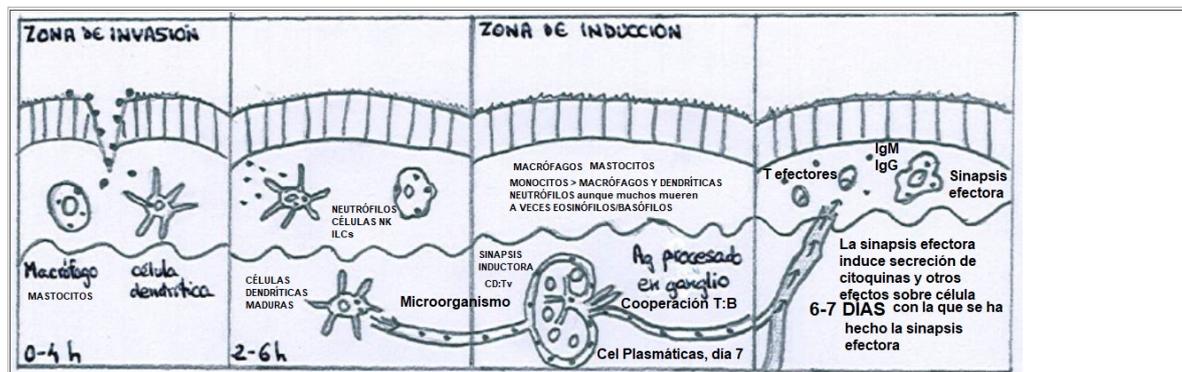


Tema 11 . Inflamación secundaria a Infecciones, Hipersensibilidad y autoinmunidad. Inflamación aguda y crónica.

- **Inflamación secundaria a procesos infecciosos.**
 - Aumento de permeabilidad vascular y extravasación. Células centinelas y células reclutadas efectoras (neutrófilos y células NK). Moléculas de adhesión implicadas en extravasación: selectinas, adreínas, integrinas y superfamilia de las inmunoglobulinas.
 - Moléculas e interleucinas que intervienen en extravasación homeostática (linfocitos T y B vírgenes) o inflamatoria (neutrófilos o linfocitos T efectoros).
 - Consecuencias del reconocimiento de células del sistema inmune innato. Liberación de interleucinas proinflamatorias. Proteínas de fase aguda, aumento de velocidad de sedimentación, fiebre, leucocitosis y desviación izquierda (aparición de neutrófilos inmaduros denominado cayados), cronología del reclutamiento de células del sistema inmune durante infección (neutrófilos, monocitos, linfocitos efectoros) en primoinfección. Inflamación (Edema, rubor, calor y dolor). Mediadores implicados en el aumento de la permeabilidad de vénulas y en la activación y quimiotaxis de neutrófilos.
 - Características de inflamaciones crónicas (de larga duración). Presencia de monocitos y linfocitos en zona de infección y ausencia de neutrófilos. Granulomas en algunas infecciones. Modelo de periodontitis como ejemplo de inflamación crónica en donde existen células plasmáticas en zona de infección en mucosas.
 - Interferón Tipo-I (IFN-alfa e IFN-beta) en infecciones virales. Origen (células infectadas y células dendríticas) y mecanismo anti-viral.
 - Respuesta a reinfección y respuesta TH1 y TH2 tardía.
- **Hipersensibilidad y autoinmunidad**
 - Fase de Sensibilización en procesos de Hipersensibilidad
 - Fase Efectora en reacciones de Hipersensibilidad o autoinmunidad. Reacciones inflamatorias Tipo-I, Tipo-II, Tipo-III y Tipo-IV
 - Pruebas cutáneas y otras pruebas diagnósticas de sensibilización y de fase efectora
- **Reacciones inflamatorias especiales**
 - Shock séptico, shock tóxico (secundarias a procesos infecciosos)
 - Enfermedades autoinflamatorias (secundarias a activación espontánea de inflamosoma)



Por otra parte Y DE MANERA SIMULTÁNEA, se produce la llegada de las células dendríticas y de los microorganismos íntegros a ganglio linfático a través de la circulación linfática. Aparentemente el antígeno íntegro o procesado en la membrana de las células dendríticas puede llegar a ganglio a partir de 18 horas, o incluso antes. Por ello durante el proceso infeccioso se produce inflamación debida a interleucinas secretadas por células del sistema inmune innato y adquirido además de por: Moléculas solubles de complemento (C5a y C3a y C4a) o Moléculas vasoactivas no proteicas secretadas por células sistema inmune innato (mastocitos, granulocitos, monocitos). En la zona de invasión los acontecimientos en función del tiempo se muestran en estas dos gráficas. Se suele dividir en tres etapas:

- * **0-4 horas.** Las células protagonistas son las células centinelas y epiteliales con secreción de citocinas, quimiocinas y defensas. Se produce la activación de complemento activado por vía alterna. También pueden actuar **linfocitos intraepiteliales** y **T gamma delta**
- * **A partir 4 horas:** Se reclutan nuevas células efectoras de inmunidad innata, sobre todo neutrófilos y células NK. Las células dendríticas se mueven a ganglio linfático. Se generan proteínas de fase aguda que producen aumento de la velocidad de sedimentación. Activación de complemento por vía lectina
- * **A partir 5-6 día:** Llegada a zona de invasión de linfocitos T efectoros (TH1, CTL) y anticuerpos específicos generados tras respuesta T-dependiente o T independiente

	Estructura	Nombre	Distribución Tisular	Ligando
Selectinas Sus ligandos se denominan adreínas No es exhaustivo, faltan L-selectinas. Faltan otros miembros superfamilia lectinas implicadas en adhesión. Participan en extravasación, no en sinapsis inductora o efectora	1 Cadena	L-Selectina (CD62L)	Tv, Tm, neutrófilos, monocitos, eosinófilos	Glúcidos, GlyCam-1, CD34, MadCam-1
		P-selectina (CD62P)	Endotelio activado y plaquetas	Glúcidos, PSGL-1
		E-Selectina (CD62E)	Endotelio activado	Glúcidos
Adreínas. Son ligandos de Selectinas. Estas selectinas reconocen los glúcidos de estas glicoproteínas. Participan en extravasación, no en sinapsis inductora o efectora	1 Cadena	CD34	Endotelio	L-selectina
		GlyCam-1	HEV (órganos linfocitos secundarios)	L-selectina
		MadCam-1	Venas de mucosas	L-selectina e integrina alfa4,beta7
Integrinas. Son heterodímeros que pueden cambiar afinidad tras sufrir un cambio conformacional. Son las moléculas que permiten extravasación y formación de sinapsis inductora o efectora.	2 cadenas	LFA-1 (CD11a/CD18)	Monocitos, T, neutrófilos, dendríticas, macrófagos	ICAMs /Suorf-Ig
		CR3 (CD11b/CD18)	Neutrófilos, monocitos, macrófagos	C3bi, ICAM-1, Fibrinógeno
		CR4 (CD11c/CD18)	DENDRÍTICAS, Linfocitos, monocitos, macrófagos	iC3b
		VLA-4 (CD49d/CD29)	Linfocitos, monocitos, macrófagos	VCAM-1, Fibronectina
		LPAM-1 alfa4,beta7	Linfocitos que se extravasan en mucosas	MadCam (adreína)
		AlfaE/beta7	Linfocitos intraepiteliales	E-cadherina
Superfamilia de las Inmunoglobulinas Compuesta por proteínas en el que al menos un dominio de la proteína pliegue como los dominios tipo inmunoglobulinas. No sufren reordenamientos y por ello la secuencia de cada miembro es única y común en todas las células que lo expresan. Participan en extravasación, sinapsis inductora y efectora y formación de conjugados inespecíficos.	1 Cadena	CD2	Células T	LFA-3 (integrinas)
		ICAM-1 (CD54)	endotelio inflamatorio, linfocitos, dendríticas	LFA-1, CR3 (integrinas)
		ICAM-3 (CD50)	Linfocitos T	DC-SIGN (lectina)
		LFA-3 (CD58)	Linfocitos, macrófagos, dendríticas	CD2 (superfamilia Ig)
		VCAM-1 (CD106)	endotelio activado	VLA-4 (integrina)

Como hemos visto en los procesos de extravasación juegan un papel muy importante las selectinas y adreínas. Como se aprecia las selectinas P y E se encuentran sólo en endotelio activado bajo el efecto de citocinas inflamatorias.

- L-selectina (CD62L): Presentes en células sistema inmune innato y específico. Gran importancia **extravasación linfocitos T y B en ganglio**. Menor relevancia en extravasación neutrófilos. Las quimiocinas utilizadas son CCL19 o CCL21
- E-Selectina y P-selectina: Presentes en endotelio activado. Gran importancia en **extravasación neutrófilos**. No participan en extravasación linfocitos T y B vírgenes o memoria. La quimiocina relevante es CXCL8

Las integrinas tienen la cualidad de cambiar la afinidad por si ligando tras recibir señales a través de los receptores de quimiocinas o en linfocitos T a través de su receptor de antígeno. Existen cuadros de infecciones bacterianas de repetición desde la infancia, con una **elevadísima concentración de neutrófilos en sangre (71.000 cel/ul)** y ausencia de extravasación en zonas de infección debidas a una **baja expresión de CD18** (por lo que hay una menor expresión de LFA-1 y Mac-1) o de selectinas (L-selectinas) que muchas veces es mortal y cuyo único tratamiento es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (médula ósea).

Los miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas tienen dominios que pliegan como inmunoglobulina y se unen a diferentes estructuras (ligandos). Estas moléculas NO sufren reordenamiento genético

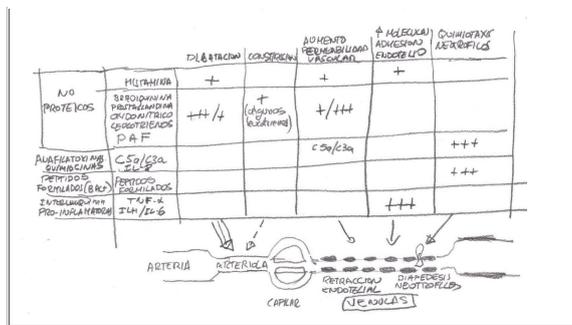
Los macrófagos y mastocitos son capaces de secretar citocinas y de fagocitar (sólo macrófagos) muy rápidamente gracias a los receptores de inmunidad innata que hemos estudiado. Los mastocitos también son capaces de reconocer la presencia de microorganismos a través de receptores de inmunidad innata (que reconocen estructura **microorganismo o propio modificado**) y secretan citocinas, quimiocinas y aminas (histamina).

* TNF, IL1 e histamina actúan sobre células endoteliales
* Quimiocinas como CXCL8 (IL8) o Leucotrienos (LTB4) son factores quimiotácticos que actúan sobre neutrófilos

El reconocimiento del microorganismo por parte del mastocito o monocito induce la secreción de citocinas que hacen que el endotelio CONTIGUO A LA INFECCIÓN se convierta en endotelio inflamatorio y exprese nuevas moléculas de adhesión como E-selectina o ICAM-1 que antes no expresaba y se permite que el neutrófilo ruede y se extravas. **Animación** 1-rolling y **animación** 2-extravasación. Extravasación de un neutrófilo sobre un endotelio inflamatorio. En neutrófilos la quimiocina CXCL8 (IL-8) juega un papel muy importante. La extravasación se hace en etapas y se requiere el cambio de afinidad de las integrinas de los neutrófilos producida por la interacción de quimiocinas con sus receptores específicos.

- 1.- Unión de selectinas a adreínas
- 2.- Unión de quimiocinas a Receptores de quimiocinas, lo que induce un cambio conformacional en integrinas
- 3.- Adhesión firme de integrinas a ligandos y extravasación en un gradiente de quimiocinas

Esto ocurre en la extravasación de
a) **Monocitos**



En esta gráfica se muestran los mediadores proteicos y no proteicos que intervienen en la extravasación inflamatoria.
 Algunos actúan dilatando la arteriola, y así permitiendo la llegada de más células
 La mayoría actúan sobre la vénula post-capilar (citoquinas, anafilatoxinas, histamina)
 Algunos de ellos son factores quimiotácticos de células hematopoyéticas

El daño endotelial producido por una herida o por el propio microorganismo produce algunos de estos mediadores inflamatorios (bradiquina, fibrinopéptidos o plasmina) por un mecanismo enzimático en el que no participan células del sistema inmune

Otros mediadores surgen del metabolismo de **fosfolípidos de membrana**, generándose prostaglandinas y leucotrienos. Las células que producen estos mediadores son **mastocitos** y **macrófagos** que han interactuado con ligandos a través de receptores de membrana. Diversos fármacos (**denominados antiinflamatorios no esteroideos**) son capaces de bloquear la producción de estos mediadores y son muy utilizados en clínica.

