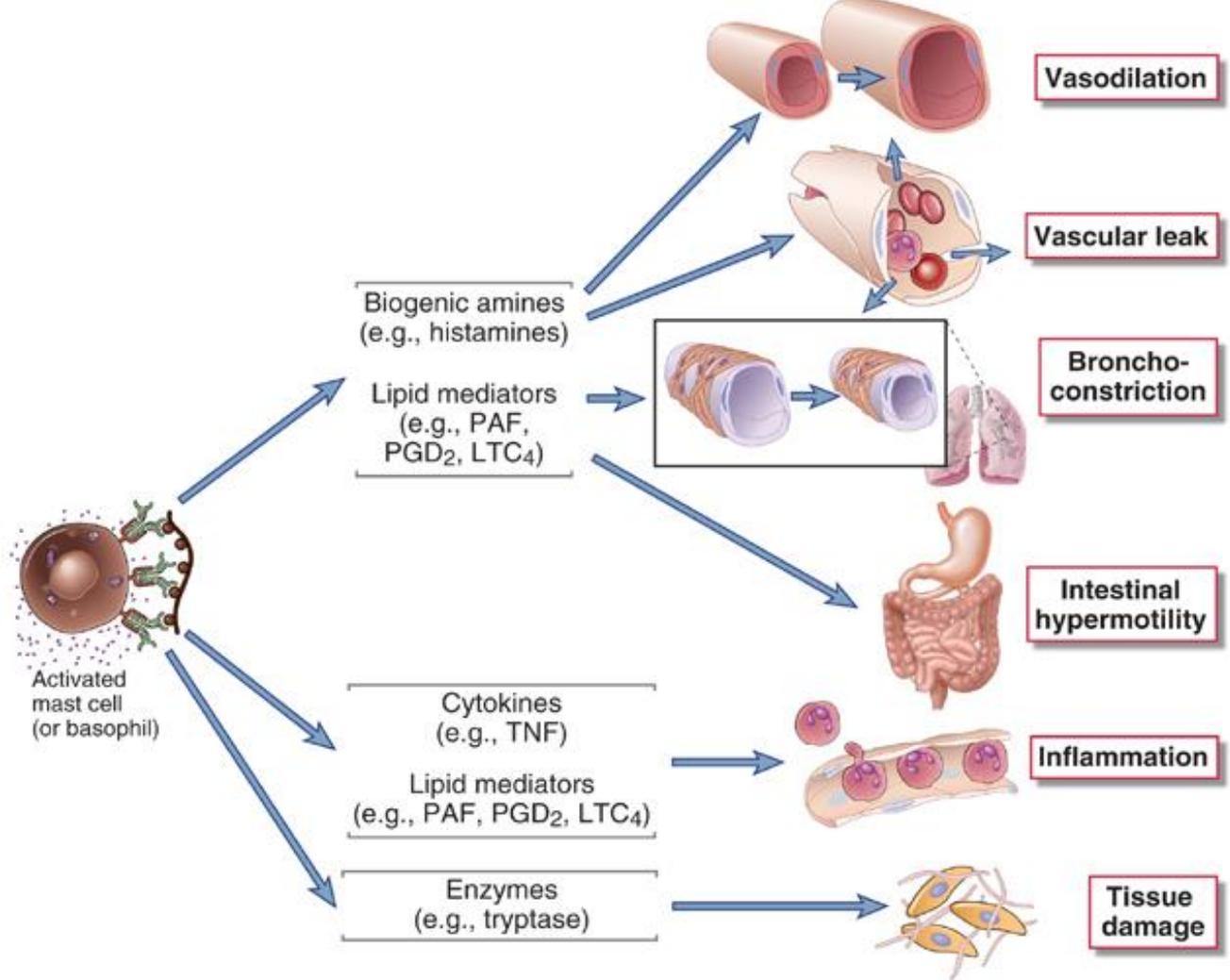


(c) Basophil

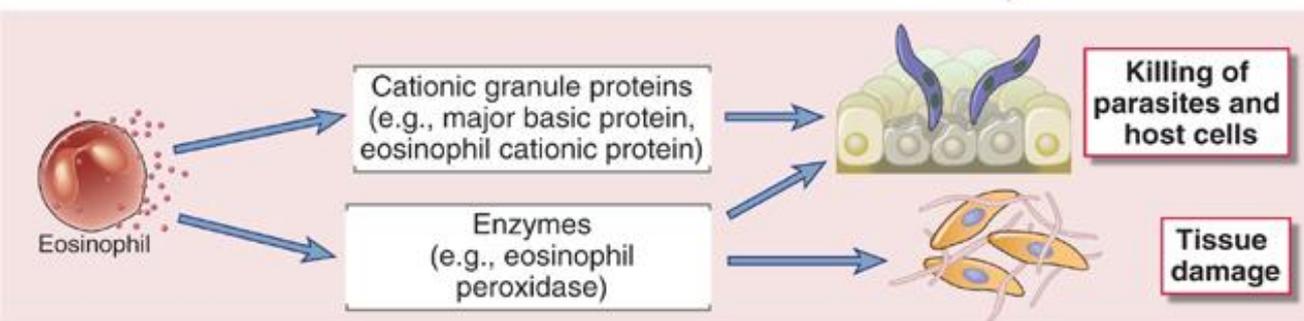


# Productos de los Eosinófilos Activados

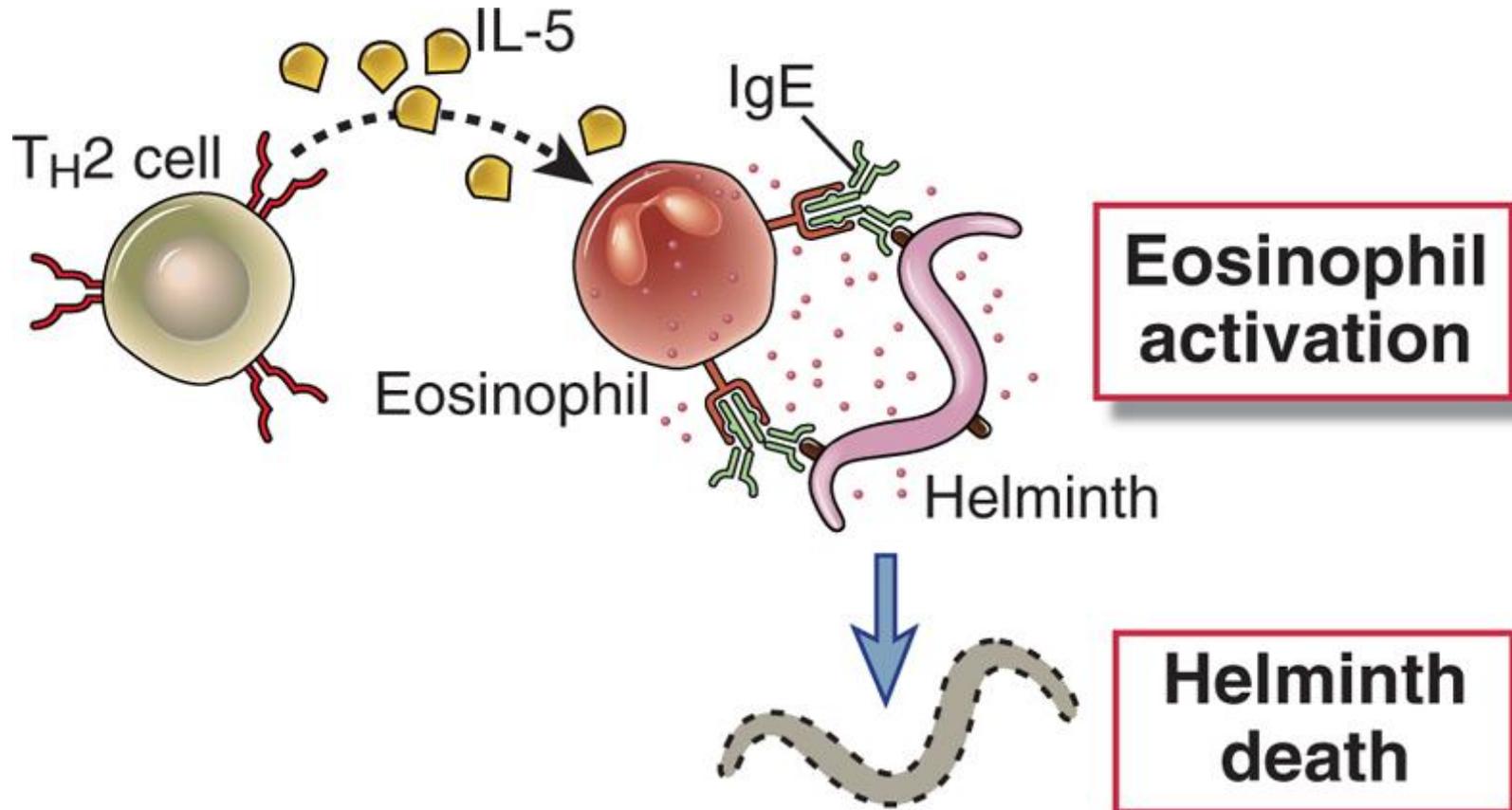
Clase de producto	Ejemplos	Efectos biológicos
<i>Enzimas</i>	Peroxidasa eosinofílica	Tóxica para su blanco: Halogenación. Liberación de HA por mastocitos
	Colagenasa eosinofílica	Remodela la matriz del TC
<i>Proteínas tóxicas</i>	Proteína básica mayor	Tóxica para células parasitarias y de mamíferos. Liberación de HA por mastocitos
	Proteína catiónica eosinofílica	Tóxica para parásitos. Neurotoxina
	Neurotoxina derivada de eosinófilos	Neurotoxina
<i>Citoquinas</i>	IL-3, IL-5, GM-CSF	Amplifica la liberación de eosinófilos de la MO Activación de eosinófilos
<i>Quimioquinas</i>	IL-8	Promueve el influjo de leucocitos
<i>Mediadores lipídicos</i>	Leucotrienos C4, D4, E4	Contracción del músculo liso. Aumento de la permeabilidad vascular. Aumento de la secreción de moco
	Factor activador de plaquetas	Atrae leucocitos. Amplifica la producción de mediadores. Activa neutrófilos, eosinófilos y plaquetas

