



Qué hay detrás de las enfermedades alérgicas

What's behind allergic diseases

Rosa Stolle Arranz: médica de equipo y directora del Centro de Salud de San Román de Cameros, La Rioja.

Correspondencia: rstolle@riojasalud.es

RESUMEN

En condiciones normales el sistema inmune trabaja para protegernos y permitir nuestra supervivencia. Sin embargo, hay ocasiones en las que pueden haber alteraciones tanto congénitas como adquiridas que pueden afectar al funcionamiento normal del sistema inmune y producir enfermedades. Esto ocurre en las enfermedades alérgicas, en las que sustancias inocuas como pólenes o algunos alimentos o fármacos se identifican como extraños y peligrosos y se responde frente a ellos desarrollando enfermedades de diversa gravedad.

En las reacciones alérgicas están implicadas diversas células como mastocitos, basófilos, eosinófilos y linfocitos, relacionados entre sí gracias a la interacción de múltiples mediadores como interleucinas y citocinas entre otros, y liberando a su vez distintas sustancias activas que son en última instancia las responsables de las reacciones de inflamación que caracterizan estos procesos. El presente artículo pretende recordar un poco las bases de las enfermedades alérgicas y, en concreto, del asma.

Palabras clave: inmunidad, enfermedades alérgicas, mastocitos, basófilos, eosinófilos interleucinas

ABSTRACT

Under normal conditions, the immune system works to protect us and allow us to survive. However, there are occasions when congenital or acquired disorders can affect the normal functioning of the immune system and produce diseases such as allergic diseases, in which harmless substances such as pollens or certain foods or drugs are identified as foreign and dangerous and are responded to by developing diseases of varying severity.

Allergic reactions involve a variety of cells such as mast cells, basophils, eosinophils and lymphocytes, which interact with each other through multiple mediators such as interleukins and cytokines, among others, and release various active substances that are ultimately responsible for the inflammatory reactions that characterise these processes. This article is intended as a brief reminder of the basics of allergic diseases and in particular asthma.

Keywords: immunity, allergic diseases, mast cells, basophils, eosinophils, interleukins



INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano está expuesto continuamente a múltiples amenazas y agresiones, tanto externas (bacterias, virus, parásitos) como internas (células defectuosas o tumorales). Para defendernos de todos estos peligros contamos con los diversos componentes del sistema inmune: órganos y tejidos, sus células y las múltiples sustancias derivadas de estas. En esencia, lo que hace nuestro sistema es reconocer y diferenciar lo que es propio y forma parte del organismo de aquello que es ajeno y potencialmente peligroso para neutralizarlo, eliminarlo y metabolizarlo, con o sin lesión de los tejidos^{1,2}.

Los órganos que componen el sistema inmune son los llamados órganos linfoides, divididos a su vez en primarios (médula ósea y timo) y secundarios (bazo, amígdalas, adenoides, apéndice, placas de Peyer del intestino y ganglios linfáticos). En todos estos tejidos es donde se lleva a cabo la producción, maduración, diferenciación y activación de las diferentes células que intervienen en los procesos de defensa.

En condiciones normales, el sistema inmune trabaja para protegernos y permitir nuestra supervivencia en un medio lleno de amenazas que es capaz de neutralizar. Sin embargo, hay ocasiones en las que puede haber alteraciones tanto congénitas como adquiridas por tratamientos o enfermedades que pueden afectar al funcionamiento normal del sistema inmune y producir enfermedades³. Esto ocurre ante defectos en los procesos de defensa frente a agentes infecciosos que provocan la aparición de infecciones de repetición en mayor número y gravedad (inmunodeficiencias), también en alteraciones en el reconocimiento de tejidos propios que considera extraños y los ataca desarrollando enfermedades autoinmunes. Por último, reconociendo como amenazas a agentes inofensivos o incluso beneficiosos, como ocurre en las enfermedades alérgicas en las que sustancias inocuas como pólenes o algunos alimentos o fármacos se identifican como extraños y peligrosos y se responde frente a ellos desarrollando enfermedades de diversa gravedad.

¿QUIÉNES SON LOS ACTORES DEL SISTEMA INMUNE?

De forma un tanto resumida y relacionada con las reacciones alérgicas, los integrantes de las reacciones del sistema inmunológico son^{1,2,4,5,6,7}:

Células

Las principales células que componen el sistema inmune son los linfocitos B y T, presentes tanto en los tejidos linfoides como circulando por sangre periférica. Son células muy especiales por su capacidad de reconocer específicamente antígenos y reaccionar ante ellos.

Los **linfocitos T (LT)**, llamados así por desarrollarse en el timo, son la base de la inmunidad celular, fundamental en la defensa ante agentes infecciosos intracelulares, como son los virus, mediante la producción de citocinas, citotoxicidad directa y regulación del sistema inmune. Los LT pueden diferenciarse a su vez en varios subtipos según las funciones que realizan:

- **LT auxiliares/helper 1 (Th 1)**. Expresan en su superficie el marcador CD4+ que reconoce el antígeno junto con proteínas de complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) tipo II. Este subtipo produce interferón gamma (IFN- γ), interleucina 2(IL-2) y factor de necrosis tumoral beta (TNF- β), y protegen de patógenos intracelulares activando linfocitos T citotóxicos y macrófagos.
- **LT auxiliares/helper 2 (Th 2)**. Expresan DC4+ en superficie y producen gran variedad de interleucinas como IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 o IL-13. Colaboran con los linfocitos B para producir anticuerpos ante patógenos extracelulares y en la síntesis de inmunoglobulina E (IgE).
- **LT auxiliares /helper 17 (Th17)⁸**. Son otro tipo de LT CD4+ que produce IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 e IL-26, implicadas en la protección frente a bacterias y hongos extracelulares, que son importantes en la defensa de la superficie de mucosas y también responsables de alteraciones autoinmunes e implicadas en el asma crónica severa.
- **LT citotóxicos (Tc)**. Expresan el marcador de superficie CD8+, que interactúa con los antígenos y las proteínas de MHC de clase I. Su acción



citotóxica es específica de antígenos y se desarrolla mediante dos tipos de enzimas presentes en sus gránulos: perforinas y granzimas. Las perforinas forman poros en la superficie de las células diana facilitando que las granzimas penetren en el citoplasma induciendo la fragmentación del DNA y el ataque a las mitocondrias.

- **LT reguladores (Treg)**⁹. Expresan el marcador CD25+ y poseen el factor FOX P3 (controlador maestro de la generación y función de las células reguladoras naturales). Su misión es amplificar o suprimir la respuesta inmunológica global a través de la regulación de otros componentes del sistema inmune, del contacto celular y de la secreción de gran variedad de citocinas, entre otras funciones.