Existe una patología que se denomina edema angioneurótico en donde se produce un defecto en la expresión y función de una molécula reguladora de complemento denominada **C1 inhibidor**. Esta proteína reguladora no sólo inhibe la función de C1s y C1r sino que inhibe otras funciones enzimáticas señaladas en el dibujo. Por ello estos pacientes presentan cuadros de aumento de la permeabilidad vascular en ausencia de infecciones que pueden poner en riesgo su vida.

INMUNOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

- Son las enfermedades que afectan la gingiva y las estructuras que soportan al diente, incluyendo al hueso sobre el que se inserta. Las bacterias que lo producen son bacterias GRAM (-) anaerobias que sobreviven en el **surco gingival**
 - Gingivitis: Es una inflamación reversible de la gingiva. La gingivitis marginal crónica es una reacción inflamatoria a las toxinas y componentes microbianos de la placa dental
 - Se denomina enfermedad periodontal al daño irreversible del **periodonto**. Aparece pérdida de las fibras de colágeno en el **ligamento periodontal**, reabsorción del hueso e incluso pérdida del hueso. A este cuadro se le suele denominar **PERIODONTITIS**. **Definición por el NIH**.
 - Bacteria causantes: En la placa dental puede haber más de 200 bacterias distintas, sin embargo las más importantes parecen ser la **Porphiromonas gingivalis**, y **Actinobacillus actinomycetemcomitans (Aa)** y Prevotella intermedia, Capnocytophaga
 - Hay dudas sobre el concepto cronicidad. No se sabe con exactitud si nunca se elimina la bacteria o si lo que ocurre son episodios repetidos de infección con periodos de remisión.
 - Factores del huésped. Sólo el 10% de los pacientes con gingivitis desarrollan una enfermedad periodontal grave. No hay una clara asociación con alelos MHC. Los anticuerpos contra algunas de estas especies pueden alterar el curso de la enfermedad
 - Estadios:
 - Lesión inicial: Gingivitis reversible. Hay **polimorfonucleares en la placa que aparecen entre 2-4 días de su formación**. La presencia de anticuerpos contra las bacterias presentes puede activar el complemento y pueden jugar un papel en la inflamación
 - Lesión inicial. Todavía reversible. **El infiltrado inflamatorio es de linfocitos, que sustituyen a los polimorfonucleares**. Hay muy pocas células plasmáticas.
 - Lesión establecida: Se aprecian abundantes **células plasmáticas (secretoras de IgA e IgG) (respuesta de mucosas)**. Se aprecia pérdida de colágeno. La inflamación se profundiza
 - Lesión avanzada. Marca la transición de lesión crónica a destructiva. Hay **reabsorción del hueso**. Hay un intenso infiltrado inflamatorio de células plasmáticas, linfocitos y macrófagos. La inflamación se localiza cerca del hueso se favorece la acción de osteoclastos (osteoclastogénesis)

Las células presentes en ciertas infecciones no depende sólo del tiempo de evolución sino también del tipo de microorganismo. **En las infecciones bacterianas hay un predominio de neutrófilos** en la respuesta inflamatoria que tiene que ver con las interleucinas y quimiocinas secretadas y por la rápida proliferación de bacterias que dan patología a los pocos días de producirse la infección. También pueden jugar un papel los linfocitos Th17. **En las infecciones virales predominan el infiltrado inflamatorio de linfocitos y monocitos (denominadas comúnmente como células mononucleares)**. Este fenómeno puede estar relacionado con el largo periodo de incubación de algunas infecciones virales. En infecciones crónicas (de larga duración) tanto bacterianas como virales suele haber un infiltrado inflamatorio de monocitos/macrófagos y linfocitos (células denominadas mononucleares). Los neutrófilos NO se consideran células mononucleares aunque lo són, ya que su núcleo es polimórfico.

El infiltrado inflamatorio depende del tipo de respuesta inmune despertada por el microorganismo. Esta Tabla ya la hemos analizado, pero pone de relieve como el infiltrado inflamatorio a partir del día 6 de la primoinfección o poco después de la infección en una re-infección se produce un infiltrado inflamatorio **DIFERENTE, en función de la respuesta inmune despertada**.

	Primoinfección			Reinfección	
	Infiltrado a las 24-72 horas en primoinfección	Infiltrado a los 3-6 días	Infiltrado a partir de 6º día	Infiltrado a partir pocas horas por activación Tmemoria-efector	Infecciones crónicas que despiertan respuestas inmune mantenidas
Infección por microorganismos que despiertan respuesta TH1 (bacterias de crecimiento intracelular, protozoos de crecimiento intracelular, virus)	Neutrófilos Monocitos Células NK	Menos neutrófilos Más monocitos ¿Células NK?	Pocos neutrófilos Monocitos Linfocitos T CD4+ A veces linfocitos T CD8+ A veces Células NK.	Neutrófilos (pocos) Monocitos Linfocitos T	A veces granulomas
Infección por microorganismos que despiertan respuesta TH2 (helminths, alérgenos)	Neutrófilos Monocitos Células NK	Menos neutrófilos Más monocitos ¿Células NK?	Pocos neutrófilos Pocos Monocitos Eosinófilos Basófilos Linfocitos T CD4+	Neutrófilos (pocos) Monocitos Eosinófilos Basófilos Linfocitos T	A veces granulomas (no suele mencionarse en libros)
Infección por microorganismos que despiertan respuesta TH17 (bacterias de crecimiento extracelular, hongos)	Neutrófilos Monocitos Células NK	Menos neutrófilos Más monocitos ¿Células NK?	Muchos neutrófilos Menos monocitos	Neutrófilos muy abundantes Linfocitos T CD4+	

La polarización de los linfocitos T CD4+ influyen en el tipo de infiltrado inflamatorio que se encuentra en la zona de invasión

INFLAMACIÓN EN RESPUESTA PRIMARIA. Activación del complemento por vía alterna y vía de lectinas. Primero llegan neutrófilos, luego monocitos y sólo días después linfocitos T efectoros. **Puede haber cayados en sangre (formas inmaduras de neutrófilos)**.
 En **respuesta secundaria** hay anticuerpos preformados por lo que se activa la vía clásica del complemento. Aunque puede haber ya linfocitos T efectoros-memoria, se reclutan nuevos linfocitos efectoros provenientes de la activación de linfocitos T memoria centrales que llegan a zona de infección a día 2-3.
En respuestas TH1 a partir de día 4-6 de infección desaparecen neutrófilos y se reclutan numerosos monocitos. En ocasiones (bacterias intravasculares) se pueden formar **granulomas**
En respuestas TH17 reaparecen neutrófilos a partir de día 7, cuando llegan los Th17 a zona de invasión.
En respuestas TH2 a partir día 4-6 de infección desaparecen los neutrófilos y existen numerosos **eosinófilos** a partir de día 7, cuando llegan los linfocitos Th2 a la zona de invasión..
 Los linfocitos **T efectoros se distribuyen por el organismo** en función de las quimiocinas secretadas y de moléculas de adhesión presentes. **Sistema inmune de mucosas**.
 Si durante la respuesta inmune se generan linfocitos TH1 ellos producen citocinas (algunas también producidas por macrófagos (TNF) y otras no) que favorecen la **inflamación crónica** con reclutamiento de monocitos y acumulación y activación de macrófagos en zona de infección.
 Por el contrario en una respuesta TH2 se reclutan en zona de infección eosinófilos y se generan **otros efectos sobre células mucosa**.
 Existen procesos inflamatorios en donde no hay infección, en donde la respuesta TH1 o TH2 genera **adhesión condicional** la secreción de quimiocinas y el tipo de infiltrado inflamatorio observado (neutrófilos si es TH1 o TH17 o eosinófilos si es una respuesta TH2).
 En algunos procesos infecciosos que no se eliminan adecuadamente, sobre todo bacterias de crecimiento intravascular, el sistema inmune forma un sistema de aislamiento del microorganismo que se denomina **granuloma**, donde las células infectadas quedan rodeadas por linfocitos T activados y macrófagos que limitan la extensión de la enfermedad.
 Aunque no está claro que interleucinas intervienen en la formación de granulomas, la interleucina pro-inflamatoria **TNF-alfa** parece jugar un papel muy relevante. Como los linfocitos TH1 producen TNF-alfa, la formación de granulomas aparece en infecciones de larga duración (crónicas) en donde la respuesta preponderante es TH1. Sin embargo TNF se produce también en respuestas TH2, por lo que ocasionalmente puede haber granulomas en respuestas a helmintos. BCG es una bacteria de crecimiento intravascular en macrófagos.

MECANISMOS POR LOS QUE SE PRODUCE INFLAMACIÓN Y PATOGENIA A TRAVÉS DEL RECONOCIMIENTO DE ANTÍGENOS POR PARTE DEL SISTEMA INMUNE y producción de citoquinas, complemento y otros mediadores inflamatorios. Si el antígeno no es replicativo o no espatogénico ni virulento, la inflamación es la que causa daño y se denomina a esa patología producida por la propia respuesta inmune **HIPERSENSIBILIDAD**. En este cuadro se denominan a estos efectos mecanismos indirectos del daño producido por patógenos.

Inmunocomplejos: Tipo III. Anticuerpos contra Ag superficie (tipo II), reconocimiento complejos pMHC por linfocitos T (Tipo IV). Pueden ocurrir procesos inflamatorios dañinos para el organismo en ausencia de infección. Ello ocurre cuando se produce una respuesta inflamatoria frente a sustancias inocuas (por ejemplo pólenes), cuando se trasplanta un órgano o cuando se rompe la tolerancia hacia elementos propios y hay anticuerpos o linfocitos T efectores frente a componentes propios (autoinmunidad). En otras ocasiones, el problema surge cuando hay una escasa inflamación, en donde se pueden producir infecciones recurrentes (inmunodeficiencias) o crecimiento de tumores. La Imagen es un poco confusa porque la alergia (Hipersensibilidad) NO es una respuesta normal, sino patológica. Lo mismo puede decirse de la autoinmunidad.

REACTIVO INMUNE	MEDIADAS POR ANTICUERPOS			MEDIADAS POR LINFOCITOS		
	TIPO I	TIPO II	TIPO III	TIPO IV		
ANTÍGENO	IgE ANTÍGENO SOLUBLE	IgG ANTÍGENO SOLUBLE	IgG ANTÍGENO SOLUBLE	TH 1 ANTÍGENO SOLUBLE	TH 2 ANTÍGENO SOLUBLE	CTL ANTÍGENOS ASOCIADOS A CELULAS
MECANISMO EFECTOR	ACTIVACIÓN DE MASTOCITOS	ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO Y CÉLULAS CON RECEPTORES Fcγ	ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO Y FAGOCITOS	ACTIVACIÓN DE MACRÓFAGOS	PRODUCCIÓN DE IFN-γ POR LINFOCITOS TH1	CIOTOXICIDAD
EJEMPLO DE REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD	ASMA	ALERGIAS (PENICILINA)	ENFERMEDADES SÉRICAS	DERMATITIS DE CONTACTO	ASMA CRÓNICA, ALERGIAS CRÓNICAS	RECHAZO EN INJERTO

Tipos de Hipersensibilidad
Mecanismos por los que antígenos no peligrosos generan un cuadro inflamatorio con consecuencias clínicas

En los cuadros de hipersensibilidad el antígeno es NO propio pero sin PAMPs, por lo que NO debería generar células plasmáticas ni T efectores.

Se describe la fase efectora de la inflamación y por qué se genera inflamación en tejidos

Autoinmunidad	No hay	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
		Anemia Hemolítica Autoimmune	Tiroiditis de Hashimoto, Enf Graves, ...	Lupus Eritematoso sistémico	Diabetes, Esclerosis múltiple	Diabetes, Esclerosis múltiple

Enfermedades autoinmunes en donde el antígeno reconocido es propio (autoantígenos)

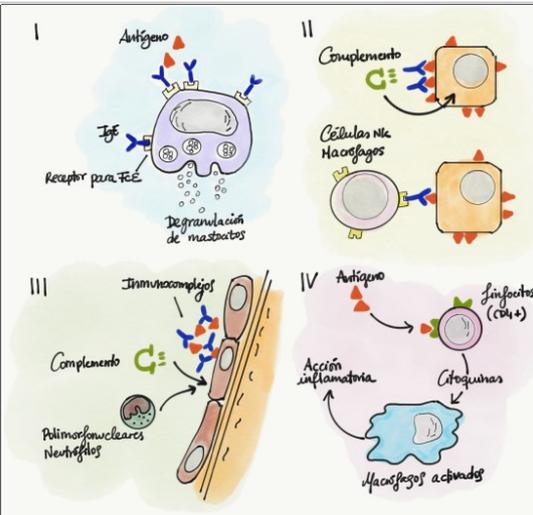
En los cuadros autoinmunes el antígeno reconocido por anticuerpos o por linfocitos T es propio (los péptidos del complejo pMHC proviene de proteína propia) y se denomina AUTOANTÍGENO

A los anticuerpos o linfocitos T que reconocen AUTOANTÍGENOS se les denomina **autoanticuerpos** o linfocitos T **autorreactivos**.