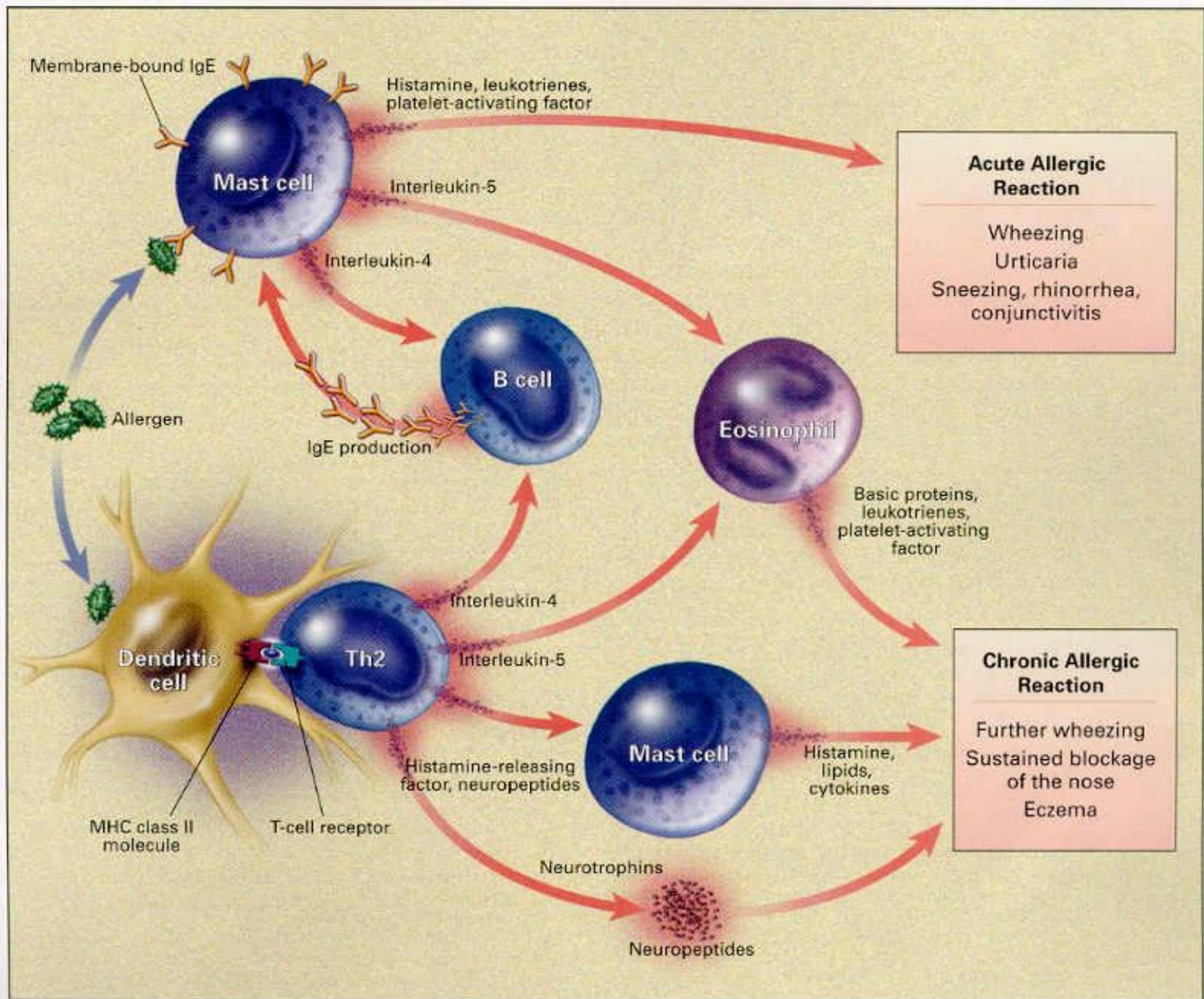


## Efectos Biológicos de los Mediadores de la Hipersensibilidad Inmediata

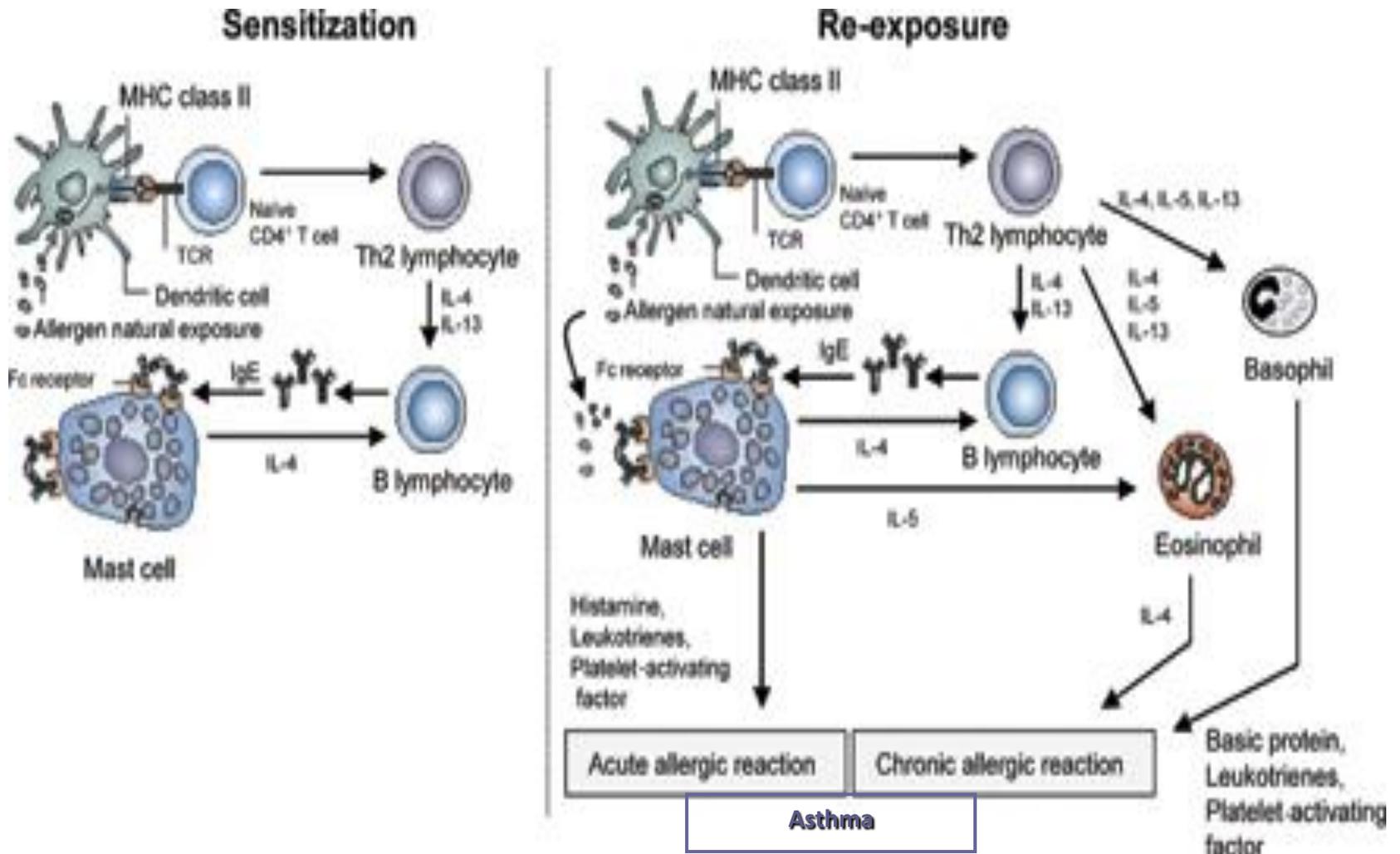


# No todo es malo con los eosinófilos!!!!



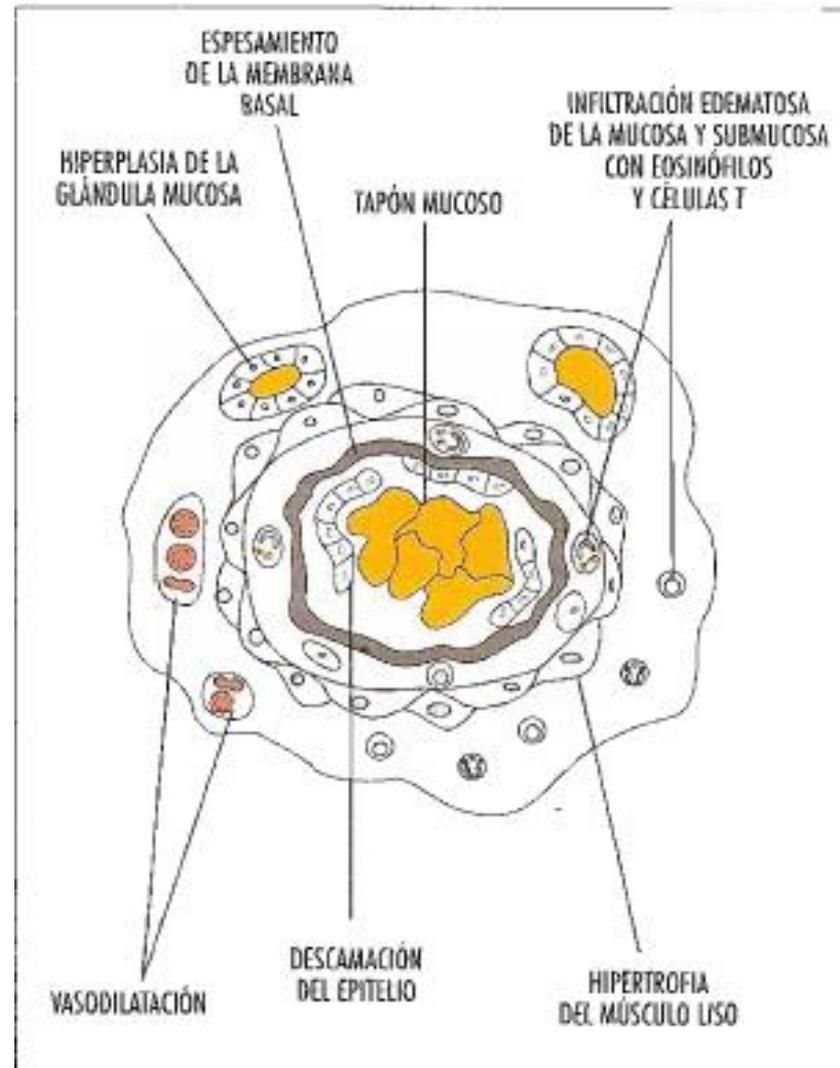


# Fisiopatología de las Enfermedades Alérgicas

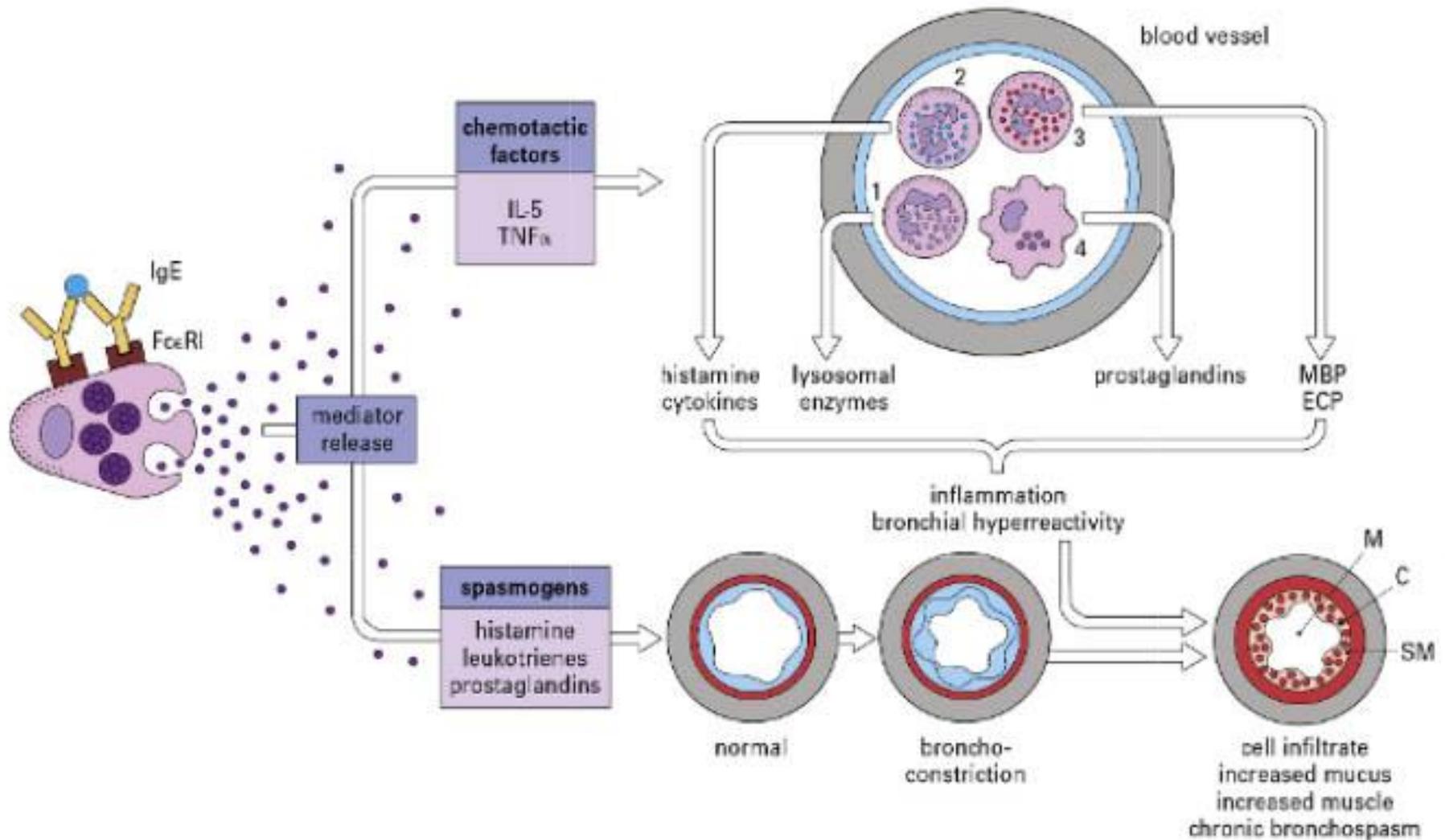


