

# ACTUALIZACIÓN EN ALERGOLOGÍA PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

Manuel Alcántara Villar  
(Coordinador)



## CAPÍTULO 7

# DIAGNÓSTICO ALERGOLÓGICO: REALIZACIÓN E INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS EN ALERGOLOGÍA

LUIS PALACIOS COLOM, MANUEL ALCÁNTARA VILLAR  
Y MIGUEL ÁNGEL MUÑOZ MUÑOZ

*FEA Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.  
Complejo Hospitalario de Jaén*

### 1. Introducción

De forma práctica podríamos resumir que las enfermedades alérgicas se producen por una reacción exagerada de nuestro organismo frente a sustancias que nos rodean y que habitualmente son inocuas para el ser humano. Para que se produzca la reacción alérgica es necesario que, tras contactos previos con una sustancia a la que llamaremos alérgeno, se produzca lo que llamamos sensibilización. Una vez sensibilizados cuando nuestro organismo contacta con la sustancia en cuestión (alérgeno) se produce un ataque a la misma que es perjudicial. Esta reacción exagerada (hipersensibilidad) es lo que da lugar a las diferentes enfermedades alérgicas, cuya forma de presentación dependerá del tipo de sustancia (alérgeno), del tipo respuesta inmunológica (mecanismo de hipersensibilidad), de la intensidad de la sensibilización, y de la intensidad, duración y lugar del contacto con el alérgeno.

El diagnóstico de las enfermedades alérgicas se basa en una primera fase en una exhaustiva historia clínica en la que se detallan de forma minuciosa los signos y síntomas del paciente. En la historia clínica alergológica además deberemos

prestar especial atención a intentar identificar el alérgeno responsable y su relación temporal con los síntomas (momento del contacto con el paciente, intervalo entre el contacto y la aparición de los síntomas, secuencia y momento de aparición de estos...). La anamnesis en su conjunto nos debe proporcionar una sospecha tanto del alérgeno responsable como del mecanismo inmunológico subyacente (tipo de reacción de hipersensibilidad) de la reacción alérgica.

Mediante la realización de las pruebas de alergia pretendemos reproducir en mayor o menor medida esa reacción de hipersensibilidad en el paciente, demostrando de esa manera que una persona está sensibilizada a un determinado alérgeno. Es fundamental por lo tanto conocer los mecanismos de hipersensibilidad, y su clínica típica en cada caso, porque ello nos orientará a elegir la prueba de alergia idónea y a poder realizar una correcta interpretación de los resultados.

Al final de este capítulo se resumen los mecanismos de hipersensibilidad de forma práctica con el fin de ayudar al clínico a orientar de forma adecuada el diagnóstico mediante las pruebas de alergia.

## 2. Pruebas cutáneas

Una vez realizada una exhaustiva historia clínica intentaremos llegar al diagnóstico mediante la realización de las pruebas cutáneas. Con este tipo de pruebas pretendemos reproducir esa reacción de hipersensibilidad tipo I, ocasionalmente III (fenómeno Arthus) y IV, que sospechamos según la clínica, en la piel del paciente, y demostrar de esa manera que una persona está sensibilizada a una determinada sustancia. Se pueden subdividir en tres grandes grupos, pruebas intraepidérmicas (*prick*), pruebas intradérmicas o intradermorreacción y pruebas epicutáneas o de parche. Las pruebas intraepidérmicas como las intradermorreacciones se utilizan, fundamentalmente, para el estudio de reacciones inmediatas o del tipo I; las pruebas de parche son la única forma aceptada de demostrar una sensibilización tipo IV o retardada.

Para la realización de las pruebas cutáneas utilizaremos como norma general extractos alérgenos. Los extractos alérgenos son el resultado final de un proceso de fragmentación, dilución, filtración, purificación de proteínas, esterilización y

estandarización a partir de una materia prima que normalmente es la sustancia problema. Hay sustancias que no permiten confeccionar extractos de calidad, por ejemplo por problemas de conservación, o que por su complejidad (alimentos con muchos ingredientes) de forma práctica podemos hacer las pruebas cutáneas con la sustancia al natural. La ventaja de los extractos bien caracterizados y estandarizados son muchas: conservación, potencia biológica, reproductibilidad, control de transmisión de enfermedades infecciosas, sustancias difíciles de obtener, espacio, fecha de caducidad.