Mecanismos inmunológicos que producen cuadros de hipersensibilidad.
Definiciones importantes:
Reactivo inmune: Es la molécula o célula que reconoce el antígeno propio (autoinmunidad) o no propio. Puede ser un anticuerpo o un linfocito T.
Mecanismo efector: Aquí se señala los mediadores inflamatorios o las células que los secretan y que al final producen el daño tisular (mastocitos, complemento, fagocitos, eosinófilos, CTL, etc)
Se clasifican en CUATRO tipos. Se denominan alérgenos a los antígenos que producen una hipersensibilidad de Tipo I. A este cuadro también se le denomina Atopia

Factores de riesgo y factores desencadenantes

- Factores de riesgo o predisponentes (susceptibilidad): Relacionados con la aparición (Factores del huesped, perinatales y ambientales)
- Factores desencadenantes: Exposición inicia síntomas. En asma puede ser mediado por exposición alérgeno o mecanismos no alérgicos (ejercicio, tabaco, virus, etc)



	Fase de sensibilización Pasa desapercibida y sin clínica	Fase efectora (La mostrada en la Tabla Fig 13-1 del Janeway, Inmunobiología)	Tiempo de sensibilización/número de contactos
Inflamación Tipo-I	Respuesta inmune en donde se favorece cambio de isotipo a IgE Generación de suficientes células plasmáticas secretoras de IgE como para sensibilizar mastocitos. Generación de linfocitos T memoria provenientes de linfocitos TH2.	Interacción con el antígeno de IgE unida a RfC-épsilon en membrana de mastocitos Activación de linfocitos TH2 memoria	Que se alcance una concentración de IgE suficiente para sensibilizar mastocitos presentes en tejidos a las que llega el alérgeno. Si alérgeno no desaparece puede bastar un único contacto prolongado Si alérgeno desaparece, se necesita al menos un segundo contacto para activar linfocitos Bm IgE+.
Inflamación Tipo-II	Cambio de isotipo a IgG Generación de células plasmáticas de vida media larga que secreten anticuerpos mutados de alta afinidad por el antígeno.	Interacción de IgG con antígeno en superficie de células o en espacio extracelular Activación de complemento Activación de neutrófilos y otras células reclutadas	Que se alcance concentración suficiente de IgG en los tejidos en los que se encuentre el autágeno. Si está en una célula sanguínea se necesita una concentración suficiente de anticuerpos en sangre para unirse al antígeno. Para que ello ocurra se necesita que se hayan activado linfocitos B memoria que den lugar a células plasmáticas de vida media larga dado que no hay PAMPs
Inflamación tipo-III	Cambio de isotipo IgG Generación de células plasmáticas suficientes para lograr una concentración de Ac capaces de estar en equivalencia con antígeno y formar inmunocomplejos de gran tamaño que precipitan	Activación de complemento en vasos en los que han precipitado inmunocomplejos	Que se alcance concentración suficiente de IgG para formar inmunocomplejos de gran tamaño en sangre Para que ello ocurra se necesita que se hayan activado linfocitos B memoria que den lugar a células plasmáticas de vida media larga dado que no hay PAMPs
Inflamación Tipo-IV	Generación de linfocitos TH1 efectores-memoria que llegan a tejidos También puede haber activación de linfocitos Tme provenientes de linfocitos TH2 (fase efectora tardía) o CTL.	Contacto en tejidos de linfocitos TH1 (o TH2) efectores con células presentadoras de antígeno en tejidos (no necesitan que sean dendríticas maduras, pueden ser macrófagos)	Si antígeno no desaparece puede bastar un único contacto Si Ag desaparece al menos dos, en el primero se forman Tm y en el segundo estos Tm se activan y secretan citocinas pro-inflamatorias
Inflamaciones mixtas	<ul style="list-style-type: none"> • Es lo habitual en respuestas antiinfecciosas. En la respuesta frente a microorganismos hay una inflamación ligada a la respuesta inmune en donde participan anticuerpos y linfocitos T efectores en donde se pretende eliminar el microorganismo (parecido a inflamación-II y III (fagocitosis)) o células infectadas (II (ADCC) y IV (citotoxicidad, aumento capacidad microbicida)). En helmintos hay una repuesta mezcla de inflamación-I (IgE) y II (ADCC) fundamentalmente. • Los cuadros en que se produce IgE (inflamación-I) hay también activación de TH2 (inflamación IV). 		

	Fase de sensibilización	Fase efectora
Hipersensibilidad tipo-I	Secreción de IgE tras contacto con antígeno y unión IgE a mastocitos. El antígeno debe tener la cualidad de inducir cambio de isotipo a IgE.	Cuando hay suficientes mastocitos que tienen unido IgE como para que haya suficiente secreción de histamina tras exposición al antígeno
Hipersensibilidad Tipo-II	Secreción de IgG tras contacto con un antígeno presente en superficie de células o tejido extracelular	Cuando hay suficiente concentración de IgG en suero como para unirse a antígeno en sangre o tejidos

Hipersensibilidad tipo-III	Secreción de IgG tras contacto con un antígeno que debe estar en suero.	Cuando hay suficiente concentración de IgG en suero como para unirse a antígeno en sangre y formar inmunocomplejos de gran/mediano tamaño que precipitan en vasos sanguíneos. Se requiere concentración adecuada de antígeno y anticuerpo en sangre
Hipersensibilidad tipo-IV	Generación de linfocitos T memoria presentes en tejidos (Tme o Tresidente)	Hay suficiente Tme en piel como para activarse cuando se inyecta en piel antígeno proteico o se modifica proteínas propias tras contacto con hapteno en piel

	Fuente/origen de citocinas o sustancias (aminas, prostaglandinas, leucotrienos) proinflamatorias	Infiltrado inflamatorio primeros 4 días	Infiltrado inflamatorio después de sexto día
Primoinfección con microorganismo	Macrófagos, mastocitos, células dendríticas Reconocen PAMPs en microorganismo	Neutrófilos (días 0-4) Monocitos (día 2-4 en adelante)	Linfocitos T Si TH1: monocitos/macrófagos Si TH2: eosinófilos Si TH17: neutrófilos Granuloma si no se puede eliminar microorganismo.
Re-infección	Macrófagos (reconocen PAMPs e inmunocomplejos), Mastocitos Linfocitos T residentes (memoria-efectores) desde día 0	Neutrófilos (día 0-4) Monocitos (día 0-4, reclutados por Ila activación de linfocitos Tme) Linfocitos T efectores desde día 0 (Tme) o día 2-3 (linfocitos T efectores generados a partir de linfocitos T memoria-central, activados en ganglio)	Linfocitos T Si TH1: monocitos/macrófagos Si TH2: eosinófilos Si TH17: neutrófilos
Antígeno no propio reconocido por IgE unida a mastocitos por Receptor Fc-épsilon durante fase clínica (no se recoge fase de sensibilización). HIPERSENSIBILIDAD TIPO-I	Mastocitos sobre todo Linfocitos T residentes en tejidos (Tme provenientes de linfocitos TH2 efectores)	Neutrófilos (0-4 días). Hay menos neutrófilos que en infección por microorganismo, tal vez porque mastocitos secretan TNF pero no IL-1) Eosinófilos, basófilos (desde día 0) Monocitos (desde día 0) linfocitos TH2 provenientes de activación Tme (desde día 3) o desde el principio si Tme	Eosinófilos, basófilos
Depósitos de inmunocomplejos en un vaso sanguíneo (Tipo III) o unión IgG a antígeno no propio o autoantígeno en membrana de células o tejido conjuntivo (Tipo II)	<ul style="list-style-type: none"> • Activación de complemento por vía clásica: Generación de C5a que activa mastocitos y neutrófilos • Mastocitos y neutrófilos activados por C5a • Plaquetas y neutrófilos se activan y liberan sustancias pro-inflamatorias al reconocer inmunocomplejos por Receptos Fc-gamma 	Neutrófilos (0-4) Monocitos posteriormente	Monocitos/macrófagos, denominadas células mononucleares. Los linfocitos T no juegan ningún papel en la patología.
Antígenos presentes en bacterias que tienen o no PAMPs e inyectados en piel en pacientes que han sido previamente infectados por este microorganismo (ejemplo: tuberculina, toxoide tetánico, extractos de Cándida). TIPO-IV Haptenu que modifican proteínas propias.	Linfocitos T residentes (Tme)	Neutrófilos (0-4 días). Hay menos neutrófilos que en infección por microorganismo, tal vez porque linfocitos T secretan TNF pero no IL-1) Eosinófilos, basófilos (desde día 0-1 en respuestas Th2) Monocitos (desde día 0-1 en respuestas Th1) Linfocitos TH1 provenientes de activación Tme (desde día 0-1)	No suele haber inflamación dado que el antígeno se habrá degradado rápidamente. A veces inflamación crónica. Campo de investigación en urticarias crónicas.

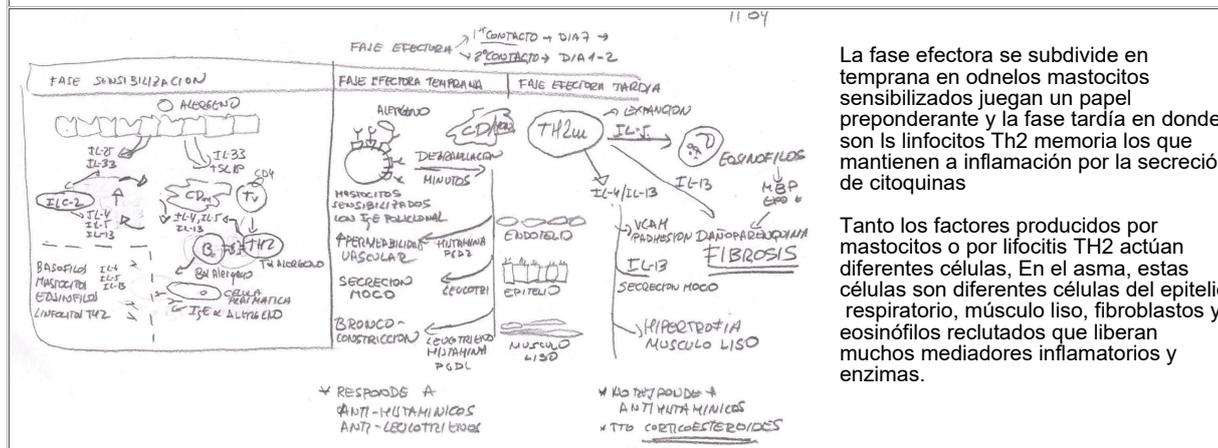
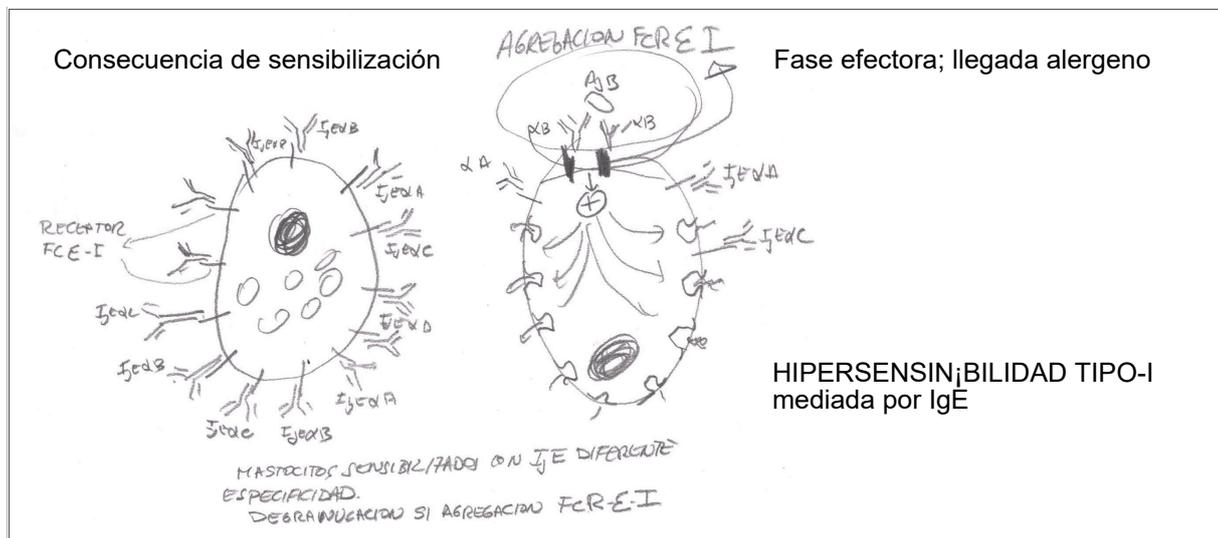
En ocasiones hay reacciones de hipersensibilidad (inflamación en respuesta a antígenos no-propios inofensivos e inocuos desprovistos de PAMPs)
Tipo-I
Fenómeno de sensibilización. No está muy bien descrito en esta figura dado que el alérgeno debe transportarse a ganglios linfáticos regionales o a tejido linfóide de mucosas, lo que no está muy bien expresado. La sensibilización del mastocito (unión de IgE secretada por células plasmáticas a Receptores Fc-epsilons, último cuadro) requiere exposición prolongada (alérgeno presente más de 15 días para paso de B memoria a célula secretora de IgE de vida media larga) o 2-3 exposiciones a medicamentos. Requiere una respuesta Th2
Por tanto la presencia de clínica (inflamación) tras la exposición depende de la existencia de mastocitos sensibilizados.
La respuesta de IgE tiene una serie de características que la hace muy peculiar.
<ul style="list-style-type: none"> • Muy baja concentración de IgE en sangre. Una posible explicación es la baja generación de células plasmáticas de vida media larga presentes en médula ósea o tejidos. La concentración de IgE específica debe determinarse por ensayos especiales (RAST), ya que es 100.000 veces inferior a la de IgG específica. No se puede dar título de anticuerpos, siempre es una concentración muy baja. • Hay células plasmáticas que surgen de un segundo cambio de isotipo. No se conoce la razón, pero parece que no se generan bien células Bm IgE+. • Baja vida media de la IgE secretada (2 días). Parece que se debe a su rápida fagocitosis por parte de células fagocíticas FcR-épsilon positivas. • Se desconoce si hay producción de IgM en la respuesta primaria. No suele aparecer en las gráficas
<ul style="list-style-type: none"> • Aquí se muestra de nuevo la dificultad de generar células plasmáticas de vida media larga secretoras de IgE. Ello justifica la baja concentración de IgE en sangre
Sin embargo la IgE unida a mastocitos es muy resistente a la degradación, y puede estar presente durante largos periodos de tiempo
<ul style="list-style-type: none"> • No aparece células plasmáticas secretoras de IgM anti-alérgeno pre-centro germinal, que probablemente ocurra, tal y como aparece en la figura superior realizada por vuestros compañeros.. • Muchas células plasmáticas secretoras de IgE se encuentran en tejidos, no en médula ósea. Parece más parecida su producción a IgA que a IgG. • Aparecen linfocitos Th2, pero no menciona los Tfh que funcionan siempre y podrían dar lugar a células productoras de IgM e IgG en un primer momento a muy pequeña concentración. Cuando se formaran linfocitos Th2 en ganglio podrían cooperar con linfocitos B y favorecer cambio de isotipo a IgE con menor o nula producción de IgM e IgG. Es un tema que no se conoce con certeza como funciona.