Taher YA, Henricks PAJ, van Oosterhout AJM. Libyan J Med, 5: 5303 (2010)

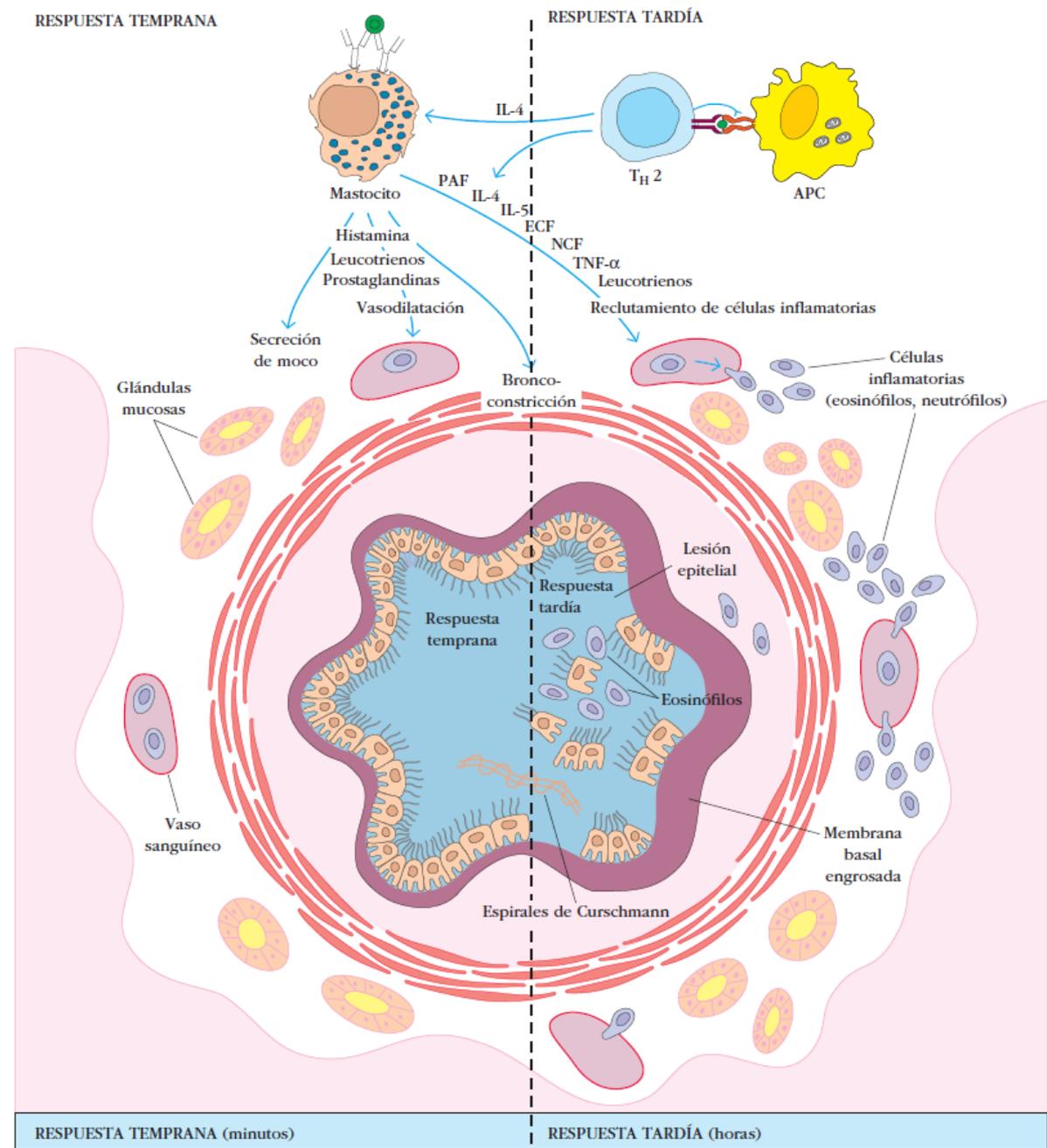
# Cambios patológicos en el Asma



# La hiperreactividad bronquial es el rasgo principal del asma



# Fases de la Respuesta Alérgica: Modelo Asma



RESPUESTA TEMPRANA (minutos)		RESPUESTA TARDÍA (horas)	
Histamina	Vasodilatación	IL-4, TNF-α, LTC <sub>4</sub>	Adhesión aumentada de célula endotelial
Prostaglandinas	Broncoconstricción	PAF, IL-5, ECF	Migración de leucocito
Leucotrienos	Secreción de moco	IL-4, IL-5	Activación de leucocito