En el caso de los medicamentos es necesario conocer la concentración a la que es necesario realizar la dilución con la que haremos las pruebas cutáneas. Concentraciones mayores pueden resultar irritantes dando lugar a falsos positivos, y concentraciones menores disminuirían la sensibilidad.

Algunas enfermedades y la administración de algunos medicamentos pueden interferir en el resultado de las pruebas cutáneas, por esta razón es importante siempre añadir en las pruebas un extracto como control positivo (histamina) y un extracto como control negativo (suero fisiológico). En la *tabla 4* se detallan de forma general los fármacos que deben evitarse para la realización de pruebas cutáneas.

| Medicamentos que pueden interferir con las pruebas cutáneas (Prick e ID) y tiempo que deben evitarse para su realización.                   |                           |
|---|---------------------------|
| Medicamento   | Suprimir durante          |
| <b>Antihistamínicos</b>   |                           |
| • Astemizol   | 1-2 meses                 |
| • Cetiricina, hidroxicina, terfenadina, fexofenadina, azelastina, ciproheptadina, ebastina, mequitazina, mizolastina, loratadina, bilastina | 1-10 días                 |
| <b>Cromoglicato, nedocromil, montelukast</b>  | No interfieren            |
| <b>B-adrenérgicos, antiH2, teofilina</b>  | 6-72h                     |
| <b>Antidepresivos</b>   |                           |
| • Doxepina, imipraminas, fenotiazinas   | >10 días                  |
| <b>Corticoide tópico</b>  | 2-3 semanas               |
| <b>Corticoide sistémico</b>   |                           |
| • Hasta dosis equivalentes a 30 mg prednisona/día durante 7 días o dosis bajas (<10 mg/día)   | No es necesario suspender |
| <b>Otros</b>  |                           |
| • Ketotifeno  | >7 días                   |

Tabla 1: Medicamentos que pueden interferir con las pruebas cutáneas.

## 2.1. Intraepidérmicas o Prick test

Son las pruebas mas extendidas, habituales, seguras, sencillas y rápidas. Los Prick test se utilizan para el diagnostico de las enfermedades alérgicas de tipo inmediato, es decir las mediadas por IgE.

La metodología consiste en depositar una gota del extracto del alérgeno la cara anterior del antebrazo ( o en una zona de piel sana ), y se hace una ligera punción con una lanceta a través de la gota del extracto y la capa más externa de la piel (epidermis). Con esta punción el extracto penetra y contacta directamente con las células responsables de las reacciones alérgicas, los mastocitos. Si el paciente está sensibilizado, los mastocitos reaccionan, liberando unas sustancias que producen inflamación, lo que se traduce en la aparición de una roncha o habón, rodeada de un eritema (piel roja). Esta respuesta se inicia en pocos minutos, y es máxima a los 15 o 20 minutos, para ir cediendo a lo largo de las horas.



Una variante del prick test cuando estos se realizan con la sustancia natural se denomina Prick prick. Generalmente los Prick prick se realizan con alimentos por no disponer de extractos de calidad, además tienen una sensibilidad mayor que la que efectuamos con el extracto alérgico y tienen mayor concordancia con las pruebas de provocación a alimentos.



## **2.2. Prueba intradérmica o intradermorreacción.**

De forma general con las pruebas de prick es suficiente para detectar la mayoría de los casos de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE. No obstante, para alérgenos como fármacos, veneno de himenópteros (abeja y avispa), o en personas

con una sensibilización débil, es necesario la realización de pruebas con mayor sensibilidad. En estos casos, se recomienda hacer pruebas intradérmicas. Para su realización se inyecta el extracto (a una concentración determinada dependiente de cada extracto) en la dermis del paciente dejando un depósito intermedio. Se procede a la lectura de forma similar a como se hace en el *prick* (a los 15-20 minutos).

La intradermorreacción sirve también para investigar la hipersensibilidad de tipo tardío (IV), si bien para este caso habrá que hacer una nueva lectura a las 24, 48 e incluso 96 horas. La prueba intradérmica tiene mayor complejidad, mayor coste y laboriosidad, por todas estas razones tiene mas riesgo de falsos positivos y al poner mas cantidad de alérgeno en contacto con el paciente tiene un mayor riesgo de provocar reacciones alérgicas generalizadas en personas muy sensibles.