Los linfocitos B (LB) se desarrollan en el bazo. Son los principales implicados en la defensa frente a agentes bacterianos a través de la producción de anticuerpos. Los LB transportan inmunoglobulinas unidas a su membrana celular, que actúan como receptores de antígenos y, tras su estimulación, se transforman en células plasmáticas, localizadas en la médula ósea y en los tejidos linfoides asociados a las mucosas, que son las que producen anticuerpos en gran cantidad dando lugar a la inmunidad humoral.

Otros linfocitos que intervienen en la respuesta inmune son los **linfocitos NK**, que no expresan marcadores de LT ni LB y que tienen una función citotóxica de las células objetivo sin necesidad de exposición previa a ellas. Uno de sus antígenos de superficie, el CD16, permite que se unan a cualquier célula recubierta de anticuerpos para poderla lisar; esta capacidad les hace formar parte de la primera línea de defensa ante células infectadas por virus y células tumorales.

Los **mastocitos** son células grandes con numerosos gránulos en su interior, que están distribuidas en diferentes tejidos como el epitelio de las mucosas respiratoria, digestiva y genitourinaria o el tejido conectivo, generalmente adyacentes a los vasos sanguíneos. Tienen una gran capacidad de fijar moléculas de IgE a través de un receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRI). Este se encuentra anclado en su superficie de manera que cuando se une un antígeno a dos moléculas de IgE fijadas se activa una respuesta que se traduce en cambios en

la membrana con liberación de múltiples productos activos de los gránulos, como fosfatasa ácida, fosfatasa alcalina y proteasa, así como histamina, entre otros (Tabla 1), y también en síntesis y secreción de mediadores lipídicos y de citocinas. Su principal papel está en el desarrollo de reacciones alérgicas, aunque también puede funcionar como célula presentadora de antígenos.

Los **basófilos** son los granulocitos que están en menor proporción en sangre periférica. Tienen en su superficie FcεRI como los mastocitos, y en su interior hay gránulos que contienen sustancias como histamina, citocinas, factores de crecimiento y una pequeña cantidad de heparina, todas ellas con una importante función en la inducción y el mantenimiento de las enfermedades alérgicas. Además de su acción a través de estos mediadores, también regulan algunas de las respuestas de los linfocitos Th y estimulan a las células B para producir IgE.

Los **eosinófilos** son células también presentes en pequeña proporción en sangre salvo en las personas alérgicas y en infecciones por parásitos. En su interior hay gran número de proteínas como catalasa, lisozima, citocinas, factores de crecimiento y proteínas catiónicas. Su papel principal es la regulación de la respuesta inmune, incluida la regulación de la función de los mastocitos, y participa en las reacciones inmunitarias frente a parásitos y en muchas reacciones de hipersensibilidad, siendo importantes en la perpetuación del proceso inflamatorio. Los eosinófilos también tienen una función primordial en la remodelación, ya que son la principal fuente del factor de crecimiento y transformación beta (TGF-β), la citocina profibrótica, que dirige el proceso de reparación tisular promoviendo la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos e induciendo la proliferación de la musculatura lisa bronquial.

Otras células que intervienen en el funcionamiento del sistema inmune son las llamadas **células presentadoras de antígeno (CPA)**: monocitos, macrófagos y células dendríticas. Todas son células que expresan antígenos del MHC de clase II, esenciales para interactuar con los linfocitos Th, y que producen una serie de interleucinas importantes en la respuesta inmune como IL-1, IL-6 e IL-12. Los macrófagos son células derivadas de los monocitos que se encuentran distribuidas por diferentes tejidos (macrófagos pulmonares, células de Kupffer,

**Tabla 1. Principales mediadores liberados por los mastocitos y basófilos**

HISTAMINA (almacenada)	Broncoconstricción, edema tisular, ↑ permeabilidad vascular, ↑ secreción de moco, ↑ proliferación de fibroblastos, ↑ síntesis de colágeno, ↑ proliferación de células endoteliales, diferenciación y activación de células dendríticas.
HEPARINA (almacenada)	Anticoagulante, estabilización de los gránulos, efecto anticomplemento, activación de fibroblastos, migración de células endoteliales.
TRIPTASA (almacenada)	Degradación de alérgenos respiratorios y la IgE unida, generación de C3a y bradisinina, degradación de neuropéptidos, activación de TGF-β, aumento de frecuencia cardíaca basal y contractilidad MLVA, ↑ proliferación de fibroblastos y síntesis de colágeno, expresión epitelial de ICAM-1 y liberación de IL-8, potenciación de liberación de histamina por los mastocitos, reclutamiento de neutrófilos.
QUIMASA (almacenada)	↑ secreción de moco, degradación de la MEC, procesamiento del procolágeno I, conversión de angiotensina I en II, ↓ adhesión de linfocitos T al músculo liso de la vía aérea, activación de IL-1β, degradación de IL-4, liberación de SCF unido a membrana.
PGD₂ (sintetizada)	Broncoconstricción, edema tisular, ↑ secreción de moco, activación de células dendríticas, quimiotaxis de eosinófilos, linfocitos Th2 y basófilos.
LTC₄/LTD₄ (sintetizados)	Broncoconstricción, edema tisular, ↑ secreción de moco, ↑ proliferación de músculo liso de la vía aérea dependiente de IL-13, maduración y reclutamiento de células dendríticas, secreción de IL-4 por los eosinófilos, secreción de IL-5, IL-8 y TNF-α por los mastocitos, fibrosis tisular.
PAF (sintetizado)	Agregación de plaquetas, vasodilatación, ↑ permeabilidad, broncoconstricción.
Factores quimiotácticos de eosinófilos	Quimiocinas CC (RANTES, eotaxina), PAF, LTB ₄ , C5a, IL-5: Quimiotaxis de eosinófilos.

IgE, inmunoglobulina E; C3a, componente del sistema de complemento C3 activado; TGF-β, factor de crecimiento transformante β; MLVA, músculo liso de la vía aérea; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular; CXCL8, ; MEC, matriz extracelular; SCF, factor de células madre; linfocito Th2, linfocito auxiliar subclase 2; IL, interleucina; LT, leucotrieno; PG, prostaglandina; TNF-α, factor de necrosis tumoral α; PAF, Factor activador de plaquetas; RANTES, Regulación por activación expresada y secretada por los linfocitos T; C5a, factor del complemento 5ª

Fuente: elaboración propia, modificado de Holgate ST, Sheikh A, O'Hehir R. Asma. En Middleton, Alergología esencial. Ed Elsevier, 2016.

células microgliales, osteoclastos, histiocitos) y que están dotadas con funciones en la fagocitosis, muerte microbiana, actividad antitumoral, destrucción de parásitos intracelulares y secreción de inmunomediadores, muy importantes también en la presentación de antígenos a los LT y LB. Por su parte, las células dendríticas son las CPA más eficaces ante linfocitos T y las células fagocíticas más potentes.

Mediadores

Como se ha comentado a lo largo del artículo, todas estas células producen y liberan diversos mediadores químicos con misiones de activación, facilitación, reconocimiento y también efectoras.