FASE EFECTORA

La secreción de histamina sólo ocurre en mastocitos sensibilizados (que tienen unida IgE) y que se ha producido una agregación del receptor Fc de IgE (Fc.épsilon) tras el contacto entre esa IgE y su antígeno- Aquí se muestra como **mastocitos sensibilizados (han unido IgE) no se degranulan hasta que vuelven a tener contacto con el antígeno frente al que hay IgE específica unido a mastocito**

Los **basófilos** también pueden jugar un papel

En una respuesta frente a un alérgeno también se forman linfocitos T memoria residentes en tejidos (T memoria efectores) y linfocitos T memoria central que cuando ganan funciones efectoras se convierten en linfocitos Th2 efectores. Son los responsables de la fase efectora tardía (que tiene lugar en individuos ya sensibilizados)- Ello produce un cuadro de alteración respiratoria que no responde a anti-histamínico y que hay que emplear esteroides. En pruebas diagnósticas se observa broncoconstricción tardía e inflamación tardía por activación de LINFOCITOS T MEMORIA.

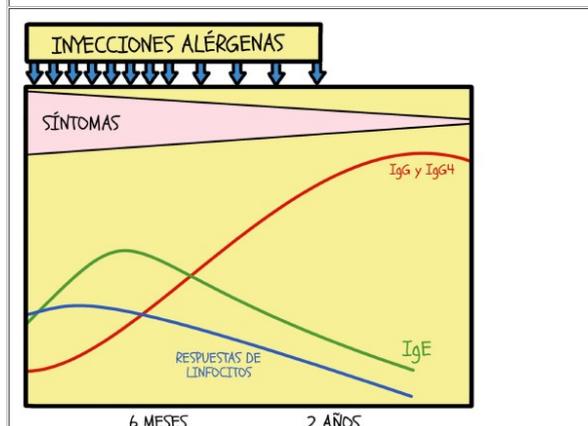


Después de la fase de sensibilización hay una fase efectora, que se puede subdividir en precoz y tardía. Tras la entrada del alérgeno a mucosa con mastocitos sensibilizados también hay respuesta de TH2 memoria, que recluta eosinófilos, célula muy importante en la fisiopatología de la hipersensibilidad tipo I, y que suele encontrarse su concentración aumentada en tejidos y en sangre.

Es dudoso que tengan que reclutarse Th2. Lo más probable es que estén en tejidos como T memoria efectoros. En lugar de llamar a las fases efectoras inmediata y tardía, la llama aguda y crónica.

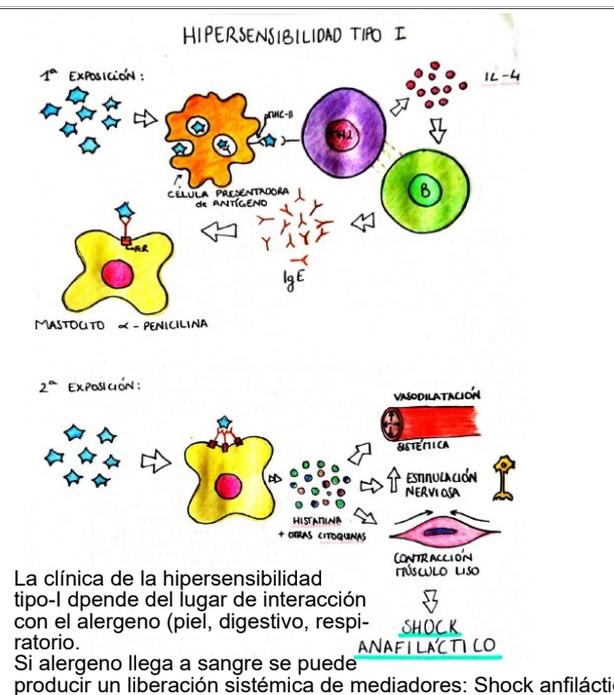
En esta figura se aprecia como en la respuesta inmediata a una prueba cutánea en piel hay edema SIN infiltrado inflamatorio, mientras que en la fase tardía hay infiltración de eosinófilos por ser una respuesta local de linfocitos TH2 proveniente de linfocitos T memoria efectoros. Aquí se muestra como las células y citocinas que juegan un papel en la fase inmediata (minutos después del contacto con el alérgeno) y tardía (horas-días después) son diferentes.

- En la fase inicial son los mastocitos los que tienen protagonismo secretando y/o sintetizando Histamina y prostaglandinas (aumento de permeabilidad vascular) y leucotrienos y PAF (secreción de moco y contracción de músculo liso)
- En la fase tardía juega un papel primordial las citocinas producidas por linfocitos TH2 efectoros y eosinófilos, con producción de moco, activación del endotelio, hipertrofia muscular y fibrosis.
- La clínica en asma aparece en la fase tardía, y por ello los antihistamínicos no son usados en crisis asmáticas, la histamina en esa fase tiene un papel muy poco importante



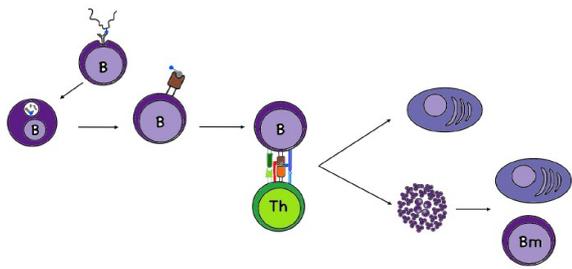
Además del tratamiento farmacológico, existe una técnica de **inmunoterapia**, en donde se inyecta al paciente concentraciones progresivamente crecientes del alérgeno. Con ello se pretende favorecer la producción de IgG y disminuir la de IgE y la cantidad de linfocitos Th2 proveniente de Th2. La razón por lo que ello se logra no se conoce con detalle. Algunos autores consideran que la generación de linfocitos Treg juega un papel relevante.

Desensibilización a alérgenos.
Se genera IgG frente al alérgeno que inhiben la activación de mastocitos por unión a receptores Fc-gamma-II (inhibidores) entre otros mecanismos

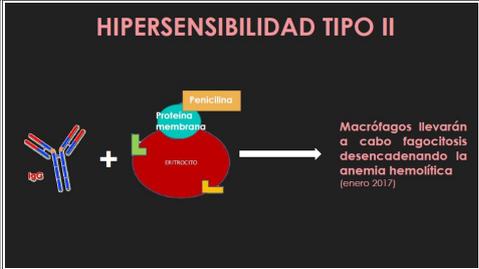


La clínica de la hipersensibilidad tipo-I depende del lugar de interacción con el alérgeno (piel, digestivo, respiratorio). Si alérgeno llega a sangre se puede producir un liberación sistémica de mediadores: Shock anafiláctico

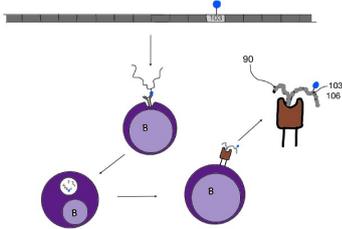
Captura del antígeno y colaboración T-B



HIPERSENSIBILIDAD TIPO II



Péptido enclavado en pMHC-II



Modificación de proteínas propias. Un péptido propio puede reconocerse por linfocitos T si se ha MODIFICADO al unir una estructura no proteica (hapteno de linfocito T). El péptido propio modificado NO estaba en timo, y por ello hay linfocitos T vírgenes que se pueden activar al reconocerlo con alta afinidad. Esta imagen se ha usado previamente. En dermatitis de contacto NO hay participación de linfocitos B. Las células dendríticas endocitan proteína propia modificada por micropinocitosis. La modificación del péptido no debe evitar su unión al alelo. Ello ocurre en [Dermatitis de contacto](#).

Los fármacos suelen ser lo que yo denomino haptenos-B, que son reconocidos por linfocitos B. Los linfocitos T reoocen péptidos de proteínas humanas modificadas por los fármacos (que contienen el fármaco) por ello el complejo pMHC no fue visto en timo.

Especificidad B: Penicilina
Especificidad T: proteína humana modificada por penicilina

INFLAMACIÓN TIPO III,

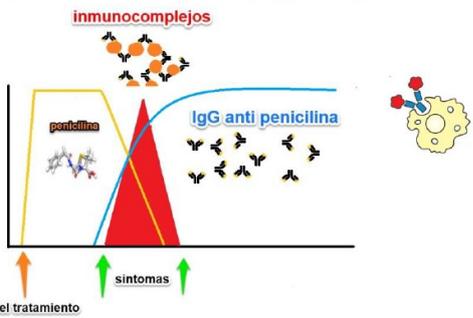
por inmunocomplejos (similar a re-infección en presencia de Ac secretados por células plasmáticas de vida media larga) La patología la produce el propio sistema inmune. Por ello el antígeno no tiene que ser necesariamente microbiano Enfermedad inflamatoria sistémica, también denominada No órganoespecifica

	MEDIADAS POR ANTICUERPOS			MEDIADAS POR LINFOCITOS		
	TIPO I	TIPO II	TIPO III	TIPO IV		
REACTIVO INMUNE	IgE	IgG	IgG	TH 1	TH 2	CTL
ANTÍGENO	ANTÍGENO SOLUBLE	ANTÍGENO SOLUBLE + ANTICUERPO REACTIVO + MUESTRA DE UNO DE LOS DOS TIPOS DE ANTÍGENO	ANTÍGENO SOLUBLE	ANTÍGENO SOLUBLE	ANTÍGENO SOLUBLE	ANTÍGENOS ASOCIADOS A CELULAS
MECANISMO EFECTOR	ACTIVACIÓN DE MASTOCITOS	ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO Y FAGOCITOSIS	ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO Y FAGOCITOSIS	ACTIVACIÓN DE MASTOCITOS	INDUCCIÓN DE RESPUESTA INMUNE	ESTRONSICIDIA
EJEMPLO DE REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD	ASMA	ALERGIAS (PENICILINA)	ENFERMEDADES SÉRICAS	DERMATITIS DE CONTACTO	ARTRA GIGANTE ALERGIAS GIGANTES	RECHAZO EN INJERTO

En los procesos de hipersensibilidad (reconocimiento de antígenos no humanos pero no peligrosos) de nuevo suelen ser fármacos. Como los fármacos no tienen varios epítopos, el antígeno presente en el inmunocomplejo es una proteína sérica modificada por el fármaco. También se han descrito hongos, pero los inmunocomplejos no están en sangre sino en pulmón. A veces se forman inmunocomplejos en donde el antígeno es un virus que induce viremia

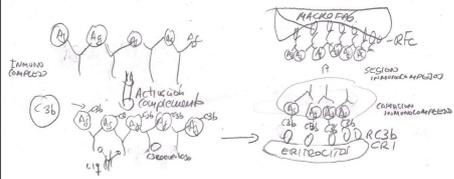
Son mucho más frecuentes los inmunocomplejos presentes en enfermedades autoinmunes, en donde el autoantígeno muchas veces son estructuras nucleares, lo que no se entiende muy bien, pero que es una observación experimental

1.1 ¿Por qué el cuadro clínico es autolimitado, desapareciendo la sintomatología de manera espontánea unos días después de retirada la administración de penicilina?