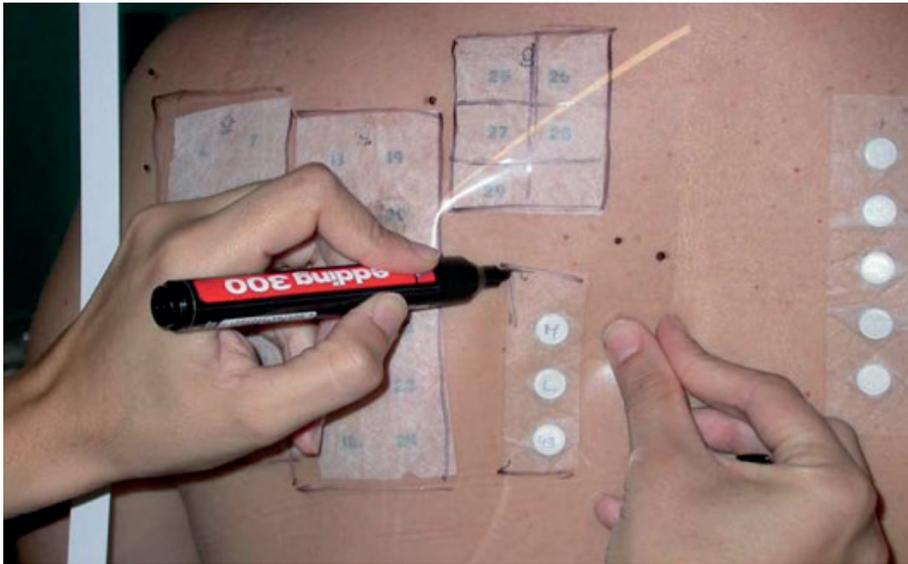


### **2.3. Prueba epicutánea o prueba de parche**

Es la prueba de elección en el caso de ciertas enfermedades alérgicas de la piel, como la dermatitis alérgica de contacto o ciertas reacciones a fármacos como el exantema fijo medicamentoso.

Las pruebas de parche consisten en poner en contacto la sustancia sospechosa con una zona de piel sana y ocluir durante un periodo de tiempo, habitualmente

48h, con el fin de reproducir un mecanismo de hipersensibilidad celular tipo IV. La lectura se efectúa a partir de estas 48h tras la retirada del parche, es necesario además realizar lecturas más tardías a las 72 y 96 horas. Los alérgenos que se prueban no deben ser irritantes y deben presentarse en la concentración y el vehículo adecuado para que tenga un buen contacto con la piel. Existen baterías estándar, ya preparadas, fáciles de conservar y de aplicar en el paciente que contienen los diferentes contactantes más habituales. Existen también ya confeccionadas baterías más específicas como metales o cosméticos. Con los adecuados controles sanos también se pueden confeccionar parches de forma “casera” con otros contactantes y con medicamentos, si estos parecen relevantes según historia clínica y no están contenidos en las baterías ya confeccionadas.



Se considera un resultado positivo si aparece una lesión palpable, eritematosa, papulosa, vesiculosa, que tiende a sobrepasar los límites del parche, persiste varios días y se acompaña de prurito en la zona. Los resultados de las pruebas

epicutáneas son solo rentables en pacientes con una clara sospecha de dermatitis alérgica de contacto y solo si se utilizan sustancias relevantes en relación con el problema descrito. Como en el resto de pruebas cutáneas en alergología para una correcta interpretación de los resultados es fundamental su correlación con la historia clínica y la experiencia del profesional que indica, realiza e interpreta la prueba.

### **¿Qué significan unas pruebas cutáneas positivas?**

Las pruebas cutáneas son un método diagnóstico muy sensible y también con una especificidad elevada. Aunque pueden parecer sencillas en general las pruebas cutáneas requieren de personal entrenado para su realización, de extractos de calidad, y de una experiencia para su indicación e interpretación.

Una prueba cutánea por si sola no es diagnóstica de ninguna enfermedad, tan solo indica sensibilización que habrá que poner en relación con una historia clínica concluyente. Las pruebas cutáneas tampoco son predictivas de la aparición de enfermedad, por lo que no se deben utilizar con tal fin, no se deben tomar decisiones basándose solo en las pruebas cutáneas sin una historia clínica que nos apoye. Algunos estudio resaltan que con los prick test y las pruebas de parche hasta un 10% de los pacientes presenta pruebas positivas, es decir sensibilización, asintomáticas o sin relevancia clínica. Fenómenos como la reactividad cruzada también pueden dar lugar a resultados falsos positivos en las pruebas cutáneas.