Dentro de las sustancias que intervienen en los mecanismos inmunes, ocupan un lugar destacado las **inmunoglobulinas (Ig)** o anticuerpos. Se trata de glicoproteínas globulares producidas por los linfocitos B que pueden reconocer y unirse específicamente a los

antígenos y que se producen, almacenan y liberan ante diversos estímulos. Hay 5 clases de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgE e IgD. Todas ellas comparten una estructura en forma de Y constituida por dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas unidas por puentes disulfuro. Las cadenas pesadas son las que confieren la clase de la Ig y su porción carboxiterminal conforma la región constante (Fc), que es la parte que se ancla a la superficie celular, mientras que en la porción aminoterminal se encuentra la región variable (Fab), formada por cadenas ligeras y pesadas que albergan el sitio de unión al antígeno. Estas proteínas tienen distribución y funciones diferentes en la respuesta inmune, de la siguiente manera:

- La **IgA** es la más abundante en la superficie de las mucosas respiratoria, digestiva y urinaria y en secreciones exocrinas. Su finalidad es intentar bloquear la entrada de microorganismos. Se encuentra como monómero en el suero y en forma



de dímeros en la superficie de las mucosas. Hay dos subclases: IgA1 e IgA2.

- La **IgM** es la primera Ig que aparece como defensa humoral precoz ante infecciones. Es una Ig pentamérica, es decir, habitualmente se encuentra en grupos de 5 moléculas unidas entre sí que facilitan la acción de neutralización de agentes infecciosos. Está en la superficie de la mayoría de los LB maduros.
- La **IgG** es la más abundante en suero. Es el único anticuerpo que tiene la capacidad de atravesar la placenta y es la que confiere inmunidad al feto y recién nacido. Se encarga de la defensa secundaria o de memoria ante infecciones. Hay 4 subclases: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, implicadas a su vez

en diversas funciones como la fijación y activación del sistema del complemento entre otras.

- La **IgE** es la Ig que está en niveles más bajos en sangre periférica. Se encarga de la defensa ante infección por parásitos, sobre todo helmintos. También es la Ig relacionada con las reacciones alérgicas por su capacidad de unión a receptores de alta afinidad (FCεRI) de mastocitos y basófilos y de promover, de esta manera, su degranulación.
- La **IgD** tiene una función todavía poco clara, aunque está presente en la superficie de todos los linfocitos B maduros, por lo que se piensa que puede actuar facilitando la respuesta humoral protectora de los LB.

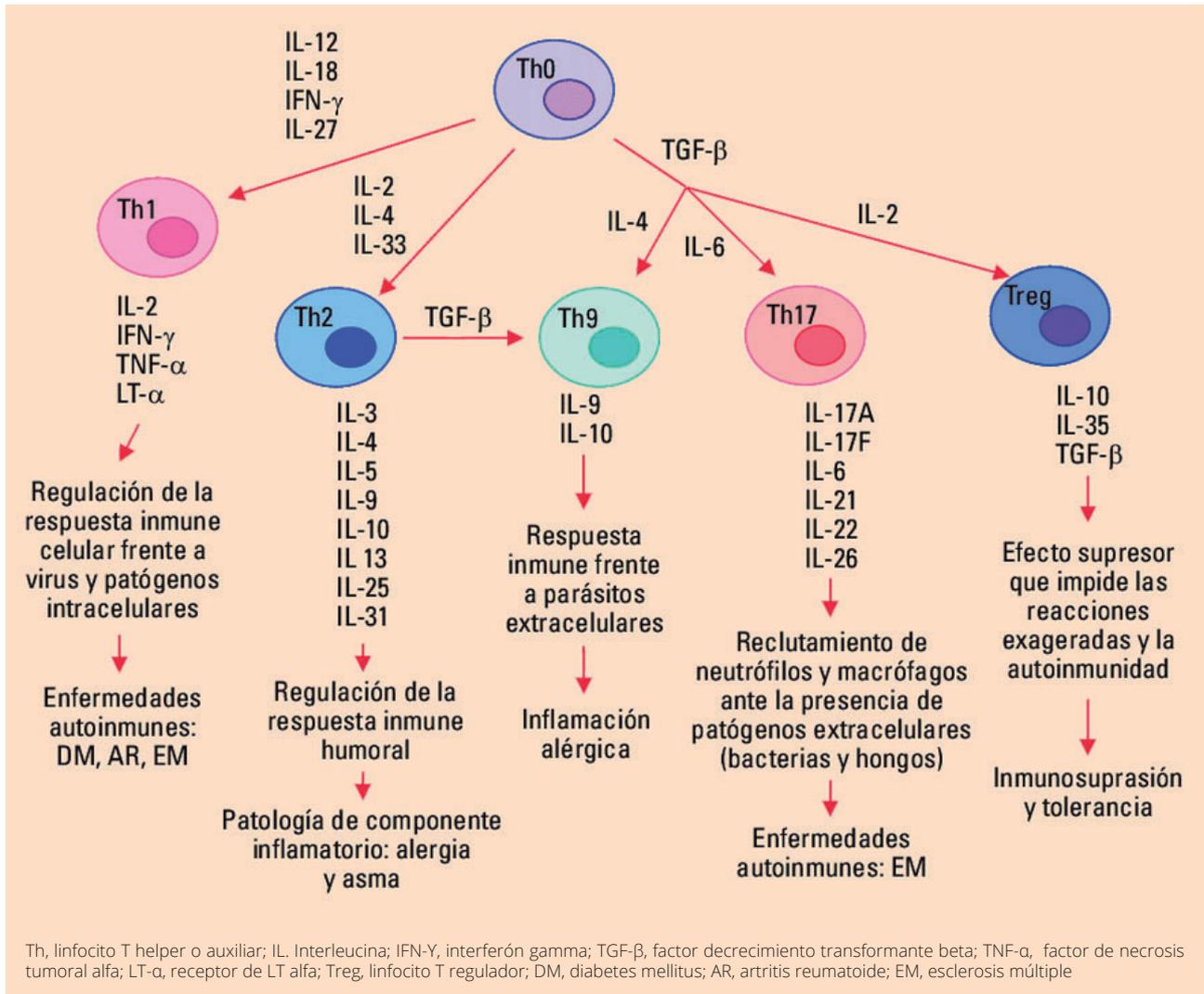


Figura 1. Tipos de linfocitos T, citoquinas y funciones

Fuente: Barbarroja Escudero J, Álvarez de Mon Soto M, Antolín Américo D, Sánchez González. Reacciones alérgicas. Allergic reactions. Medicine-Programa de Formación 2013;29(11):1769-1777.



Otras sustancias producidas por las células del sistema inmune son las **citocinas e interleucinas (IL)**. Son productos solubles, de naturaleza peptídica, producidos principalmente por los linfocitos T activados (Figura 1). Actúan como mensajeros químicos y hormonas, y son responsables de la comunicación entre las células regulando así las respuestas inmunológicas e inflamatorias a través de sus efectos en la activación, proliferación y diferenciación celular en otros linfocitos, macrófagos y otras células. Todas son importantes para el desarrollo de los linfocitos y específicas del tipo de respuesta que producen. Las IL más importantes implicadas en las reacciones alérgicas son la IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 producidas por LTh2 (Tabla 2).