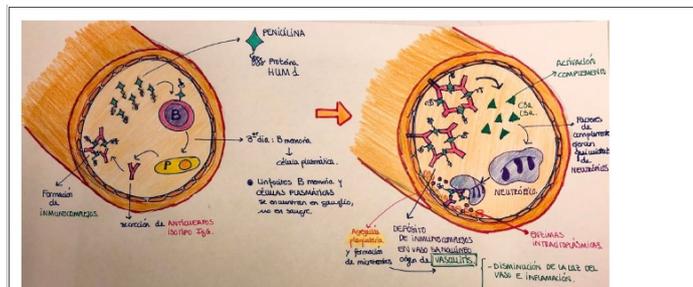
A diferencia de lo que ocurre en la hipersensibilidad tipo II no basta para que se forme inmunocomplejos (que haya IgG unida a un antígeno (por ejemplo un fármaco)) sino que el antígeno esté en SUERO (también en espacio extracelular, aunque es menos frecuente porque se necesita la extravasación de IgG al tejido) y que esté a una concentración adecuada, para que se formen inmunocomplejos de gran/mediano tamaño insolubles. En este caso se logran formar inmunocomplejos en un contacto prolongado en donde la IgG formada en una primo-inmunización con un antígeno presente en el suero de caballo (por células pos-centro germinal) forman inmunocomplejos en suero con antígeno presente en suero, provocando la precipitación de inmunocomplejos. Si la IgG ya estuviera formada (había células plasmáticas de vida media larga), la formación de inmunocomplejos sería más rápida. Otra posibilidad es que hubiera siempre un exceso de anticuerpo, y nunca habría inmunocomplejos de gran tamaño, que son los que precipitan. E

Los inmunocomplejos se depositan mucho más frecuentemente en vasos sanguíneos, provocando un cuadro denominado VASCULITIS (inflamación de los vasos sanguíneos)



Recordar que hay mecanismos para lograr que los inmunocomplejos formados se fagociten en hígado o bazo, pero a veces estos sistemas fallan, sobre todo en alteraciones del sistema del complemento de vía clásica. Por otra parte la activación del complemento hace que se dificulte la formación de inmunocomplejos insolubles. Los inmunocomplejos que precipitan deben de ser de gran/mediano tamaño y frente a antígenos presentes en SANGRE (PLASMA).

Este ejemplo pone de relieve la importancia de la expresión de receptores de complemento por células no mieloides o linfocides. Los eritrocitos capturan los inmunocomplejos, que activan el complemento por vía clásica, por receptores de complemento y se los "ceden" a macrófagos que reconocen el inmunocomplejo por el receptor Fc de IgG

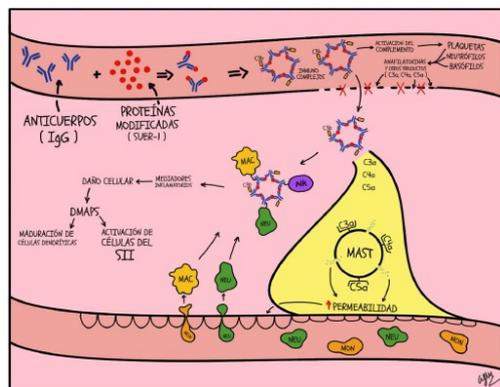


Sólo rara vez se ha identificado el antígeno que realmente forma parte de los complejos inmunitarios. A este respecto, se sabe que hay un subgrupo de pacientes con vasculitis generalizada, más concretamente en la poliarteritis nodosa (PAN), donde el antígeno de la hepatitis B forma parte de los complejos inmunitarios que circulan y se depositan en los vasos. El síndrome de crioglobulinemia mixta esencial guarda una relación estrecha con el virus de la hepatitis C; se han identificado viriones de hepatitis C y complejos antígeno-anticuerpo con el virus de hepatitis C en los crioprecipitados de estos pacientes.

Caso clínico 2



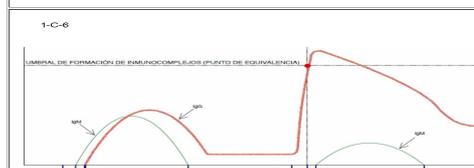
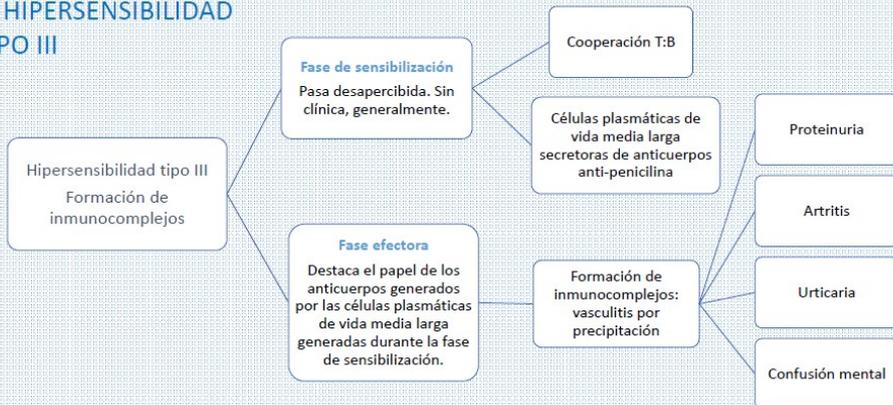
Efectos de la formación de inmunocomplejos



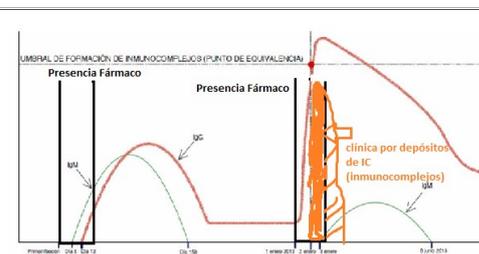
Esquema de la inflamación secundaria a la formación de un inmunocomplejo en plasma. Se produce la **activación de complemento** y los anafilatoxinas y los productos secretados por plaquetas, neutrófilos y tal vez basófilos con receptores para anafilatoxinas (C3a, C4a y C5a), Receptores Fc-gamma, receptores de complemento y que responden a productos secretados por **plaquetas**, todo ello intravascular. Ello produce un **daño en el endotelio que permite el paso del inmunocomplejo al espacio subendotelial**. Tanto en el espacio intravascular como el sub-endotelial, los inmunocomplejos vuelven a reaccionar con células del sistema inmune innatogenerándose abundantes mediadores inflamatorios. Además se produce un daño celular que libera DMAPs, moléculas propias liberadas en situación de peligro, y que hace madura dendríticas y que activa células del sistema inmune innato.

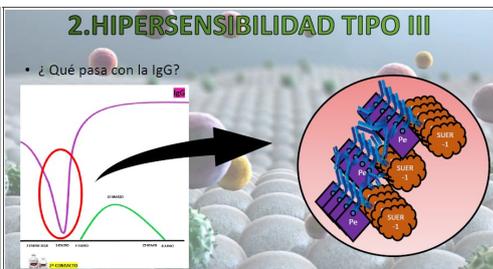
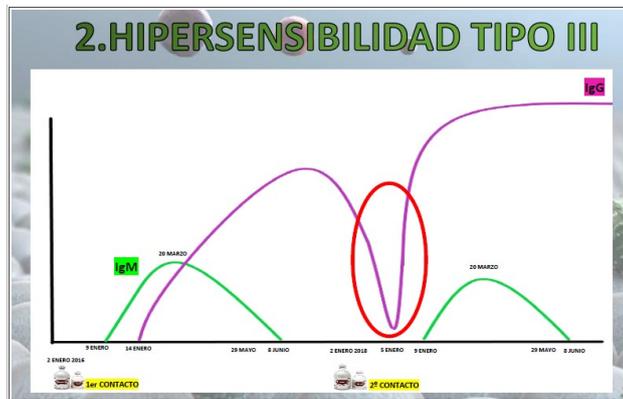
La **vasculitis** es un proceso anatomoclínico caracterizado por inflamación y lesión de los vasos sanguíneos. Suele haber afección de la luz vascular vinculada con **isquemia de los tejidos** que reciben su riego sanguíneo del vaso implicado. El **mecanismo de la lesión histica** en las vasculitis mediadas por complejos inmunitarios se acomoda a este modelo. Al haber una fase de sensibilización hay IgG sérica a una concentración adecuada formándose **complejos antígeno-anticuerpo que se depositan en las paredes de los vasos, cuya permeabilidad aumenta por la acción de las aminas vasoactivas como la histamina, la bradicinina y los leucotrienos liberados por las plaquetas o neutrófilos o basófilos**. El depósito de los complejos produce activación de los factores del complemento, especialmente de C5a, con un efecto quimiotáctico intenso para los **neutrófilos**. De inmediato, estas células infiltran las paredes de los vasos, fagocitan a los complejos inmunitarios y **liberan enzimas intracitoplásmicas que lesionan la pared vascular**. Cuando el proceso se vuelve **subagudo o crónico**, las células mononucleares (monocitos) sustituyen a los neutrófilos e **infiltran las paredes de los vasos**. El denominador común del cuadro resultante es la **disminución de la luz de los vasos seguida de lesiones isquémicas** en los tejidos cuyo riego sanguíneo depende de los vasos afectados. Los complejos inmunitarios circulantes no tienen que depositarse de manera necesaria en los vasos sanguíneos y producir seguidamente la vasculitis. Diversas variables ayudan a explicar por qué **únicamente algunos tipos de complejos inmunitarios causan vasculitis y sólo algunos vasos se lesionan en cada paciente**. Entre ellas está la **capacidad del sistema reticuloendotelial para eliminar los complejos circulantes de la sangre, el tamaño y la propiedad fisicoquímica de los complejos inmunitarios**, el grado relativo de **turbulencia de la sangre circulante**, la presión hidrostática intravascular en los distintos vasos y la integridad previa del endotelio vascular

2. HIPERSENSIBILIDAD TIPO III

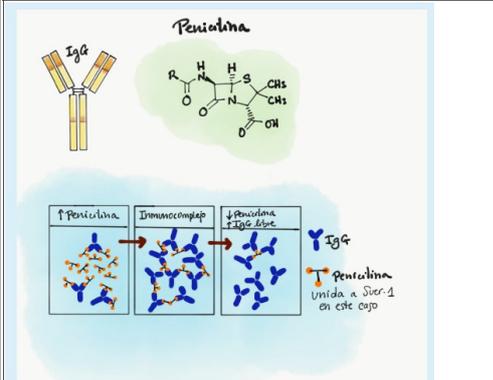
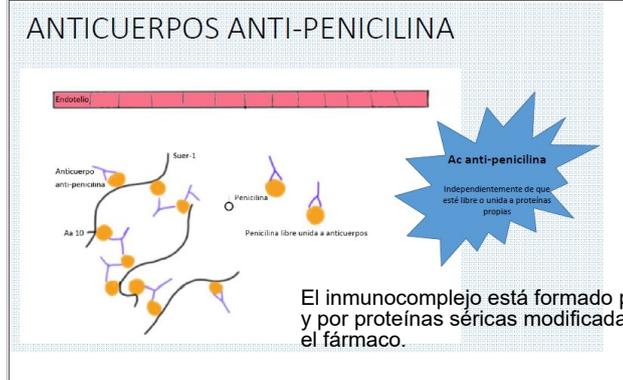


La clínica se produce cuando se alcanza una concentración de anticuerpos por encima de un umbral, en el cual se pueden formar inmunocomplejos de un tamaño adecuado (precipitación). A veces se necesita una exposición prolongada en el tiempo y otras varios contactos de corta duración

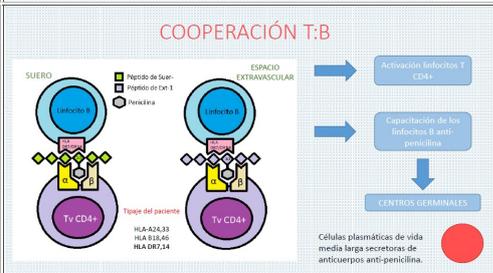
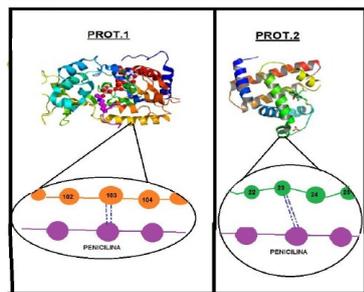




Al estar unida la IgG al antígeno y precipitar no se detecta el anticuerpo libre en suero, y curiosamente cuando hay clínica no se puede demostrar la presencia del anticuerpo ya que está unido al complejo antigénico y ha precipitado



7.4 Sabiendo que el tamaño de los péptidos enclavados en alelos MHC-I tiene un tamaño de 7 aminoácidos en los MHC-II de unos 12-18 aminoácidos. ¿Puede decir algo sobre el tamaño y composición del péptido enclavado (proteína de la que proviene y aminoácidos que contiene)?