Cuando existe discordancia entre el resultado de las pruebas cutáneas y la historia clínica tendremos que confirmar o descartar los resultados con los test de exposición, si no están contraindicados, que son la prueba definitiva de referencia para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas.

### **3. Inmunoglobulina E (IgE)**

La inmunoglobulina E es el tipo de anticuerpo implicado clásicamente en los procesos alérgicos, especialmente en los procesos de hipersensibilidad inmediata tipo I, y en la respuesta inmune a diferentes patógenos como parásitos.

### 3.1. Inmunoglobulina IgE total

Sus niveles suelen estar elevados en pacientes alérgicos pero también en personas con otras patologías como son infecciones por parásitos, inmunodeficiencias, enfermedades reumatológicas, neoplasias (especialmente hematológicas).

Aunque los niveles elevados de IgE sérica total se asocian con más frecuencia a enfermedades atópicas, de forma global los estudios muestran que la determinación de IgE sérica total tiene un valor limitado como método de cribado para las enfermedades alérgicas. Aparte de algunas enfermedades ya comentadas, la edad, la atopia, el sexo, el hábito tabáquico, el consumo de alcohol, la raza, la genética y el estado inmunológico pueden afectar a los niveles de IgE total mostrando niveles elevados. En la *tabla 5* se muestran ejemplos de enfermedades que cursan con IgE total elevada. Además los niveles elevados de IgE no siempre indica patología por lo tanto pueden existir niveles elevados en personas sanas.

| Enfermedades que cursan con IgE total elevada  |
|--|
| <p><b>Enfermedades de prevalencia alta</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad atópica</li> <li>• Infecciones parasitarias</li> <li>• Cirrosis hepática</li> <li>• Mononucleosis</li> </ul>  |
| <p><b>Enfermedades de prevalencia baja</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspergilosis broncopulmonar alérgica</li> <li>• Infecciones: candidiasis sistémica, lepra, coccidiomicosis, SIDA</li> <li>• Enfermedades cutáneas: penfigoide ampoloso, dermatitis acral, eritema nodoso</li> <li>• Neoplasias: mieloma IgE, enfermedad de Hodgkin</li> <li>• Trasplante de médula ósea</li> <li>• Inmunodeficiencias: síndrome hiperIgE, síndrome de DiGeorge, Wiskott-Aldrich, síndrome de Omenn, deficiencia selectiva de IgA</li> <li>• Otras: enteropatía por gluten, hemosiderosis pulmonar primaria, nefritis intersticial medicamentosa, enfermedad de Kawasaki, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, fibrosis quística, síndrome de Guillain-Barré</li> </ul> |

Tabla 2: Enfermedades que cursan con IgE total elevada.

### 3.2. Determinación de IgE específica

La determinación de la IgE específica nos permite detectar la presencia de anticuerpos de tipo IgE frente a un alérgeno determinado, ya sea frente al alérgeno completo o a fracciones proteicas del mismo. La elevación de la IgE frente a un determinado alérgeno sólo nos indica sensibilización a dicho alérgeno sin indicar de una forma definitiva alergia a dicha sustancia.

De forma general y en el laboratorio se considera como referencia en la IgE específica los valores elevados por encima de 0,35 kU/l. Sin embargo, los niveles de IgE que se asocian a síntomas dependen de cada alérgeno, por lo que este punto de corte puede ser diferente para cada alérgeno. En general, los niveles de IgE específica para alérgenos inhalados, como por ejemplo el polen o los ácaros del polvo, son superiores a los de los alérgenos alimentarios. Algunos autores han intentado establecer diferentes puntos de corte con el propósito de asociar dichos valores con la probabilidad de sufrir reacciones en pacientes sensibilizados a alimentos, especialmente en el caso de fracciones proteicas de leche, huevo o frutos secos.