La vía de administración del alérgeno determina el tipo de reacción alérgica resultante mediada por IgE

### Células cebadas del tejido conjuntivo

### Células cebadas de la mucosa

#### Vía de entrada del alérgeno

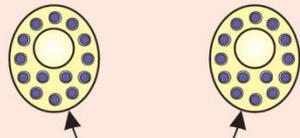
Intravenosa: dosis elevada

Subcutánea: dosis baja

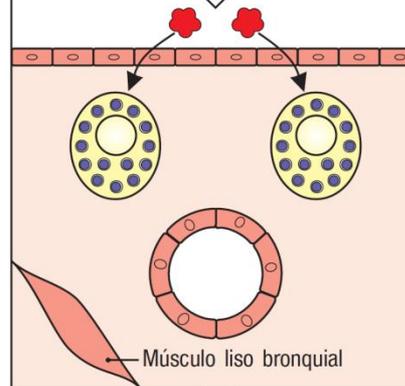
Inhalación: dosis baja

Ingestión

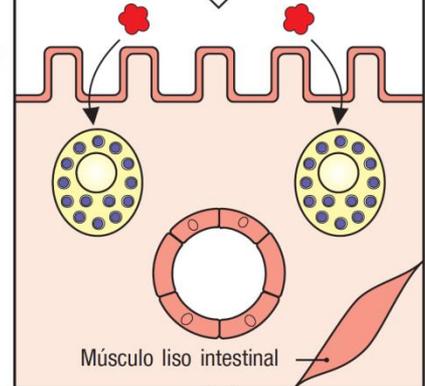
Células cebadas recubiertas con IgE



Capilar sanguíneo

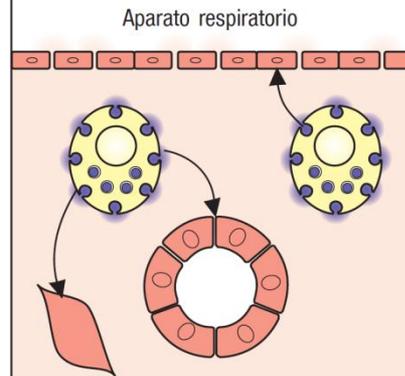


Músculo liso bronquial

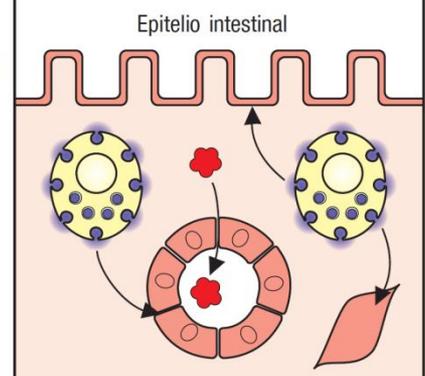


Músculo liso intestinal

#### Activación de la célula cebada



Aparato respiratorio



Epitelio intestinal

Liberación general de histamina, produce anafilaxia general

Liberación local del histamina, produce reacción de roncha y eritema

Rinitis alérgica (vías respiratorias superiores), causada por aumento en la producción de moco e irritación nasal. Asma (vías respiratorias inferiores) a consecuencia de contracción de músculo liso bronquial y aumento en la secreción de moco

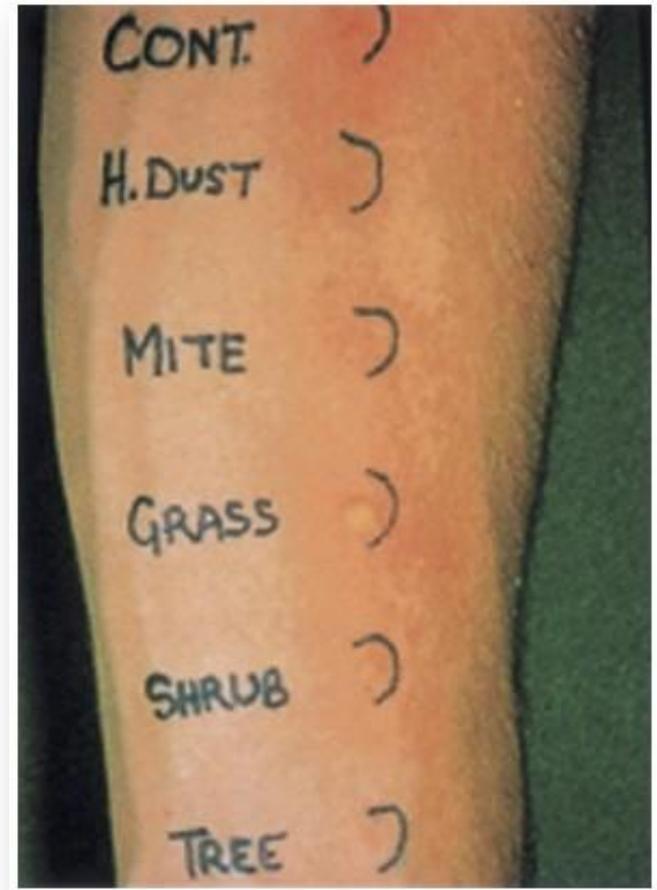
La contracción del músculo liso intestinal induce vómito. La salida del líquido hacia el intestino ocasiona diarrea. El antígeno se difunde hacia los vasos sanguíneos y se disemina ampliamente ocasionando urticaria o anafilaxia