Los linfocitos B anti-fármaco presentan péptidos humanos modificados por el fármaco

	Ligando son receptores de membrana capaces de transmitir señales	Ligando presente en membrana de células localizadas en tejidos	Ligando presente en superficie de células móviles	Ligando en moléculas de espacio extracelular	Ligando son moléculas solubles. En inflamación-III deben estar en sangre.
Clinica tras interacción entre IgG y ligando (Tipo II)	Ganancia de función (Hipertiroidismo si receptor de TSH y anticuerpos anti-TSH son agonistas. Ac Agonistas	Activación de complemento, reclutamiento células, inflamación, lesión tisular y pérdida función (miastenia, hipotiroidismo, gastritis atrofica, ampollas (pénfigo)) Ac activadores complemento y fagocitos	Activación del complemento, lisis mediada por complemento, fagocitosis (anemia) Ac Depleccionantes	Inflamación por activación de complemento. Puede haber fibrosis secundaria a la inflamación (daño en válvulas cardiacas). Ac activadores complemento y fagocitos	A veces puede impedir absorción de vitamina B12 (anticuerpos anti-Factor intrínseco, factores de coagulación) Ac Neutralizantes
IgG forma inmunocomplejos solubles	NO	NO	NO	NO	Clinica en función de localización vaso sanguíneo en donde se deposite el inmunocomplejo
	Patología afecta a un sólo órganos/tejido/estirpe celular (órgano específico)				Inflamación NO órgano específica

INFLAMACIÓN TIPO IV (similar a re-infección con activación Tm)

	MEDIADAS POR ANTICUERPOS			MEDIADAS POR LINFOCITOS		
	TIPO I	TIPO II	TIPO III	TIPO IV		
REACTIVO INMUNE	IgE	IgG	IgG	TH 1	TH 2	CTL
ANTÍGENO	ANTÍGENO SOLUBLE	ANTÍGENO SOLUBLE	ANTÍGENO SOLUBLE	ANTÍGENO SOLUBLE	ANTÍGENO SOLUBLE	ANTÍGENOS PRECIZADOS A CELULAS
MECANISMO EFECTOR	ACTIVACIÓN DE MASTOCITOS	ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO Y FAGOCITOS	ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO Y FAGOCITOS	ACTIVACIÓN DE MASTOCITOS	ACTIVACIÓN DE MASTOCITOS	ESTROFECIDAD
EJEMPLO DE REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD	ASMA	ALERGIAS (PENICILINA)	ENFERMEDADES SÉRICAS	DERMATITIS DE CONTACTO	ASMA CRÓNICA	RECHAZO EN INJERTO

Dermatitis de contacto: Despertada por lo que yo denomino haptenos T que NO son reconocidos por anticuerpos (como níquel). Los linfocitos T reconocen péptidos de proteínas humanas modificadas por níquel (que contienen níquel por ejemplo). No requiere lesión en piel para entrada de hapteno

Hipersensibilidad retardada tras administración en piel de proteínas no propias. La respuesta la generan T_H1 y T_H2 presentes en piel. Un ejemplo es la prueba de Mantoux (tuberculina). Se requiere inyección del antígeno en piel

Estos haptenos atraviesan la piel NO EROSIONADA dado que son capaces de atravesar membranas y pueden modificar tanto proteínas extracelulares como intracelulares, por ello generan tanto linfocitos T CD4+ como CD8+ efectores. Si el antígeno desaparece, las células T memoria generadas quedan en piel como linfocitos Tme.

Fase efectora: Tras un nuevo contacto con el hapteno, se vuelven a generar proteínas propias modificadas (que pueden ser **extracelulares o intracelulares**) que son presentadas en piel por células dendríticas u otras células presentadoras en forma de complejo **pMHC-I o pMHC-II** a Tme que secretan en pocas horas citoquinas que reclutan células del sistema inmune innato y que actúan sobre queratinocitos, mastocitos, macrófagos y células reclutadas induciendo una inflamación que aparece a las 24 horas (es la que se representa en la gráfica).

FASE DE SENSIBILIZACIÓN dermatitis de contacto: Hay una fase de sensibilización con generación de linfocitos TH1 y T CD8+ efectores (no viene en la figura pero se pueden generar si las proteínas propias modificadas son intracelulares). A este cuadro se le denomina hipersensibilidad de contacto, porque se requiere contacto con la piel. El NIQUEL es el hapteno más frecuente en la dermatitis de contacto. Parece que se debe a que el Níquel induce la maduración de células dendríticas, siendo un adyuvante semejante al aluminio

Con ello se logra la llegada de linfocitos T efectores a piel y su conversión en linfocitos Tme (memoria efectores)

Los haptenos son capaces de ser reconocidos como peligrosos, aunque no se conoce bien como. Ello hace que ciertos haptenos sean muy inmunogénicos y otros NO.

En esta gráfica se quiere dejar patente la participación de los **linfocitos T CD8+** en la dermatitis de contacto. Sin embargo hay varios aspectos que no quedan claros

1.- Plantea que el neo-antígeno es liberado por una célula, fagocitado por una célula dendrítica y presentado en MHC-I a linfocitos T CD8+, lo que requiere presentación cruzada en ausencia de cuerpos apoptóticos. Por ello esta interpretación no sea correcta

2.- **Lo más probable es que los haptenos entren en el citoplasma de células epiteliales y de células dendríticas y modifiquen las mismas proteínas intracelulares compartidas por ambas estirpes celulares.**

FASE EFECTORA dermatitis de contacto: Los linfocitos Tme generados en la fase de sensibilización se activan localmente y producen citoquinas que actúan sobre endotelio, queratinocitos, mastocitos, etc, generando inflamación de la piel en 24-48 horas..

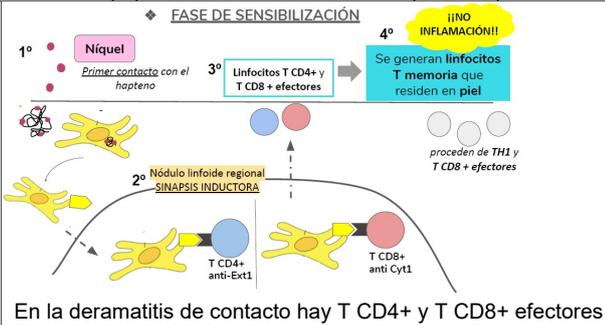
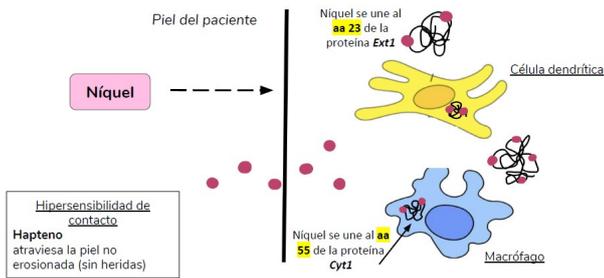
En esta figura al componente no proteico le llama hapteno, que modifica una proteína propia, y por ello el complejo pMHC es considerado no propio (no estaba en timo).

La piel es un órgano en el que se desarrolla con facilidad inflamaciones por hipersensibilidad. Probablemente juegue un papel muy importante los queratinocitos en estas reacción inflamatoria, ya que responden a las citoquinas secretadas por Tme con nuevas citoquinas inflamatorias. Además, los queratinocitos pueden morir y liberar DAMPs, que inducen maduración de dendríticas y activan células del sistema inmune innato, favoreciendo la inflamación.

Haptenos-T. No reconocidos por linfocitos B, pero sí por T que reconocen péptidos humanos modificados por el hapteno

1. DERMATITIS DE CONTACTO

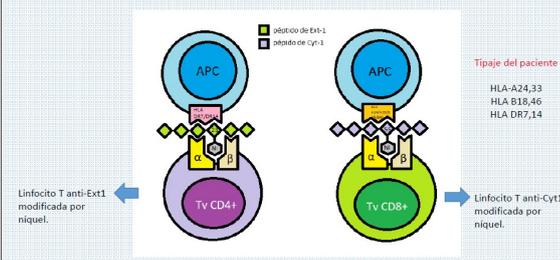
Hipersensibilidad retardada - tipo IV



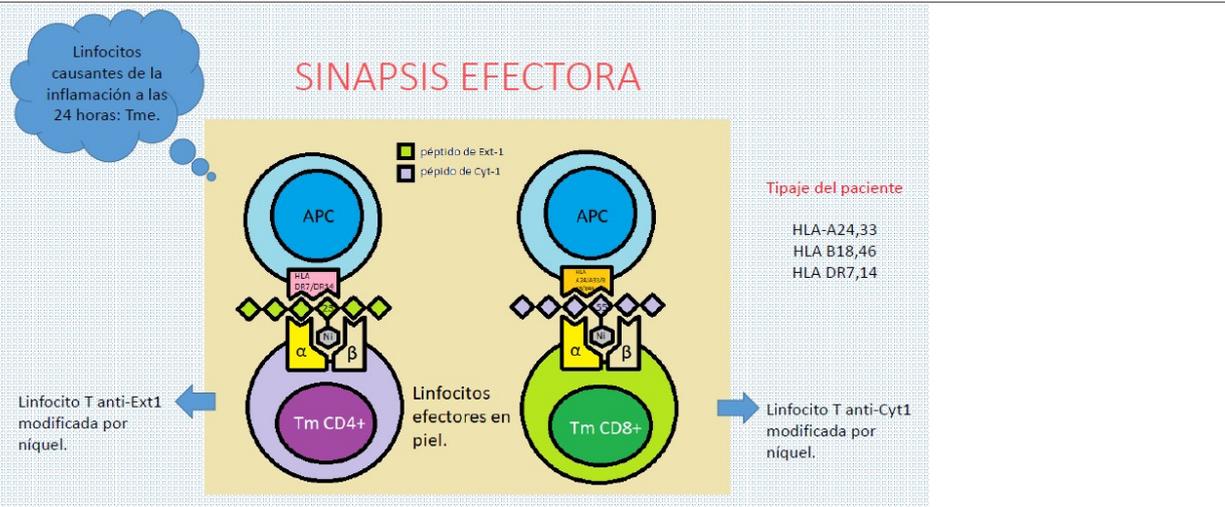
FASE EFECTORA

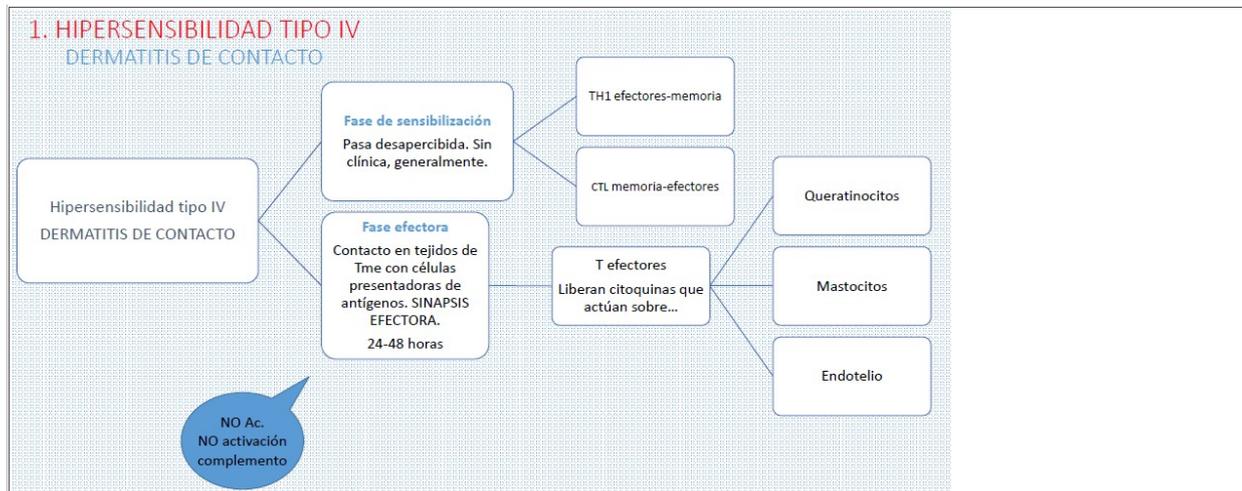


SINAPSIS INDUCTORA



SINAPSIS EFECTORA





Puntos comunes a ambas situaciones (Hipersensibilidad retardada y Dermatitis de contacto)