Como comentábamos en el apartado de las pruebas cutáneas hay que poner siempre en contexto los valores de IgE específica obtenidos y en el caso de discordancia entre la clínica y los datos del laboratorio es necesario un test de provocación para confirmar o descartar el diagnóstico definitivo. El ejemplo más clásico, y por desgracia bastante común, es obtener valores elevados a alérgenos alimentarios en pacientes con dermatitis atópica y en base a ello establecer dietas de exclusión con este único dato sin relacionarlos con una historia clínica concluyente de reacciones o un test de provocación positivo.

En alergia a medicamentos el uso de la IgE específica se limita a muy pocos alérgenos, principalmente antibióticos betalactámicos, por lo que su uso, por el contrario de lo que se cree ampliamente, en el diagnóstico de alergia a fármacos de forma general no es posible. Además la existencia de un valor negativo de IgE específica a un determinado medicamento no excluye la posibilidad de estar sensibilizado por lo que en la mayoría de los casos, si las pruebas cutáneas son también negativas y si no está contraindicado, es necesaria la prueba de provocación para llegar a un diagnóstico definitivo.

La determinación de IgE específica frente a alérgenos completos tampoco nos permite diferenciar fenómenos de reactividad cruzada, es decir, distinguir

entre múltiples positivos ocasionados por fijación de anticuerpos a componentes proteicos o partes de estos.

### **3.3. Diagnóstico molecular**

Con el propósito de detectar la positividad frente a determinados componentes de un alérgeno desde hace unos años se emplea en la práctica clínica habitual el diagnóstico molecular, llamado también diagnóstico por componentes. El diagnóstico por componentes permite distinguir fenómenos de reactividad cruzada, asociar fracciones proteicas o sus valores a mayor o menor probabilidad de reacción y establecer perfiles clínicos según patrones de sensibilización. Estos avances en la precisión del diagnóstico en los pacientes alérgicos lleva consigo cambios en las recomendaciones tanto dietéticas como terapéuticas.

En alergia alimentaria múltiple permite en algunos casos poder ofrecer alimentos que serán bien tolerados en pacientes en los que clásicamente las dietas de exclusión eran demasiado extensas. En alergia a pólenes los cambios en el diagnóstico gracias a la determinación de componentes permite indicar inmunoterapia de una forma más específica e individualizada a cada paciente lo que proporcionará una inmunoterapia más eficaz y más segura.

En los últimos años de forma progresiva se han incorporado y se siguen incorporando cada vez mas componentes a la batería diagnóstica disponible en nuestro día a día, esto ocasiona cambios continuos en la forma de individualizar el tratamiento y las recomendaciones terapéuticas en los pacientes alérgicos.

## **4. Diagnóstico bioquímico de la anafilaxia.**

Según las ultimas guías para el manejo de la anafilaxia el diagnóstico correcto se basa en una alta sospecha clínica definida por unos criterios clínicos. En general debe sospecharse anafilaxia cuando aparece de manera aguda (en minutos o pocas horas) un síndrome rápidamente progresivo que afecta a la piel o las mucosas, o a ambas, y que se acompaña de compromiso respiratorio o circulatorio. No existen signos o síntomas patognomónicas de anafilaxia, lo que dificulta su

diagnostico, lo que si es típico es que exista una rápida progresión de los síntomas y su gravedad.

Aunque cuando los síntomas cutáneos están presentes la sospecha clínica de anafilaxia es relativamente sencilla, en ocasiones en las que estos síntomas no existen o son leves, o se produce tan solo el shock cardiovascular o respiratorio, no es tan sencillo llegar al diagnóstico de anafilaxia. La lista de enfermedades de diagnóstico diferencial en estos casos es realmente amplia.

Conviene, por tanto, conocer que la determinación de las concentraciones plasmáticas de histamina y de triptasa total pueden apoyar el diagnóstico de anafilaxia en casos en los que el diagnóstico clínico es dudoso. Hay que dejar claro que en casos como la anafilaxia por alimentos, en anafilaxias donde no existe hipotensión y en anafilaxias en niños estos valores pueden permanecer no aumentados a pesar de estar ante una verdadera anafilaxia.

La histamina en sangre se eleva alcanzando un pico a los 10-15 minutos, coincidiendo con el inicio de los síntomas, que descenderá alrededor de los 60 debido a un rápido metabolismo. Esta velocidad en su degradación condicionara que, aunque útil, no sea la mejor prueba de laboratorio de anafilaxia para apoyarnos, generalmente cuando procedemos a su determinación sus valores ya se han normalizado.