# TAREA!!!!!!

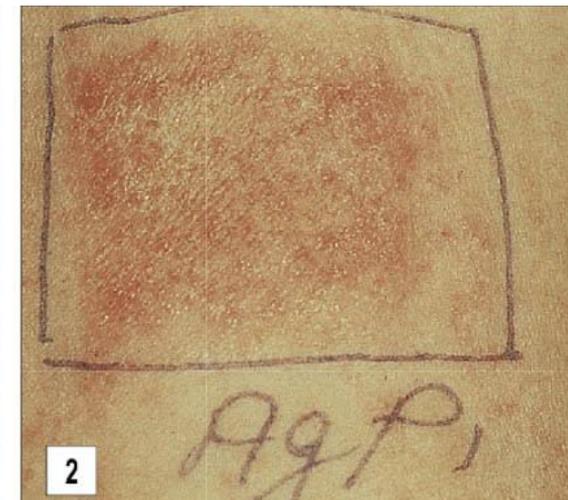
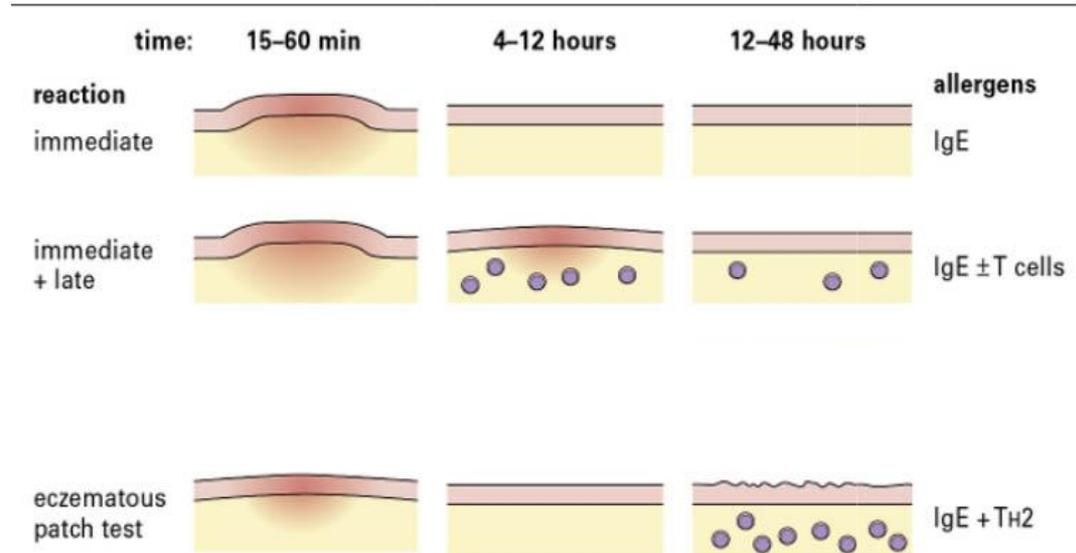
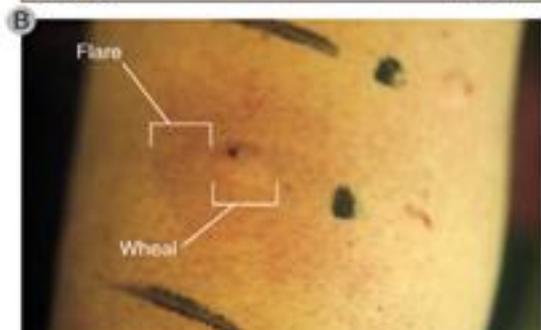
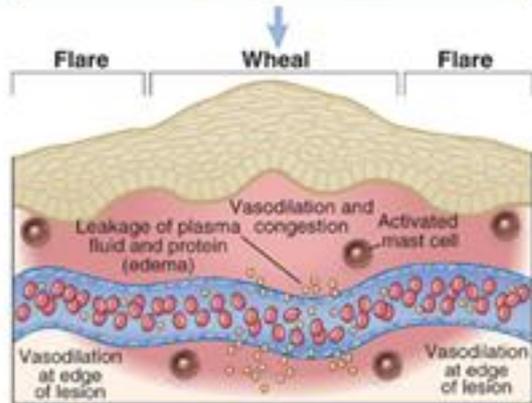
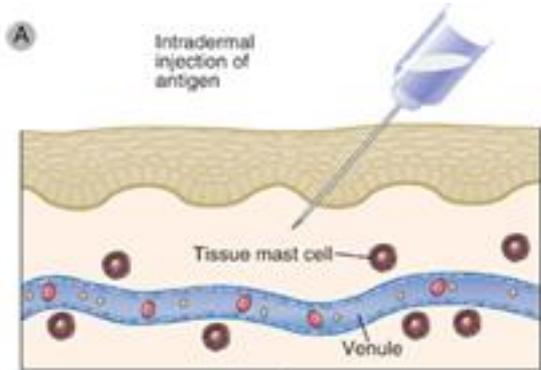
- Estudien en sus libros:
  - Los mecanismos de inducción de reacciones alérgicas por la Penicilina y otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos.
  - Alergias Alimenticias

# Diagnóstico de la Sensibilidad Alérgica Específica:

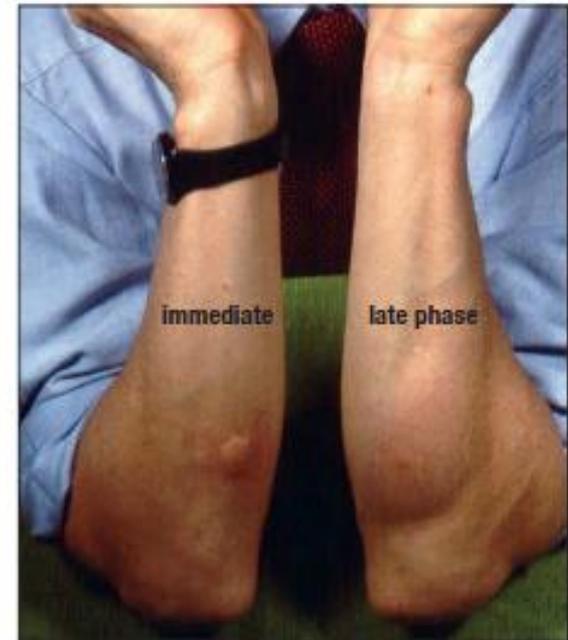
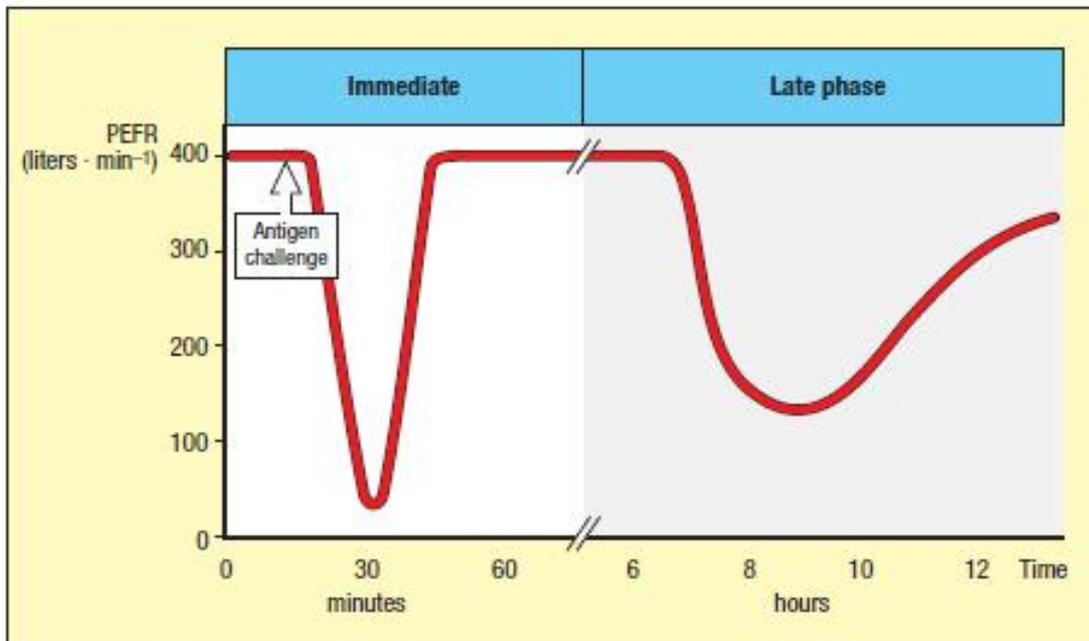
## Pruebas de Piel por Punción (*Prick test*)