- No hay anticuerpos o de existir no tienen ninguna función.. La inflamación es secundaria a la activación de linfocitos T efectores CD4+ o CD8+ que reconocen complejos pMHC en la membrana de una célula presentadora.
- Ni la proteíñas no propia (DTH) o propia modificada (Dermatitis de contacto) son tóxicas ni producen daño, son las citoquinas producidas por linfocitos Tme los que producen la inflamación. Por ello se considera una hipersensibilidad
- En general se considera que tanto en DTH como en Dermatitis de contacto los antígenos reconocidos (no propios o propios modificados) no contienen PAMPs (ello no se representa así en la figura de DTH presentada). **Por ello se interpreta que la activación de los linfocitos Tme no requieren conocer el antígeno en células dendríticas maduras, sino que lo pueden hacer sobre células dendríticas inmaduras o macrófagos.**
 - Los queratinocitos juegan un papel muy importante en este tipo de respuesta inmune ya que responden a la presencia de citoquinas secretadas por Tme con producción de citoquinas que promueven inflamación.

type	reaction time	clinical appearance	histology	antigen
contact	48-72 hours	eczema	lymphocytes, later macrophages; edema of epidermis	epidermal (e.g. antigen, nickel, rubber, poison ivy)
tuberculin	48-72 hours	local induration	lymphocytes, monocytes, macrophages	intradermal (e.g. tuberculin)
granuloma	21-28 days	hardening (e.g. skin of lung)	macrophages, epithelioid cells, giant cells, fibrosis	persistent antigen or antibody complexes or non-immunoglobulin stimuli (e.g. talc)

© Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studentconsult.com

Esta imagen pretende destacar como la inflamación producida en ausencia de anticuerpos por la activación de linfocitos T efectores secretores de interleuquinas puede generar enfermedad (dermatitis de contacto) o formar parte de la respuesta anti-microbiana (granulomas).

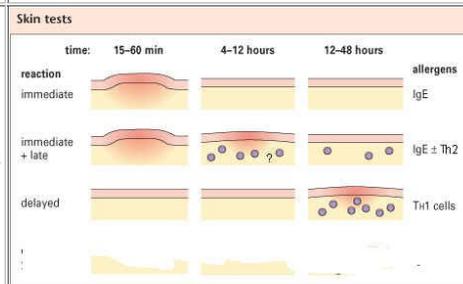
Sin embargo también son utilizados como pruebas diagnósticas, para el diagnóstico de contacto con micobacterias (prueba de tuberculina) o determinando la presencia de inflamación tras poner un parche sobre la piel que contiene un determinado hapteno, y así permitir al paciente evitar la enfermedad evitando el contacto con el hapteno

Si se producen una respuesta TH1 frente a un microorganismo y este NO se elimina, se perpetúa la respuesta inflamatoria TH1 no exitosa. **Ello conduce a la formación de granulomas, como ya hemos visto o a cuadros de neumonías en exposición aérea a hongos.** En este cuadro se intenta diferenciar las situaciones en donde hay una respuesta inflamatoria que produce daño

- Dermatitis de contacto: Respuesta al contacto mediante parches o de forma natural con haptenos que modifican proteínas propias. Se produce un cuadro de inflamación a las 48-72 horas con presencia de linfocitos macrófagos y un edema (acúmulo de líquido en espacio extracelular o intersticial)
- DTH (inyección de tuberculina). Se produce un cuadro muy parecido al anterior aunque con diferencias, ya que hay menos edema.
- Granuloma: Aparece durante procesos infecciosos que no se resuelven (o exposición a agentes de manera prolongada como talco). Se produce una respuesta inflamatoria en ausencia de anticuerpos con formación de granulomas en tejidos. **Los granulomas tardan en aparecer 21 días. NO son los responsables de la inflamación que aparece en prueba de tuberculina o en dermatitis de contacto.**

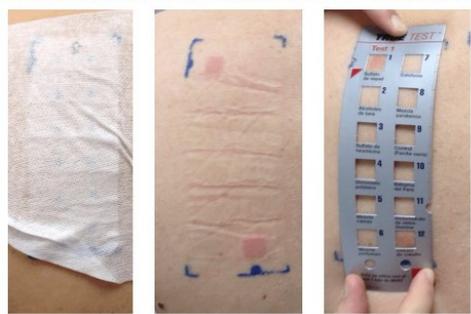
Las pruebas cutáneas son de una enorme utilidad en el diagnóstico de cuadros de hipersensibilidad. En esta figura se describe su cronología de aparición y su fisiopatología.

- Reacción inflamatoria inmediata únicamente:** Se da en pacientes a los que se inyecta intadérmicamente con un prick un alérgeno y tiene IgE frente a ese alérgeno en los mastocitos de piel. El contacto con IgE y la liberación de histamina es muy rápida, por ello se produce una inflamación inmediata, que desaparece al degradarse la histamina liberada. (inflamación tipo I)
- Reacción inmediata más aparición de una tardía:** Ocurre en pacientes que además de IgE en mastocitos tienen en piel un gran número de linfocitos TH2. Al introducir el alérgeno, además de la respuesta inmediata, los linfocitos Tme reconocen complejos pMHC-II del alérgeno y producen una inflamación que tal y como aparece en la gráfica es rápida, más que la DTH. Como vimos anteriormente, la denominada fase efectora tardía a alérgenos aparece a las pocas horas, y puede interpretarse como los linfocitos Tme provenientes de linfocitos TH2 se activan muy rápidamente, o que la liberación de histamina y la activación de mastocitos facilita su activación.
- En los cuadros de inyección de un antígeno no propio, se produce una hipersensibilidad retardada (DTH) que produce inflamación en 24-48 horas por la activación local de linfocitos Tme provenientes de linfocitos TH1.



© Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studentconsult.com

PRUEBA CUTÁNEA DE HIPERSENSIBILIDAD



INFLAMACIÓN: níquel es el responsable del cuadro inflamatorio.

NO INFLAMACIÓN: níquel no es el responsable del cuadro inflamatorio.

	Inflamación a los pocos minutos de la administración de Ag en piel (Fase efectora inmediata)	Inflamación a las 8-12 horas (Fase efectora tardía)	Inflamación a las 24-48 horas
Hipersensibilidad Tipo-I	+++ Sí. El antígeno se une a una IgE unida a mastocitos y libera Histamina en minutos. Al degradarse la histamina y el antígeno la lesión desaparece a las pocas horas	A veces A veces ocurre. Se debe a la activación de Tme TH2 presentes en tejidos que reconocen pMHC-II en macrófagos de piel que han endocitado el antígeno	Puede permanecer la inflamación aparecida a las 8-12 horas. No es la razón por la que Th2 memoria se activan a las 8-12 horas mientras que los Th1 memoria-efectores no lo hacen hasta las 24-48 horas. Puede haber eosinófilos
Hipersensibilidad Tipo II	NO	NO	NO
Hipersensibilidad Tipo-III	NO	Muy raro dado que no hay IgG en tejidos (Reacción de Arthus)	NO
Hipersensibilidad Retardada Tipo-IV frente a proteína no propia (Tuberculina)	NO (no hay IgE)	NO (se activan Tm TH1 que tardan más tiempo en secretar citocinas)	Sí. Se activan linfocitos Th1 memoria-efectoras presentes en piel y recluta células y aumenta permeabilidad vascular. No hay formación de granulomas al no haber agente infeccioso
Hipersensibilidad Tipo-IV frente a haptenos (dermatitis de contacto)	NO. No hay IgE	NO (se activan Tm TH1 o CD8+)	Sí. Se activan linfocitos Tme CD4+ o CD8+ . Por alguna razón la inflamación aparece a partir de 24 horas. No se requiere inyectar con aguja. Hapteno atraviesa la piel e incluso la membrana de células llegando a citoplasma.

LA RESPUESTA INMUNE CONTRA UN MISMO FÁRMACO (HAPTENO) PUEDE DESPERTAR DIFERENTES CUADROS INFLAMATORIOS EN DIVERSOS PACIENTES.

	Hipersensibilidad Tipo-I	Hipersensibilidad Tipo-II	Hipersensibilidad Tipo-III	Hipersensibilidad Tipo-IV
Fármacos (Penicilina)	Puede Existir	Puede Existir	Puede Existir	Puede Existir (Raro)
Especificidad molécula/célula patogénica	IgE anti-Penicilina	IgG anti-penicilina cuando penicilina unido a proteína de membrana	IgG anti-Penicilina cuando penicilina unida a proteína propia en suero, formándose inmunocomplejos que precipitan en vasos sanguíneos	T anti-penicilina
Especificidad cooperación T	Péptido propio modificado por penicilina	Péptido propio modificado por penicilina	Péptido propio modificado por penicilina	Péptido propio modificado por penicilina
Cuadro clínico	Rinitis , Asma , Urticaria , diarrea , Shock anafiláctico	Anemia, Trombocitopenia	Artritis, urticaria, edemas, proteinuria, desorientación (vasculitis cerebral)	Urticaria

	Inflamación Tipo-I	Inflamación Tipo-II	Inflamación Tipo-III	Inflamación Tipo-IV
Respuesta a antígenos no replicativos (Hipersensibilidad)	SÍ (alergenos, IgE)	SÍ (fármacos)	SÍ (Fármacos, antisueños de caballo)	SÍ (dermatitis de contacto, DTH)
Respuesta a antígenos presentes en microorganismos	Algunos helmintos	No	SÍ (depósito de inmunocomplejos en vasos, virus de la hepatitis B, estreptolisina)	SÍ (PPD, tuberculina)
Respuesta frente a antígenos propios despertada por respuesta a microorganismos REACCIÓN CRUZADA	NO	SÍ (fiebre reumática , Guillén-Barre)	SÍ (DUDOSO) (Síndrome nefrótico , vasculitis , etc)	SÍ (Enf de Lyme)
Respuesta autoantígenos (autoinmunidad)	NO	SÍ (anemia, miastenia , etc)	SÍ (anticuerpos antinucleares , etc)	SÍ (EAE, diabetes)
Repercusión en analítica sangre.	IgE sérica total puede estar elevada . Eosinofilia	Aumento velocidad de sedimentación	Aumento de velocidad de sedimentación. Disminución de C3 sérica y aumento C3b sérica.	Nada relevante
Ínfiltro inflamatorio en fase efectora	Eosinófilos y linfocitos T	Neutrófilos/monocitos en función de momento de instauración	Neutrófilos/monocitos en función de momento de instauración. Normalmente monocitos.	Monocitos/macrófagos y linfocitos T.
	Prueba cutánea. ELISA/RAST	Inmunohistoquímica directa o indirecta , ELISA, Test de Coombs si anemia , Dot-Blot	Inmunohistoquímica (detección de inmunocomplejos en tejidos con anti-C3 o anti-IgG), detección de autoanticuerpos libres (no en forma de inmunocomplejos) por inmunofluorescencia indirecta, ELISA, Dot-Blot	Prueba cutánea

Procesos inflamatorios nocivos para el organismo durante una infección fruto de la propia respuesta inmune. Aunque las respuestas inflamatorias pueden conducir a la eliminación del microorganismo, la inflamación puede tener consecuencias negativas para el paciente. Vamos a ver algunos de ellos en donde se produce daño en tejidos no por la toxicidad directa del microorganismo (destrucción de células infectadas, secreción de productos tóxicos, etc.) sino por la respuesta inmune que se produce contra el microorganismo que genera cuadros inflamatorios dañinos. No se suele considerar hipersensibilidad porque no son respuestas que requieran sensibilización, sino que pueden ocurrir en **primo-infección**.

- Shock Séptico
- Shock séptico (Síndrome de respuesta inflamatoria generalizada SRIG)
- Shock tóxico. Superantígenos

En ninguno de estos procesos juega un papel el sistema del complemento.