La medición de la triptasa sérica es la prueba más útil para el diagnóstico de anafilaxia. Debería de solicitarse de forma rutinaria siempre ante la sospecha de anafilaxia independientemente de la causa. Su determinación se realiza de forma similar a la de una curva de enzimas cardiacas en el síndrome coronario agudo. Deben extraerse muestras entre los 15 minutos y las primeras 3 horas después del inicio de los síntomas. Para mejorar la sensibilidad y especificidad se aconseja extraer tres muestras: la primera tras la instauración del tratamiento, la segunda a aproximadamente a las 2 horas y una tercera alrededor de las 24 horas con el fin de establecer unos valores basales del paciente (Los valores se normalizan entre las 6 y 9 horas). Aunque en la mayoría de centros se considera 11,4 ng/ml el punto de corte para considerar la triptasa basal elevada, una elevación por encima de dos veces el basal del paciente es lo que realmente se ha considerado es indicativo de anafilaxia. Los lactantes pueden tener valores altos sin ser patológicos y en medicina legal su medición esta indicada para estudios post mortem.

La muestra se recoge en un tubo vacío o con anticoagulante como el que utilizamos para la bioquímica general, mientras se procesa puede guardarse en un frigorífico de los habituales en los servicios de urgencias y observación. La extracción de muestras nunca ha de retrasar la instauración del tratamiento.

Por último mencionar que se han descrito otros marcadores bioquímicos como son el leucotrieno E<sub>4</sub> en orina (ya disponible), y en el futuro la beta-triptasa madura, la carboxipeptidasa A<sub>3</sub> del mastocito, las quimasas y el factor de activador de plaquetas o una combinación de varias que pueden ser de utilidad para el diagnóstico de anafilaxia.

## **5. Las reacciones de Hipersensibilidad.**

El término hipersensibilidad hace referencia a aquellas reacciones del sistema inmunitario en la que la respuesta al alérgeno ocasiona, además, daños a los tejidos propios. Según Patrick Gell y Robin Coombs (1963) se distinguen 4 tipos de reacciones de hipersensibilidad según estén mediadas por anticuerpos (I, II, III) o mediadas por células (IV). Aunque desde que se estableció esta clasificación se ha profundizado en la comprensión en la patogenia de estas reacciones, la clasificación inicial de Gell y Coombs sigue siendo la más útil para el manejo clínico de las reacciones de hipersensibilidad. Cabe resaltar que las reacciones de tipo II y III son reacciones que ocurren en todos los individuos sanos, mientras que las reacciones de tipo I a alérgenos precisan de una predisposición previa (atopia). *Tabla 3.*

### **5.1. Hipersensibilidad tipo I**

También conocida como hipersensibilidad inmediata. En este tipo de reacción, tras un primer contacto previo con alérgeno, el paciente susceptible, creará una respuesta específica frente a dicho alérgeno con anticuerpos de tipo IgE que se mostrará con diferente intensidad en los sucesivos contactos. Cuando se produce el contacto con el alérgeno con el que previamente se está sensibilizado se activan los mastocitos y basófilos liberando mediadores que producirán las manifestaciones clínicas de la reacción.

| <b>Tipos de reacciones de hipersensibilidad</b> |  |  |
|---|--|--|
| <b>Tipo</b>                                     | <b>Mecanismo Inmunitario</b>   | <b>Enfermedades tipo</b>   |
| I<br>Anafilaxia                                 | IgE<br>Liberación de aminas vasoactivas y otros mediadores de basófilos y mastocitos                 | Anafilaxia<br>Asma bronquial   |
| II<br>Citotóxico                                | IgG o IgM<br>Se unen a Ag de células diana con fagocitosis de la célula o activación del complemento | Anemia hemolítica autoinmune<br>Eritroblastosis fetal<br>Enfermedad de Goodpasture               |
| III<br>Inmunocomplejos                          | Activación de complejos Ag-Ac, liberación de enzimas lisosomales                                     | Reacción de Artus Enfermedad del suero<br>Lupus eritematoso sistémico<br>Glomerulonefritis aguda |
| IV<br>Celular tardía                            | Linfocitos T sensibilizados y formación de granulomas  | Dermatitis por contacto Rechazo de trasplantes   |

Tabla 3: Tipos de reacciones de Hipersensibilidad.