Otras sustancias que intervienen en las reacciones inmunológicas son las **moléculas de adhesión (CAM)**, moléculas de las familias de integrinas, selectinas, cadherinas y superfamilia de las inmunoglobulinas que facilitan la adhesión de los leucocitos y otras células entre sí o a la matriz extracelular; y las **quimiocinas**, citosinas con actividad quimiotáctica que intervienen en el reclutamiento de leucocitos circulantes, su migración a los tejidos dañados y la regulación del tráfico de linfocitos y leucocitos en los distintos tejidos linfáticos.

Los **leucotrienos (LT)** son metabolitos del ácido araquidónico a través de la vía de la 5-lipo-oxigenasa con actividad vasodilatadora, broncoconstrictora y quimotáctica sobre eosinófilos y basófilos así como

Tabla 2. Citocinas liberadas por los linfocitos T y sus funciones

Th2	<ul style="list-style-type: none"> • IL-4 → Inhibe a Th1, favorece la diferenciación de Th2, convierte LB en células plasmáticas productoras de IgE, proliferación de basófilos, estímulo de endotelio y fibroblastos. • IL-5 → Coactivador de LB, participa en el cambio de isotipo de IgA, proliferación y diferenciación LB, crecimiento, diferenciación, activación y quimiotaxis de eosinófilos. • IL-6 → Proteína inductora de reactantes de fase aguda, induce diferenciación a Th17, paso de LB a células plasmáticas. • IL-10 → Molécula antiinflamatoria por excelencia, inhibe a la IL-6. • IL-13 → Es antiinflamatoria inhibiendo síntesis de citosinas inflamatorias, inhibe la síntesis de IgE. • IL-18 → Potencia la producción de IFN-gamma. • IL-21 → Factor proliferante de linfocitos, actúa de manera sinérgica con IL-25. • TGF-β → Inhibe el proceso inflamatorio. 	<p>Regulación de la respuesta inmune humoral.</p> <p>Patología de componente inflamatorio; alergia y asma.</p>
Th1	<ul style="list-style-type: none"> • IL-2 → Proliferación y diferenciación de LT y LB, síntesis de Ig, activación células NK. • IL-12 → Activación de NK, favorece la diferenciación a Th1, síntesis de IFN-γ. • TNF-α → Activador de la inflamación y celulares. • IFN-γ → Respuesta viral, inhibe a Th2, frena la producción de IgE. 	<p>Regulación de la respuesta inmune celular ante virus y patógenos intracelulares.</p> <p><u>Enfermedades autoinmunes.</u></p>
Th17	<ul style="list-style-type: none"> • IL-17 → Aumento de síntesis de moléculas de adhesión. • IL-21 → Favorece la proliferación de linfocitos. • IL-22 → Inhibe la IL-6 y, por tanto, no permite la generación de Th17. 	<p>Reclutamiento de neutrófilos y macrófagos ante patógenos extracelulares (bacterias y hongos). <u>Enfermedades autoinmunes.</u></p>
Th9	<ul style="list-style-type: none"> • IL-9 → Estímulo de mastocitos, crecimiento LT. • IL-10 → Molécula antiinflamatoria por excelencia, inhibe a la IL-6, inhibe presentación de Ag por macrófagos. 	Inflamación alérgica.
Treg	Generan filios de IL-10 entre otras funciones.	Efecto supresor de las reacciones exageradas y autoinmunidad <u>Inmunosupresión y tolerancia.</u>

Fuente: elaboración propia, a partir de Libro de las enfermedades alérgicas, Mecanismos de las reacciones alérgicas. 2021.



activadora de mastocitos. Los relacionados con las reacciones alérgicas son los LTC₄ y LTD₄, muy implicados en la patogenia del asma, y los LTB₄ que favorecen el flujo de neutrófilos, eosinófilos y monocitos a las vías respiratorias. Otros mediadores derivados del ácido araquidónico, pero por la vía de la ciclo-oxigenasa, son las **prostaglandinas (PG)** y **tomboxanos**, que cuentan con actividad vasodilatadora, broncoconstrictora y sobre la agregación plaquetaria.

Por último, las **cininas** son una serie de mediadores vasoactivos producidos como resultado de un daño en los tejidos. El mediador principal es la bradicinina, potente constrictor del músculo liso y vasodilatador que interviene en los mecanismos del dolor, entre otros procesos.

RECORDANDO ALGUNOS CONCEPTOS IMPORTANTES^{10,11}

Los **imunógenos** son macromoléculas capaces de provocar una respuesta inmune adaptativa induciendo la formación de anticuerpos o de linfocitos T activados. Los mejores inmunógenos son las proteínas y los polisacáridos.

Un **antígeno (Ag)** es una sustancia reconocida como extraña, capaz de reaccionar con un anticuerpo o linfocito T sensibilizado, aunque es posible que no induzca por ello una respuesta inmune. Es decir, todos los inmunógenos son antígenos pero no todos los antígenos son inmunógenos.

Los **haptenos** son moléculas de pequeño tamaño que no son capaces de estimular por sí mismas una reacción inmune, pero si se unen a otras moléculas más grandes sí pueden conseguir inducir una respuesta, es decir, son antígenos pero no inmunógenos.

La **atopia** es una predisposición determinada genéticamente para responder a estímulos antigénicos de sustancias mediante un mecanismo inmunitario mediado por anticuerpos IgE. Se sospecha que hay muchos genes que están implicados en el desarrollo de reacciones alérgicas⁽¹²⁾ y asma⁽¹⁶⁾, aunque ninguno determinante por sí mismo. En concreto, se han identificado en regiones de los cromosomas 11q (relacionados con el desarrollo de atopia y enfermedades alérgicas respiratorias como el asma) y 5q (relacionados con la síntesis de IL y de los receptores β 1 y β 2 adrenérgicos).

Los **alérgenos** son todas aquellas sustancias capaces de inducir una respuesta alérgica. Normalmente son sustancias inocuas para el resto de población no alérgica que son capaces de desencadenar la producción de un tipo especial de inmunoglobulina, la IgE. Prácticamente cualquier sustancia puede ser un alérgeno, y su vía de entrada en el organismo puede ser a través de la mucosa respiratoria, aparato digestivo, vía parenteral o la piel. Aunque los potenciales alérgenos son muchos, generalmente se desarrolla alergia frente a aquellas sustancias con las que se está habitualmente en contacto; no se nace alérgico a nada sino con el potencial de sensibilizarse y posteriormente desarrollar alergia con el paso del tiempo a aquellas sustancias que están más frecuentemente en el entorno (el alérgico no nace, se hace).