SHOCK ANAFILÁCTICO. La anafilaxia es una reacción alérgica grave de instauración rápida y potencialmente mortal (D). Desde el punto de vista clínico, se trata de un síndrome complejo, desencadenado por mecanismos inmunitarios, con aparición de síntomas y signos sugestivos de una liberación generalizada de mediadores de mastocitos y basófilos, tanto en la piel (eritema, prurito generalizado, urticaria, angioedema) como en otros órganos (gastrointestinal, respiratorio o cardiovascular) medida por la **unión de IgE a alérgenos en la membrana de mastocitos**. Para algunos autores resulta discutible el diagnóstico de anafilaxia en pacientes con urticaria y síntomas de afectación de otros órganos si no se asocia hipotensión ni obstrucción de la vía aérea (alta o baja). La afectación cutánea es la más frecuente y orientativa para el diagnóstico, pero puede estar ausente hasta en un 20% de los casos. En los niños, la afectación cardiovascular es muy tardía por ser dependiente de la hipoxia cerebral, por lo que suele ser más frecuente la afectación cutánea, con síntomas respiratorios o digestivos asociados.

http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_556_galaxia_2016_SEAIC_compl.pdf

Las causas más frecuentes de anafilaxia son alimentos, fármacos y picaduras de himenópteros, Dx: Debe sospecharse una anafilaxia cuando aparece de manera aguda (en minutos o pocas horas) tras la exposición a un alérgeno) un síndrome rápidamente progresivo que afecta a la piel o las mucosas, o a ambas, y que se acompaña de compromiso respiratorio o circulatorio Cuando existe afectación cardiovascular con hipotensión se habla de choque (shock) anafiláctico. La prueba de laboratorio para apoyar el diagnóstico clínico de anafilaxia es la determinación de las concentraciones plasmáticas de histamina y de triptasa total. Los valores de histamina en sangre alcanzan un pico a los 5-10 minutos del comienzo de los síntomas de anafilaxia y disminuyen a los 60 minutos como consecuencia de su rápido metabolismo por las enzimas N-metiltransferasa y diaminoxidasa, lo que hace prácticamente imposible su utilización en la práctica clínica habitual

Gracias por vuestra atención

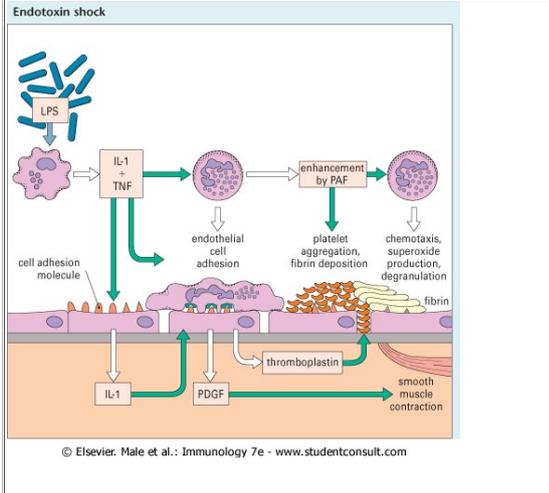
when the immune system sends the body into anaphylaxis over a peanut antigen



We did it basophil! We saved the body.

SHOCK SÉPTICO. Síndrome de respuesta inflamatoria generalizada (Shock séptico si por microorganismos). Los animales generan respuestas locales y generalizadas a los microbios que penetran las barreras epiteliales e invaden los tejidos subyacentes o distantes. Los signos cardinales de la respuesta generalizada son **fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia, taquipnea y taquicardia, y han sido llamados síndrome de respuesta inflamatoria generalizada (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)**. Puede tener causas infecciosas o no infecciosas. Si se sospecha o corrobora la presencia de infección, se dice que la persona con SIRS tiene **septicemia**. Si la septicemia se acompaña de **disfunción de órganos distantes al sitio de la infección**, la persona tiene **septicemia grave** que puede acompañarse de hipotensión o manifestaciones de deficiencia circulatoria. Cuando es imposible corregir la **hipotensión** por la administración de soluciones, la entidad recibe el nombre de **choque (Shock) séptico**. La septicemia grave puede ser una reacción a cualquier tipo de microorganismos. Las bacterias grampositivas o gramnegativas representan aproximadamente 70% de los microorganismos aislados; el resto corresponde a hongos o a poblaciones mixtas de microorganismo

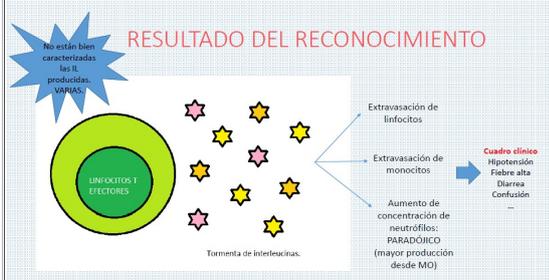
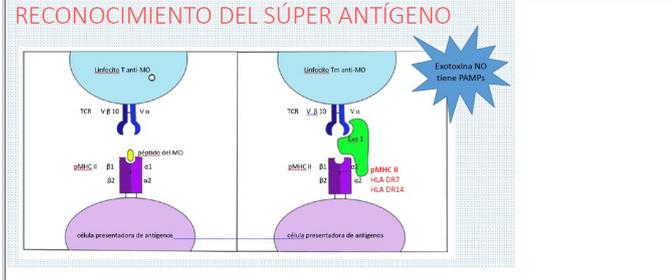
Cuadro de shock péptico. [Video LPS](#).
 Recuerdo de presencia LPS en bacterias **GRAM-negativas**
 Síndrome inflamatorio sistémico. Un efecto de esta inflamación muy grave es la coagulación intravascular diseminada, que ocurre en procesos sépticos.
 La producción **excesiva de TNF** puede provocar shock séptico al alcanzarse altas concentraciones en suero. También la inhibición de la interacción de TNF con su receptor es beneficiosa en numerosos cuadros inflamatorios
 La **trombosis intravascular**, signo característico de la respuesta inflamatoria local, permite contener a los microorganismos invasores y evitar que la infección e inflamación se propaguen a otros tejidos. Sin embargo cuando no es local, sino que ocurre en muchos vasos sanguíneos (diseminada) supone un enorme problema. El depósito intravascular de fibrina, trombosis y **coagulación intravascular diseminada** son características importantes de la **respuesta generalizada**. La **IL-6** y otros mediadores (IL-1 y TNF) estimulan la coagulación intravascular induciendo inicialmente la **expresión del factor histico por los monocitos sanguíneos**, una proteína que dispara la cascada de la coagulación. Cuando estas células expresan el factor histico, **éste se une al factor VIIa para formar un complejo activo que puede convertir los factores IX y X en sus formas enzimáticamente activas**. El resultado es la activación de las vías de la coagulación, tanto intrínseca como extrínseca, lo cual culmina en **formación de fibrina**. Por consiguiente, puede haber una notable propensión al depósito de fibrina intravascular, trombosis y hemorragia (por consumo excesivo de fibrina y falta de disponibilidad en nuevas lesiones endoteliales. Esta propensión ha sido más evidente en pacientes con **infecciones endoteliales intravasculares como meningococemia**.



Superantígenos. SHOCK TÓXICO.
 Caso clínico: Una enfermera de 44 años de edad muere tres días después de herirse accidentalmente la mano con una silla de ruedas. La causa de la muerte fue una fasciitis necrotizante fulminante seguida de un síndrome de shock. La biopsia del tejido infectado demostró la existencia de abundantes leucocitos y bacterias GRAM positivas. Se aisló la proteína Exotoxina A (SpeA).

Este antígeno es un **superantígeno** que no requiere el procesamiento a péptidos para poder ser reconocido por linfocitos T que establecen enlaces no covalentes con aminoácidos presentes en el dominio Vbeta (codificados en el segmento genético Vbeta). Ello provoca la activación de 1 de cada 5 linfocitos T con la consiguiente producción de una enorme cantidad de citocinas inflamatorias que conduce a u shock tóxico.

Los linfocitos T responsables de la tormenta de interleucinas no reconocen complejos pMHC-I o pMHC-II en donde el péptido sea del microorganismo. En realidad no son linfocitos T anti-microorganismo. Un alto porcentaje de linfocitos T (puede llegar al 10%) se activan por ciertos superantígenos, sobre todo exotoxinas.



3. SHOCK TÓXICO



Es una imagen de un TAD en el que se proponía que el superantígeno activaba a los linfocitos T que expresaran el segmento Vbeta-10 en el dominio variable de la cadena beta

	Células que producen citocinas	Interleucina más relevante	Molécula presente en microorganismo. Agente infeccioso
SHOCK ANAFILÁCTICO	Mastocitos secretando Histamina (no citoquinas)	NO hay ninguna relevante. Es la Histamina que NO es una citoquina	No se reconocen componentes de microorganismos
SHOCK SÉPTICO	Macrófagos	TNF-alfa. También participarán otras	LPS (lipopolisacárido de GRAM negativas)
SHOCK TÓXICO	Linfocitos T	No bien caracterizadas. Probablemente varias	Superantígenos. Pueden ser exotoxinas de GRAM-positivas
Síndrome Respuesta inflamatoria	Pueden intervenir varias células	No bien caracterizado. A veces tormenta de citocinas	Puede que no haya agente infeccioso. Poco evidente

	HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV	HIPERSENSIBILIDAD TIPO III	SHOCK TÓXICO
Primer contacto con el antígeno	No FASE EFECTORA	No FASE EFECTORA	¿? Ya hay linfocitos Tm formados ante una infección previa. De esos Tm se activarán aquellos que contengan el segmento Vbeta10.
Especificidad antigénica de los linfocitos T	Linfocitos T CD4+: anti Ext1 modificada por níquel Linfocitos T CD8+: anti Cyt11 modificada por níquel Ambos péptidos enclavados en el complejo PMHC deben contener el aminoácido al cual se le une el níquel.	Linfocitos B: anti-penicilina (no se ve afectada por la secuencia de proteína a la que se ha unido la penicilina de forma covalente). Linfocito T: anti-péptidos propios modificados por la penicilina.	NO es anti-exotoxina. Solo es necesario que el linfocito T contenga el segmento Vbeta10, el cual se tiene que poner en contacto con algún agente infeccioso para que se produzcan Tm.
Linfocitos causantes de la inflamación, ¿órgenes o memoria?	T memoria efectores en piel	Células plasmáticas secretoras de Ac, de vida media larga principalmente (procedentes de B memoria, principalmente) Estos linfocitos generan Ac anti-penicilina, la cual se encuentra unida a proteínas del suero.	T memoria
Sinapsis de los linfocitos T responsables de la inflamación	Sinapsis efectora	- Los linfocitos B no hacen sinapsis inductora ni efectora	Sinapsis efectora Los linfocitos T NO reconocen los súper-antígenos procesados, sino unidos de manera íntegra a una molécula MHC II.
Células del sistema inmune responsables de las manifestaciones clínicas	Linfocitos TH1 efectores-memoria y Tme provenientes de CTL.	Ac de isotopo IgG Generar células plasmáticas suficientes para lograr una concentración de Ac capaces de estar en equivalencia con antígeno y formar inmunocomplejos de gran tamaño que precipiten. Activación de complemento en vasos en los que han precipitado inmunocomplejos	Linfocitos T. Producen tormenta de citoquinas que induce la extravasación de linfocitos y monocitos, y el paradójico aumento de neutrófilos. Esto puede causar un cuadro muy grave de fiebre, hipotensión...
Intervienen los Ac en la respuesta inflamatoria	NO No se generan linfocitos B, y por tanto no hay células plasmáticas secretoras de Ac	SÍ Los Ac se unen al antígeno (penicilina +proteínas del suero) formando INMUNOCOMPLEJOS, los cuales al precipitar forman la clínica típica de esta hipersensibilidad.	NO

Caso clínico 3



Diferencias entre el shock tóxico, anafiláctico y séptico

	CÉLULAS QUE PRODUCEN CITOCINAS	INTERLEUCINA MÁS RELEVANTE	AGENTE INFECCIOSO
SHOCK ANAFILÁCTICO	MASTOCITOS (HISTAMINA)	NO HAY NINGUNA RELEVANTE ES LA HISTAMINA (CITOQUINA)	NO SE RECONOCEN COMPONENTES DE MICROORGANISMOS
SHOCK SÉPTICO	MACRÓFAGOS	TNF-α	LPS
SHOCK TÓXICO	LINFOCITOS T	VARIAS	SUPERANTÍGENOS
SÍNDROME RESPUESTA INFLAMATORIA	VARIAS CÉLULAS	NO BIEN CARACTERIZADO A VECES TORMENTA DE CITOCINAS	PUEDA QUE NO HAYA AGENTE INFECCIOSO

El COVID-19 grave se caracteriza por un cuadro de elevada concentración de citoquinas proinflamatorias y un fallo multiorgánico. Aparentemente es la respuesta inflamatoria la que causa el daño, no la destrucción de células por el virus citopático