La reacción mediada por IgE se caracteriza por manifestarse de forma inmediata, a los pocos minutos o al menos en la primera hora, y se produce por la vasodilatación y el edema resultado de la activación y liberación de mediadores por parte de mastocitos y basófilos.

Estos mediadores además de vasodilatación con aumento de la permeabilidad vascular, producen contracción del músculo liso, agregación de plaquetas, infiltrado inflamatorio de eosinófilos, aumento de la secreción de moco y estímulo de los nervios a nivel sensitivos. Estas acciones, clínicamente, se manifiestan según el órgano en el que actúen. En la piel producen eritema, lesiones habonosas, angioedema y prurito; en los bronquios broncoespasmo y aumento de la secreción de moco; en la nariz y los ojos rinoconjuntivitis; diarrea y vómitos en el tracto digestivo. La afectación sistémica o anafilaxia se produce cuando los mediadores actúan de forma generalizada afectando a más de 2 órganos.

Posteriormente se produce un infiltrado inflamatorio con presencia de eosinófilos que pueden provocar una fase tardía (2-8 h) resultado de la liberación de otro tipo de mediadores que se describen en la tabla 4.

| Mediadores mastocitarios   |
|--|
| <b>Primarios</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histamina</li> <li>• Proteoglicanos (heparina, condroitín sulfato)</li> <li>• Proteasas (triptasa, quimasa)</li> </ul>  |
| <b>Secundarios</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Naturaleza lipídica                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Derivados del ácido araquidónico</li> <li>• Leucotrienos (LTB4, LTC4, LTE4)</li> <li>• Prostaglandinas (PGD2)</li> <li>• Derivados de la fosfatidilcolina</li> <li>• PAF</li> </ul> </li> <li>• Naturaleza protéica                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Citocinas (IL-1, IL-3, IL-4, IL-6, TNF-alfa, GM-CSF)</li> </ul> </li> </ul> |

Tabla 4: Mediadores mastocitarios en la hipersensibilidad tipo I.

## 5.2. Hipersensibilidad tipo II

La reacción de hipersensibilidad tipo II es una de las reacciones que no necesita de susceptibilidad individual (atopia). En este tipo se producen anticuerpos de tipo IgG o IgM anticuerpos dirigidos contra antígenos intrínsecos o extrínsecos que se encuentran sobre la superficie celular o en otros componentes tisulares. En ambos casos la reacción de hipersensibilidad se debe a la unión de los anticuerpos a los antígenos de la superficie celular.

En las algunas clasificaciones de Gell y Coombs modificadas este mecanismo se divide en dos subtipos (IIa y IIb). Ejemplos de patologías de hipersensibilidad tipo IIa son muchas enfermedades autoinmunitarias como el síndrome de Goodpasture, la eritroblastosis fetal, las reacciones transfusionales, la anemia hemolítica autoinmunitaria, la púrpura trombopénica autoinmunitaria y algunas dermatitis ampollasas. Del tipo IIb son ejemplos la enfermedad de Graves y la miastenia gravis.

### 5.3. Hipersensibilidad tipo III

El mecanismo inmunológico subyacente es el depósito de inmunocomplejos. El inmunocomplejo se forma cuando reacciona el antígeno y el anticuerpo, estos de forma habitual son destruidos por sistema mononuclear fagocítico. Si se producen de forma excesiva o falla alguno de los mecanismos de eliminación, los inmunocomplejos se depositan en los tejidos. En una segunda fase la activación del complemento y mecanismos efectores celulares termina completando la reacción de hipersensibilidad tipo III.

Existen 2 variedades clínicas:

- Fenómeno de Arthus: se produce un depósito de inmunocomplejos de forma local de forma rápida. Un ejemplo de este tipo sería la alveolitis alérgica extrínseca.
- Enfermedad del suero: se produce un depósito de inmunocomplejos a distancia, de evolución más progresiva (de horas a días), con predominio en vasos, glomérulo renal y membrana sinovial de las articulaciones. Dependiendo de donde se efectúe el depósito dará lugar a diferentes manifestaciones clínicas. Tienen este mecanismo el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y algunas vasculitis.

### 5.4. Hipersensibilidad tipo IV

Este tipo de hipersensibilidad tarda en desarrollarse más de 12 horas tras la exposición al antígeno, por ello se conoce como hipersensibilidad retardada. En ellas están implicados mecanismos de inmunidad celular, principalmente los linfocitos T.