La **alergia** es un estado de reactividad inmune alterada ante un segundo contacto con un antígeno que produce enfermedades mediadas por IgE. Se identifica generalmente con una hipersensibilidad tipo I. Se trata, pues, de un intento defensivo inútil del sistema inmune ante estímulos sucesivos de agentes que no son dañinos pero que tienen consecuencias que sí lo son para el organismo.

La **sensibilización** es el proceso por el cual un sujeto no reactivo se hace reactivo a un alérgeno.

La **hipersensibilidad** es una respuesta inmune adaptativa, excesiva o inadecuada frente a un antígeno o un alérgeno que, en vez de proteger, produce como resultado una lesión de los tejidos propios con inflamación tisular y/o alteración funcional.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Los inmunólogos Gell y Coombs hicieron en 1963 una clasificación de cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad que sigue siendo utilizada. Se diferencian por el tiempo de respuesta y los mecanismos implicados^{7,13}.

Tipo I. Inmediata. Es una respuesta muy rápida que aparece en minutos ante sucesivos contactos con un antígeno; es la que usualmente conocemos como reacción alérgica mediada por IgE.

El proceso inmunológico IgE mediado consta de varias fases (Figura 2):

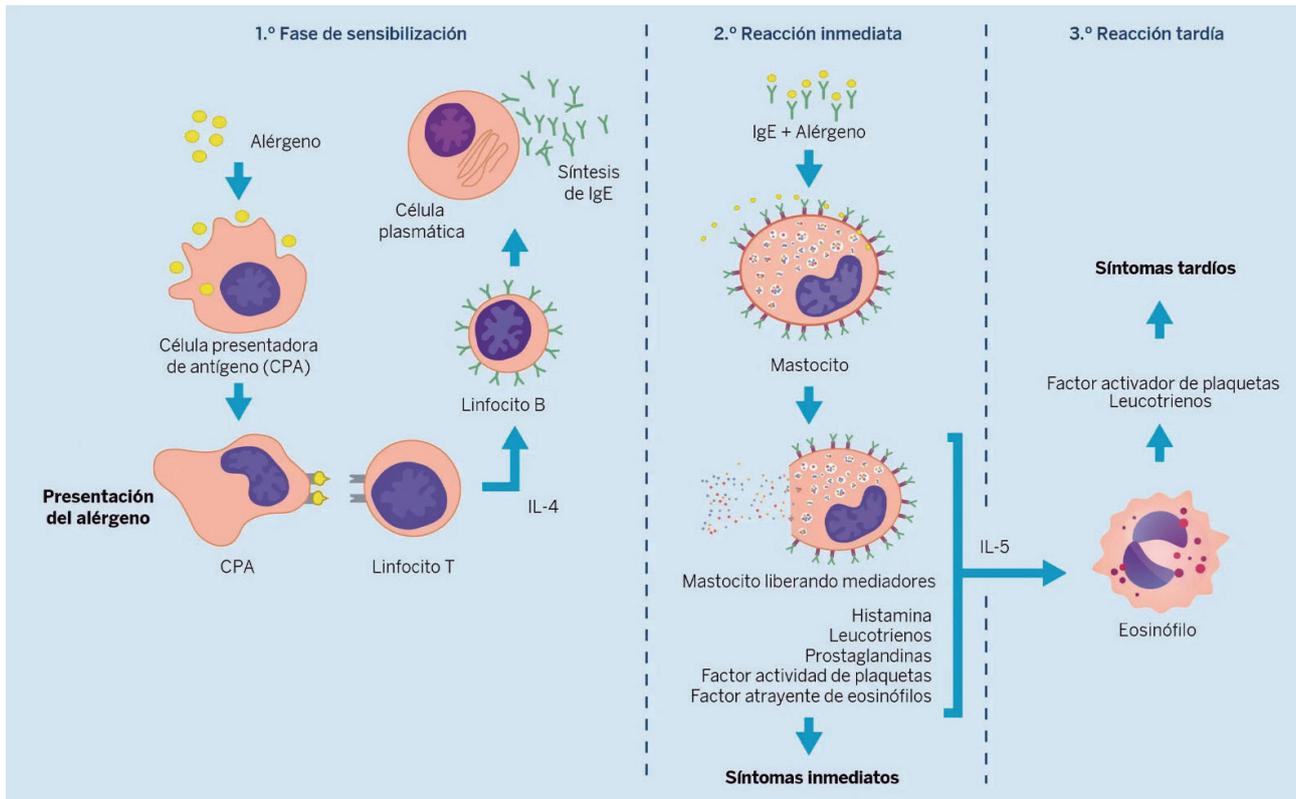


Figura 2. Mecanismo de hipersensibilidad inmediata mediado por IgE

Fuente: Libro de las enfermedades alérgicas, Fundación BBVA. Mecanismo de las enfermedades alérgicas.

- **Sensibilización.** Cuando una sustancia entra en contacto con nuestro organismo los fagocitos se encargan de reconocerla como extraña o no. Si se trata de una sustancia que consideran “extraña” (antígeno), se pasa esta información a los linfocitos B. Con la información recibida y el estímulo de IL-4 e IL-13, los linfocitos B y los plasmocitos fabrican IgE específica frente al antígeno (Ag) que se une a receptores específicos de mastocitos y basófilos. Esta fase es asintomática.

Si el organismo vuelve a entrar en contacto con el mismo Ag, el proceso de producción y liberación de anticuerpos es mucho más rápido, ya que las células tienen memorizadas las características del antígeno y de su anticuerpo específico.

- **Fase efectora.** Tras la interacción entre el Ag y dos moléculas de IgE unidas a mastocitos o basófilos a través de su fracción Fc se induce la liberación de los distintos mediadores, tanto preformados (histamina, serotonina, bradicina, proteasas, factor quimiotáctico de eosinófilos (FQE-A),

factor quimiotáctico de neutrófilos (FQN-A), tripsina) como de nueva síntesis (LT, PG, IL, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)), que intervienen en las reacciones inflamatorias que producen enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis, alergia alimentaria o a fármacos, reacciones a picaduras de insectos y anafilaxia.

Hay una primera reacción inmediata en minutos (hasta de 1 hora) que depende sobre todo de las sustancias preformadas, seguida de una reacción tardía a las 3-8 horas del contacto alérgico producida por los mediadores formados *de novo* que reclutan a su vez eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos al foco inflamatorio y reactivan el proceso.

Tipo II. Citotóxica. Son reacciones que producen daño a través de citotoxicidad dependiente de anticuerpos (IgM o IgG) que interaccionan con Ag unidos a la superficie de células o tejidos específicos y producen daño a través de varios mecanismos:



- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos o ADCC, en la que hay una lisis celular directa por IgG que se une a su Ag correspondiente anclado en la célula diana y a sus receptores Fc en macrófagos y células NK, estimulando de esta manera la liberación de enzimas citotóxicas.
- Activación del complemento por la vía clásica con la formación de complejos de ataque a la membrana y lisis celular seguida de fagocitosis por polimorfonucleares (PMN).
- Reacciones de hipersensibilidad por Ac antirreceptores de la superficie celular que pueden actuar inhibiendo (por ejemplo, miastenia gravis) o sobreestimando (enfermedad de Graves) la función celular.