# Prueba intradérmica



# Las reacciones alérgicas pueden ser divididas en respuestas inmediatas y respuesta de fase tardía



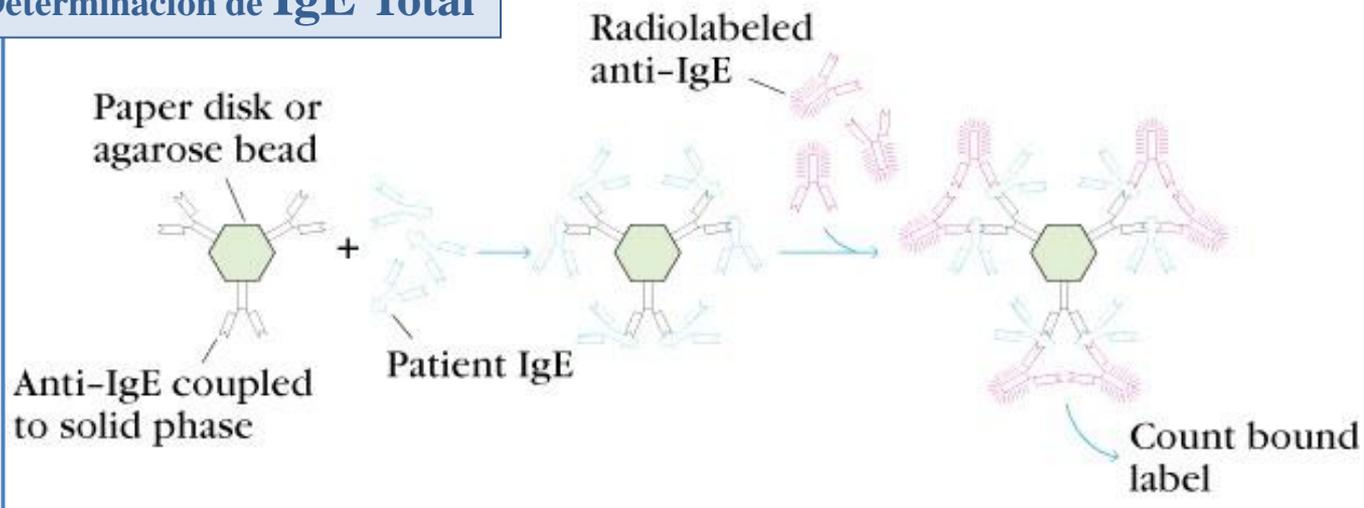
**Fig. 14.11 Allergic reactions in response to test antigens can be divided into an immediate response and a late-phase response.**

Left panel: the response to an inhaled antigen can be divided into early and late responses. An asthmatic response in the lungs with narrowing of the airways caused by the constriction of bronchial smooth muscle and development of edema can be measured as a fall in the peak expiratory flow rate (PEFR). The immediate response peaks within minutes after antigen inhalation and then subsides, returning to near baseline PEFR. Six to eight hours after antigen challenge, there can be a late-phase response that also results in a fall in the PEFR. The immediate response is caused by the direct effects on blood vessels, nerves, and smooth muscle of rapidly metabolized mediators such as histamine and lipid mediators released by mast

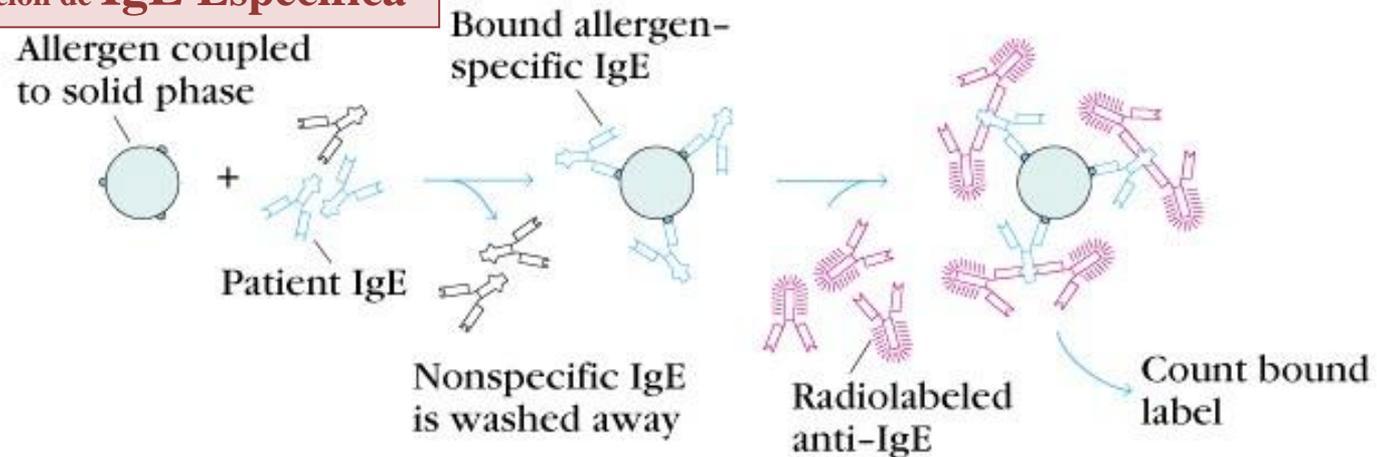
cells. The late-phase response is caused by the continued production of these mediators, by the production of vasoactive compounds that dilate blood vessels, and by recruitment of lymphocytes and myeloid cells, which together lead to the production of edema. Right panel: a wheal-and-flare allergic reaction develops within a minute or two of intradermal injection of antigen and lasts for up to 30–60 minutes. The more widespread edematous response characteristic of the late phase develops approximately 6 hours later and can persist for up to 2 or 3 days. The photograph shows an intradermal skin challenge with allergen resulting in a wheal-and-flare (early-phase) reaction observed 15 minutes after allergen challenge (left) and a late-phase reaction occurring 6 hours after challenge (right). The allergen was grass pollen extract. Photograph courtesy of S.R. Durham.