En una primera fase, de una o dos semanas de duración, se produce la sensibilización al antígeno. Intervienen los linfocitos CD4+ de tipo TH1 que reconocen al antígeno unido a moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.

En un segundo contacto se produce la reacción, alcanzando su máxima clínica generalmente entre las 48 y 72 horas. En esta fase intervienen sobre todo linfocitos Th1 y monocitos, pero también son importantes los neutrófilos y en ocasiones los linfocitos Th2, linfocitos CD8+ y eosinófilos, así como numerosas citocinas.

Las reacciones del tipo IV se clasifican en cuatro subtipos intentando dar respuesta a diferentes patrones clínicos sobre todo en relación a las reacciones por fármacos. Se exponen en la tabla 5.

| Tipos de reacciones de hipersensibilidad tipo IV |                                     |   |
|--|-------------------------------------|---|
| <i>Síntomas clínicos</i>                         |                                     |   |
| Tipo IVa   | Linfocitos Th1 y macrófagos         | Test de tuberculina, dermatitis de contacto.  |
| Tipo IVb   | Linfocitos Th2 y eosinófilos        | Asma persistente con eosinofilia, exantema maculopapular.                                   |
| Tipo IVc   | Linfocitos T CD8+                   | Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica. Rechazo de trasplantes de órganos. |
| Tipo IVd   | Linfocitos CD4+, CD8+ y neutrófilos | AGEP (Acuted Generalized Exanthematic Pustule), enfermedad de Behçet.                       |

Tabla 5: Tipos de reacciones de Hipersensibilidad tipo IV.

## 6. Bibliografía

- 1) BARBER HERNANDEZ D., ESCRIBESE ALONSO M.M., SANZ LARRUGA M.L. (2015), «Aspectos básicos de la inmunología en relación con las enfermedades alérgicas», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología ( 2ª edición ), Tomo I, Madrid, Ergon, pp. 47-58.
- 2) LONGO M.N., LOPEZ HOYOS M. (2015), «Las reacciones de hipersensibilidad. El complemento», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología ( 2ª edición ), Tomo I, Madrid, Ergon, pp. 59-69.
- 3) GARCIA ROBAINA J.C., RODRIGUEZ PLATA E., HERNANDEZ SANTANA G., DIAZ PERERA E. (2015), «Técnicas diagnósticas *in vivo*», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología ( 2ª edición ), Tomo I, Madrid, Ergon, pp. 153-163.
- 4) ROMO GARCIA M.J., SERRANO ALTIMIRAS M. P. (2012), «Diagnóstico “in vivo” de las enfermedades alérgicas. Pruebas intraepidérmicas

- o prick- test. Y prick by prick», Comité de Enfermería de la SEAIC, protocolos SEAIC, pp 1-17.
- 5) GUERRERO GARCIA M. A. (2012), «Test “in vivo” para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Pruebas intracutáneas o de Intradermorreacción», Comité de Enfermería de la SEAIC, protocolos SEAIC, pp 1-14.
  - 6) GUILLÉN BISCARRI M.M. (2012), « Test “in vivo” para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Pruebas epicutáneas o Patch test », Comité de Enfermería de la SEAIC, protocolos SEAIC, pp 1-14.
  - 7) PARRA ARROMDO A. (2012), «Las pruebas en la piel», en Zubeldia J.M., Baeza M.L., Jauregui I., Senent C.J., Libro de de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA, Bilbao, Nerea S.A. pp 365-370.
  - 8) SANZ LARRUGA M.L., GARCIA FIGUEROA B., LABRADOR HORRILLO M., MARTINEZ QUESADA J. (2015), «Técnicas de diagnóstico *in vitro*», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología ( 2ª edición ), Tomo I, Madrid, Ergon, pp. 215-234.
  - 9) CARDONA DAHL V. (coordinadora), et al. (2016), «Guía de actuación en ANAFILAXIA: GALAXIA 2016», Esmon Publicidad S.A.
  - 10) PALACIOS L., ALCANTARA M., NAVARRETE M.A. (2017), «Diagnóstico alergológico: realización e interpretación de pruebas en alergología », en Alcántara M. (Coordinador), Formación práctica en alergología para médicos de atención primaria, Sevilla, Universidad Internacional de Andalucía, pp. 57-76.