La reacción se produce en minutos-horas tras el contacto y producen lesiones tanto en las células que tienen el Ag como en los tejidos adyacentes. Ejemplos de enfermedades relacionadas con este tipo de hipersensibilidad son: reacciones transfusionales, anemias hemolíticas, leucopenias, púrpura trombótica trombocitopénica, agranulocitosis o algunas reacciones a fármacos como penicilina.

Tipo III. Mediada por inmunocomplejos. Se produce tras el depósito en los tejidos de inmunocomplejos Ag-Ac circulantes, sobre todo, con IgG. Los depósitos se producen normalmente en la membrana basal glomerular, endoteliovascular, revestimientos articulares y membranas alveolares pulmonares. Allí los inmunocomplejos (IC) pueden desencadenar agregación plaquetaria con la formación de microtrombosis y liberación de aminas vasoactivas, activación del sistema del complemento, liberación de mediadores de mastocitos, atracción de PMN y activación de macrófagos con liberación de IL-1. Todo ello lleva a la aparición de inflamación aguda y lesión tisular que se desarrolla en horas-días tras el contacto, produciendo enfermedades que pueden ser generalizadas si los IC se forman en la circulación y se depositan en muchos tejidos. Esto da lugar a la aparición de vasculitis, glomerulonefritis por IC, artritis reumatoide, lupus eritematoso o síndrome de Stevens Johnson por complejos circulantes, o bien depositarse en un tejido determinado como alveolitis alérgica extrínseca o aspergilosis pulmonar debidas a reacciones por complejos Ag-Ac formados localmente.

Tipo IV. Retardada. Es una hipersensibilidad mediada por células debida a la interacción de Ag, tanto solubles como ligados a células, con linfocitos T sensibilizados. También se produce una primera fase de sensibilización cuando el alérgeno contacta con la piel por primera vez y es procesado y presentado a los linfocitos T junto con moléculas de MHC de clase II de manera que se induce la diferenciación y activación de linfocitos vírgenes. Tras la desaparición del Ag, permanecen linfocitos T con memoria específica capaces de reconocer el Ag en sucesivos contactos y reaccionar ante él. Los LT activados generalmente son de tipo Th1, que liberan linfocinas como IL-3 y GM-CSDF, que reclutan y activan monocitos que se diferencian en los tejidos a macrófagos, que a su vez liberan óxido nítrico y son mediadores pro-inflamatorios que atraen a más macrófagos y los estimulan produciendo al final una inflamación granulomatosa en 24-72 horas. Las células del granuloma pueden liberar enzimas líticas en gran cantidad, de forma que pueden destruir más tejido circundante e inducir depósitos de fibrina. Ejemplos de estas reacciones son: las dermatitis de contacto alérgicas, granulomatosis de Wegener, rechazo de injertos (reacción de injerto contra huésped), reacción tuberculínica de la prueba de Mantoux y reacciones tardías a fármacos con rash y dermatitis exfoliativas como necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson.

¿QUÉ OCURRE EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS RESPIRATORIAS?

El asma es una de las enfermedades alérgicas más conocidas. Se caracteriza por una inflamación de la vía aérea, mecanismo principal de producción del asma, acompañada de una hipersecreción de moco e hiperreactividad bronquial. Los procesos inflamatorios se acompañan de cambios estructurales de la vía respiratoria que afectan principalmente a los bronquios principales, pero con el agravamiento de la enfermedad acaba extendiéndose a bronquios de menor calibre y bronquiolos¹⁶.

Las células epiteliales juegan un papel fundamental en el asma, pues traducen las exposiciones ambientales en fenotipos patológicos. Se ha comprobado que la composición del epitelio respiratorio



es diferente en asmáticos⁶ en comparación con la población general con una hiperplasia de células calciformes y mayor producción de moco y con respuesta inmunitaria deficiente a algunos interferones en los asmáticos. Los cambios de la estructura y función de las células epiteliales ocurren en etapas tempranas de la enfermedad.

Las proteasas de los alérgenos alteran el epitelio de la vía aérea induciendo la estimulación de diversos mediadores como lipopoyetina estromal tímica, IL-25 e IL-33, al mismo tiempo que la activación de receptores tipo Toll (TLR, proteínas transmembrana tipo I que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos) provoca la producción de IL-1 β y factor de necrosis tumoral. Estas citosinas aumentan a su vez la producción y liberación de quimiocinas CC (quimiocinas beta) y citocinas por parte de las células musculares lisas, fibroblastos, mastocitos, basófilos y eosinófilos (Figura 3).

El daño epitelial producido por diversos factores ambientales e infecciosos favorece la migración de células dendríticas a esas zonas^{14,15,16,17}. Estas células dendríticas procesan los Ag y migran a los ganglios linfáticos regionales, donde activan LT vírgenes que se transforman en LTh2, los cuales a su vez secretan citosinas como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 que promueven la formación de IgE específica por los LB así como atracción de eosinófilos, linfocitos y mastocitos a la mucosa respiratoria.

La inflamación aguda¹³ ocurre pocos minutos después de la exposición al alérgeno y de su unión a moléculas de IgE unidas al receptor Fc ϵ RI en la superficie de los mastocitos. Esto se debe a la acción de mediadores preformados de estas células como histamina, LTC₄ y PGD₂ que producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, broncoconstricción y aumento de la secreción de moco, entre otras acciones (Figura 4).