# Diagnóstico de la Sensibilidad Alérgica Específica

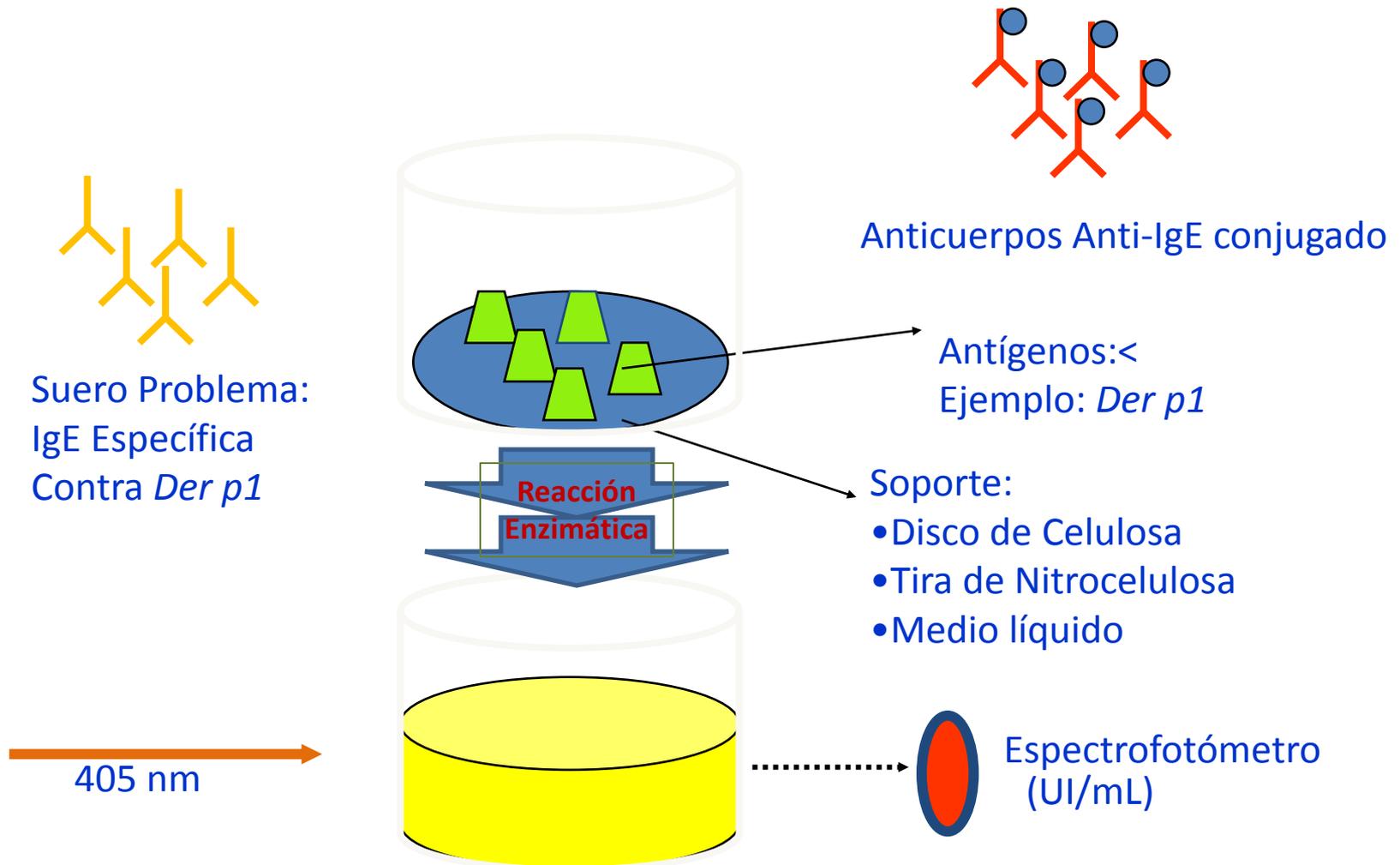
## Determinación de IgE Total



## Determinación de IgE Específica



# ELISA para IgE específica



Sistema EAST de R-Biopharma: alérgenos fijados en discos de celulosa en pozos de microplacas, IgE detectada por reacción enzimática.



# Estrategias Terapéuticas

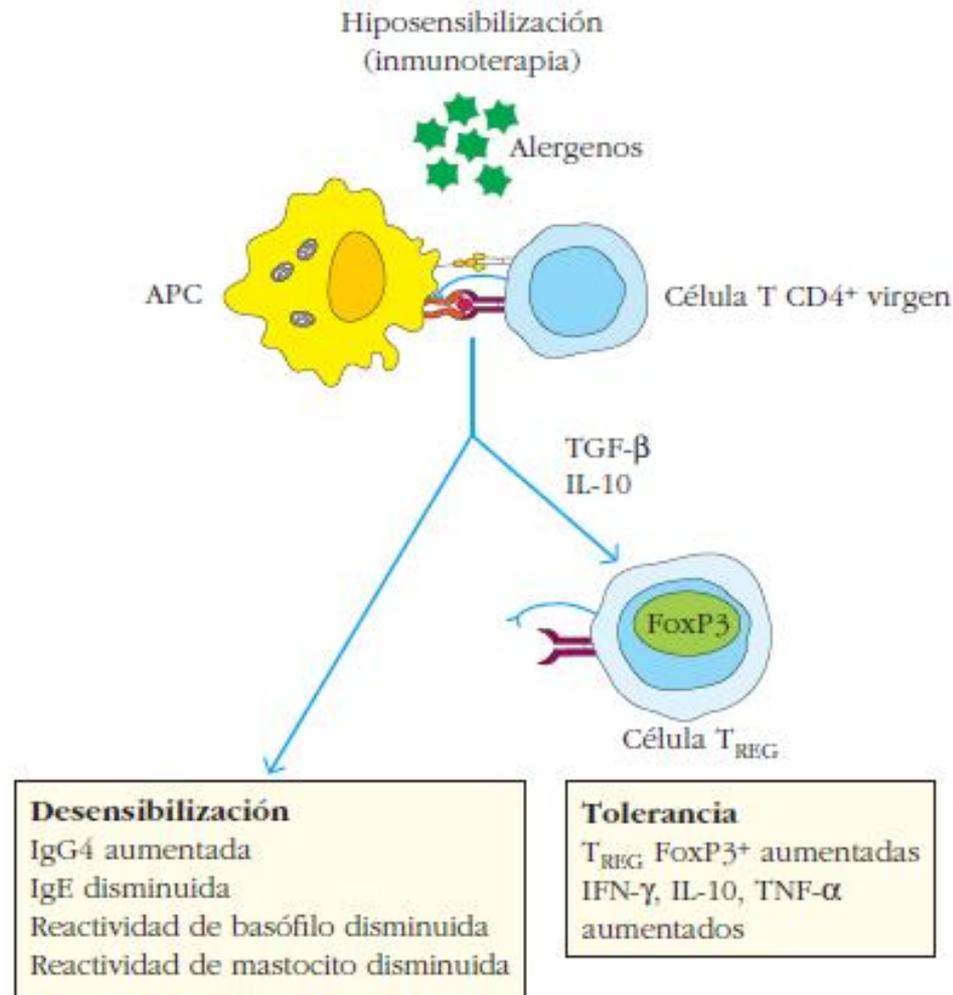
## Puntos para una posible intervención

- Activación Th2
  - Inyección del péptido/Ag
  - Administración de citoquinas
  - Uso de adyuvantes (Th1)
- Activación de la célula B
  - Inhibir CD40L
  - Inhibir IL-4, IL-13
- Activación del Mastocito
  - **Bloqueo del receptor IgE**
- Acción de los mediadores
  - **Inhibidores de HA**
  - **Bloqueantes de leucotrienos**
- Inflamación eosinofílica
  - Inhibir IL-5
  - Bloquear CCR3

# Métodos de tratamiento de las alergias

Paso diana	Mecanismo de tratamiento	Método específico
Activación del T <sub>H</sub> 2	Induce a las células T reguladoras	Inyección de antígeno específico o de péptidos Administración de citocinas, por ejemplo, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-12, TGF- $\beta$ Uso de potenciadores como oligodesoxinucleótidos de CpG para estimular la respuesta de células T <sub>H</sub> 1
Activación del linfocito B para producir IgE	Bloquea la estimulación concomitante Inhibe a las citocinas de células T <sub>H</sub> 2	Inhiben CD40L Inhibe IL-4 o IL-3
Activación de la célula cebada	Inhibe los efectos de la unión de IgE a la célula cebada	Bloqueo del receptor IgE
Acción mediadora	Inhibe los efectos de los mediadores en los receptores específicos Inhibe la síntesis de mediadores específicos	Fármacos antihistamínicos Inhibidores de la lipooxigenasa
Inflamación dependiente de eosinófilo	Bloquea los receptores de citocinas y quimiocinas que median el reclutamiento y la activación del eosinófilo	Inhiben IL-5 Bloquea CCR3

# Tratamientos de hiposensibilización para alergias





**Muchas gracias!!!!**