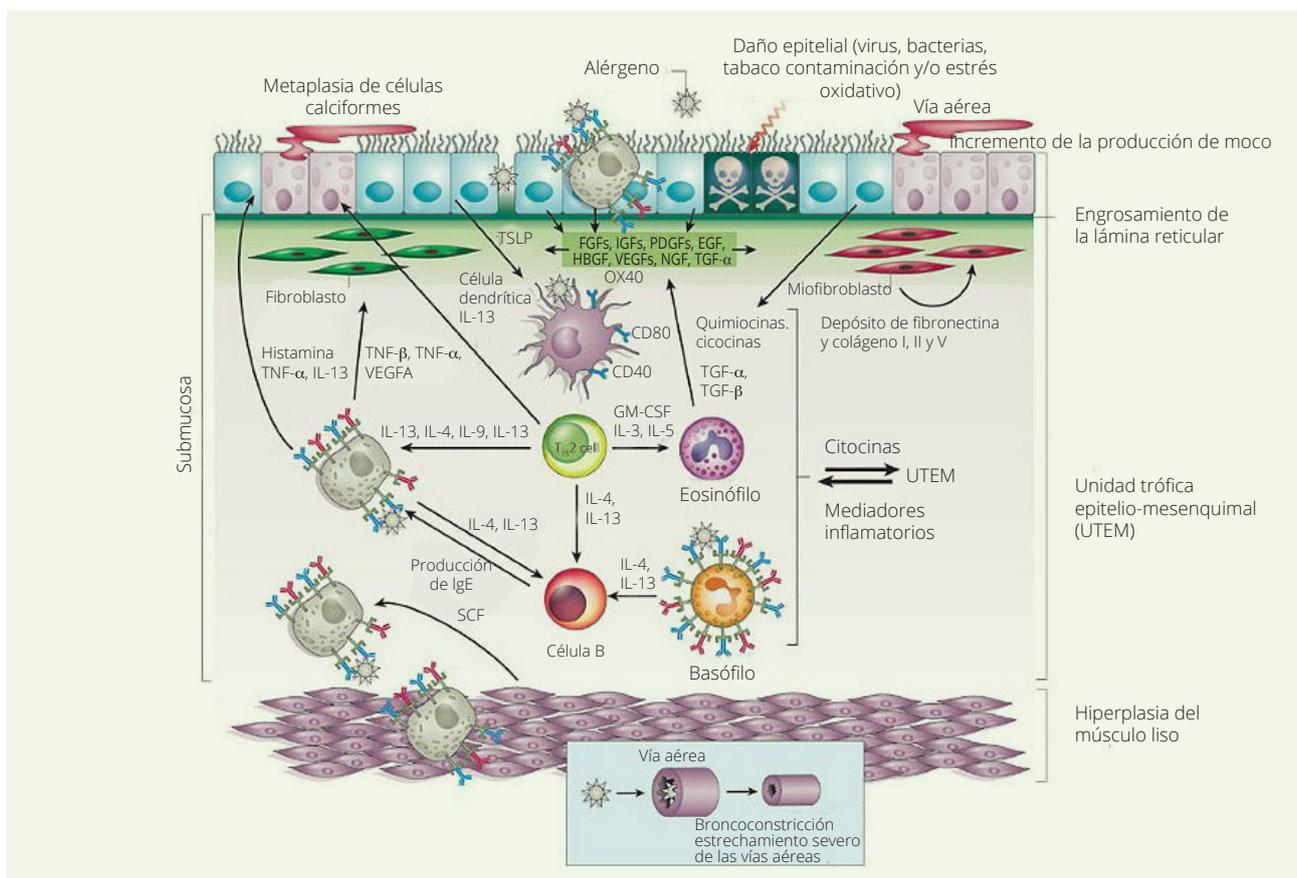


Figura3. Patogenia del asma

IL, interleucina; IgE, inmunoglobulina E; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; TNF- α , β , factor de necrosis tumoral alfa y beta; TGF- α , β , factor de crecimiento transformante alfa y beta; TSLP, linopoyetina estromal tímica; SCF, factor de células madre; OX40, proteína de membrana de la superfamilia de factor de necrosis tumoral; CD, grupo de proteínas que actúan como receptor en las células; VEGFs, PDGFs, HBGF, NGF, EGF, FGF, TGF, IGFs, factores de crecimiento de tejidos (nervioso, epidérmico, fibroblastos)

Fuente: Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. Nature, 2008;454 (7203): 445-54.

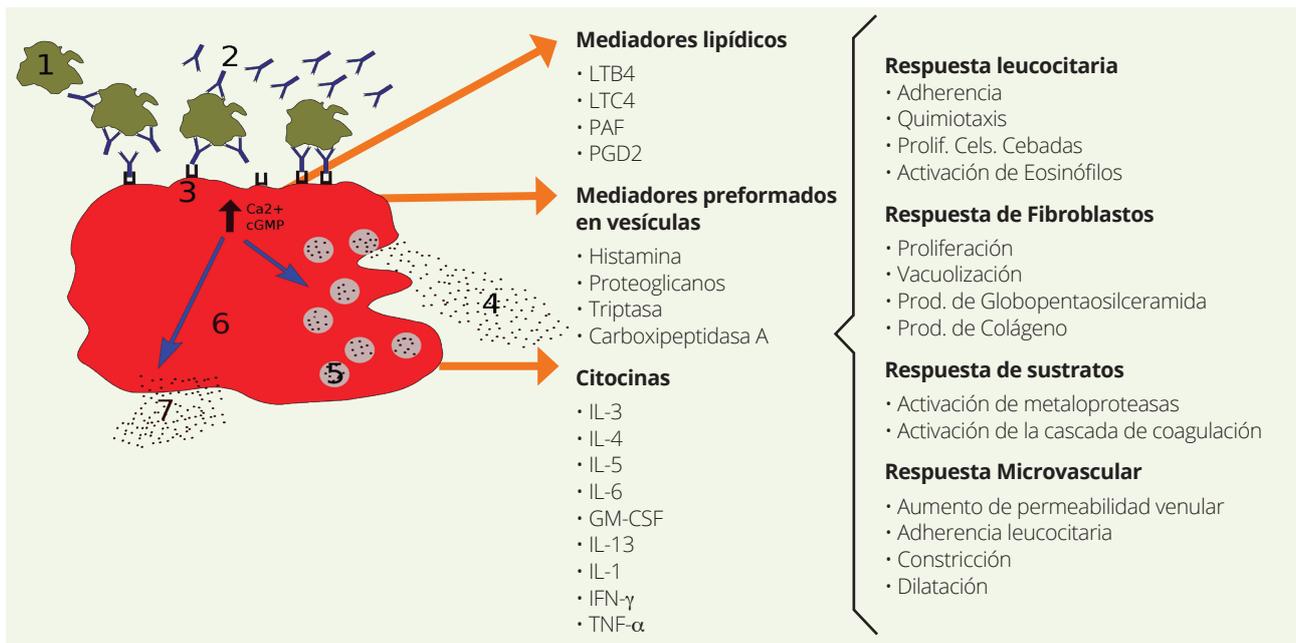


Figura 4. Activación del mastocito y liberación de mediadores

LTB4 y LTC4, leucotrienos B y C; PAF, Factor activador de plaquetas; PGD4, prostaglandina D4; IL, interleucina; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IFN- γ , interferón gamma; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa

Fuente: obtenida de internet, licencia Creative Commons.

La inflamación crónica¹³ depende en su mayor parte de los linfocitos Th2, aunque también intervienen eosinófilos, mastocitos, basófilos y neutrófilos en grado variable, que componen el conjunto de infiltrado inflamatorio presente en el asma, con producción de mediadores como IL-3, IL-4, IL-13, IL-5, IL-9 y factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). Las CPA activadas van a los ganglios linfáticos donde estimulan la producción de más células Th2 que llegan a los pulmones y liberan más citocinas, con lo que se amplifica la respuesta alérgica con reclutamiento, activación y supervivencia de eosinófilos que pueden perpetuar dicha respuesta produciendo toxicidad celular mantenida. Si este círculo no se rompe, no se puede realizar la reparación epitelial, y es entonces cuando aparecen fenómenos de cicatrización que conducen a una alteración del epitelio permanente y remodelación bronquial. La presencia de eosinófilos no se relaciona necesariamente con una respuesta inmunitaria mediada por IgE, pero estos se encuentran de manera elevada tanto en asma atópica como no atópica. El FNT derivado de los mastocitos y la IL-4 inducen inflamación a través de neutrófilos y eosinófilos.

Otras células que intervienen son los LTh17, que producen IL-17, IL 21 e IL-22 y son altamente pro-inflamatorias e inducen autoinmunidad¹⁸. La IL-6 inhibe la expresión del factor Foxp3 y, junto con el TGF- β y la IL-1 β , promueven la diferenciación de los LTh17. La IL-17 puede ser producida también por los eosinófilos de las vías respiratorias y se encuentra moderadamente aumentada en tejido pulmonar, fluido del lavado broncoalveolar, esputo y suero de pacientes asmáticos; puede potenciar la acción de diversas células como fibroblastos bronquiales, células epiteliales y músculo liso, induce la liberación de citocinas y quimiocinas de diferentes tipos celulares y contribuye al reclutamiento de neutrófilos en la vía aérea. Se ha visto que el porcentaje de LTh17 y las concentraciones plasmáticas de las IL-17 e IL-22 tienden a aumentar con la gravedad de la enfermedad.

El músculo liso de la vía aérea en el asma se contrae ante múltiples estímulos y produce proteínas de la matriz extracelular, proteasas, factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)) y citocinas (IL-13, TGF- β); todo ello en conjunto produce una



remodelación con engrosamiento de la pared de la vía aérea, aumento de la angiogénesis, engrosamiento de la membrana basal y aumento del volumen muscular. Es probable que la remodelación y la inflamación se desarrollen por vías separadas, ya que la broncoconstricción por sí sola también puede causar remodelación de la vía aérea.

Por otro lado, como se ha mencionado antes, los LTreg intervienen en la tolerancia y regulación del sistema inmune¹⁹. Entre otros factores, producen IL-10, citocina anti-inflamatoria^{20,21} que interviene en el control de la alergia y el asma inhibiendo muchas de las células efectoras con disminución de la producción

de citocinas pro-inflamatorias, cuya concentración se correlaciona inversamente con la incidencia y gravedad de la enfermedad asmática y se relaciona también inversamente con la reactividad a las pruebas alérgicas cutáneas (prick-test).

Las evidencias de la importancia de la unidad mesenquimatosas epitelial en el desarrollo del asma han hecho que los tratamientos deriven hacia un control tanto de la inflamación como de los mecanismos que afectan a los componentes estructurales de la vía aérea y sus cambios en el asma²². En esa línea se encuentran tratamientos nuevos que incluyen fármacos biológicos, entre otros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stites DP, Parslow TG, Terr AI. Inmunología básica y clínica. Ed El Manual Moderno, 1996.
2. Peña Martínez J. Inmunología, bases moleculares y celulares. Ed Pirámide, 1994.
3. Kishiyama JL. Trastornos del sistema inmunitario. En: Fisiopatología de la enfermedad, 7ª ed. McGraw Hill, 2015.
4. Holgate ST, Church MK, Broide DH, Marín FD. Allergy: Expert Consult Online and Print. Gower Medical Publishing. 4ª ed. 2011.
5. Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Simons FE, Holgate ST. Middleton's Allergy, Principles and Practice, 6ª ed, 2003. Ed Mosby.
6. Kubo T, Morita H, Sugita K, Akdis CA. Introducción a los mecanismos de las enfermedades alérgicas. En: Middleton, Alergología esencial. Ed Elsevier, 2016.
7. Zubeldia JM, Baeza ML, Chivato T, Jáuregui I, Senent CJ. Mecanismos de las reacciones alérgicas. En: Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA, capítulo 4. 2021.
8. Hurst SD, Muchamuel T, Gorman DM, Gilbert JM, Clifford T, Kwan S, et al. New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25. *J Immunol.* 2002; 169 (1): 443-53. Disponible en: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.1.443>
9. Serrano A. Células colaboradoras (Th1, Th2, Th17) y reguladoras (Treg, Th3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2009; 5(S1): 1-5. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-celulas-colaboradoras-th1-th2-th17-articulo-S1699258X09000345>
10. Peláez Hernández A, Dávila González I. Tratado de Alergología, SEAIC. Ed Ergon, 2007.
11. Igea Aznar JM. Diccionario de Alergología e Inmunología clínica. Ed Just in time SL, 2008.
12. Holloway JW, Prescott SL. Orígenes de las enfermedades alérgicas. En: Middleton, Alergología esencial. Ed Elsevier, 2017.
13. Barbarroja Escudero J, Prieto Marín A, Reyes Martín E, Barcenilla Rodríguez H, Álvarez-Mon Soto M. Respuestas inmunes asociadas a patología. *Alergia. Medicine.* 2009; 10(28): 1880-9. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-respuestas-inmunes-asociadas-patologia-alergia-articulo-S0304541209705992>
14. Holgate ST. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma. *Allergol Int.* 2008; 57 (1): 1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.2332/allergolint.r-07-154>
15. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128 (3): 451-62; 63-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.047>
16. Holgate ST, Sheikh A, O'Hehir R. Asma. En Middleton, Alergología esencial. Ed Elsevier, 2016.
17. Sánchez Cuéllar S, López Riobos C, Somiedo Gutiérrez M. Asma: patogenia y bases moleculares. Actualización en asma. Monografías NEUMOMADRID, volumen XXI/2013, p19-33. Ed Ergon. Disponible en: https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monogxxi_3_asma_patogenia.pdf
18. Letuve S, Lajoie-Kadoch S, Audusseau S, Rothenberg ME, Fiset PO, Ludwig MS, et al. IL-17E upregulates the expression of proinflammatory cytokines in lung fibroblasts. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117 (3): 590-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.10.025>
19. Smyth LJ, Eustace A, Kolsum U, Blaikely J, Singh D. Increased airway T regulatory cells in asthmatic subjects. *Chest.* 2010; 138 (4): 905-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1378/chest.09-3079>
20. Faith A, Singh N, Farooque S, Dimeloe S, Richards DF, Lu H, et al. T cells producing the anti-inflammatory cytokine IL-10 regulate allergen-specific Th2 responses in human airways. *Allergy.* 2012; 67 (8): 1007-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02852.x>
21. Bellinghausen I, Knop J, Saloga J. The role of interleukin 10 in the regulation of allergic immune responses. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001; 126 (2): 97-101. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000049499>
22. Holgate ST. A look at the pathogenesis of asthma: the need for a change in direction. *Discov Med.* 2010; 9 (48): 439-47.
23. Barbarroja Escudero J, Álvarez de Mon Soto M, Antolín Américo D, Sánchez González. Reacciones alérgicas. *Alergic reactions. Medicine-Programa de Formación* 2013;29(11):1769-1777. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(13\)70527-4](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(13)70527-4)
24. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature.* 2008;454 (7203): 445-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature07204>