

ATOPIA Y AUTOINMUNIDAD: DISQUISICIONES CLÍNICAS**Atopy and autoimmunity: clinical disquisitions**Jorge Alberto Fernández Vásquez^{1,2} <https://orcid.org/0000-0003-1651-8376>**RESUMEN**

Atopia y autoinmunidad son disfunciones diferenciadas con enfermedades distintas en diferentes sistemas, afectando en forma ascendente la población moderna. Son respuestas inmunitarias efectoras que se inducen, modulan, y controlan, mediante mecanismos que producen inflamación mediada por el linaje linfocitario y citoquinas Th1 en un polo, e inmunocitos y mediadores Th2 en el otro polo. Se describen diversos agentes causales, transmisibles o no, siendo crucial el condicionamiento genético y el juego epigenético con un complejo involucramiento de factores medioambientales y psicosociales. **Objetivo:** contextualizar clínicamente aspectos relevantes de la atopia y autoinmunidad, con una actualización de los aspectos básicos y generales de su inmunopatología. **Material y métodos:** revisión narrativa basada en una búsqueda no sistemática en bases de datos científicas como Scielo, PubMed/Medline, el buscador Google Scholar y otras fuentes académicas complementarias, durante el último año enero 2023 a enero 2024. **Conclusión:** la coexistencia clínica de atopia y autoinmunidad se ha descrito para enfermedades inmunopatológicas frecuentes, pero el espectro es mucho más amplio con la presentación de otras entidades que se irán describiendo conforme se conozca más sobre las variaciones de la respuesta inmune.

Palabras clave. Atopia, autoinmunidad, respuesta inmune, tolerancia inmunológica.

ABSTRACT

Atopy and autoimmunity are differentiated dysfunctions affecting different organic systems which present their self in peculiar forms in distinct diseases; they are increasingly affecting the actual human population and are effector immune responses that are induced, modulated, and controlled by mechanisms that produce inflammation mediated by lymphocytes and Th1 cytokines at one pole, and immunocytes and Th2 mediators on the other hand. The causal agents describe here could be transmissible or not transmissible, the genetic conditioning and epigenetic play are crucial with a complex involvement of environmental and psychosocial factors. **Objective:** underline relevant clinical aspects of these immune dysfunctions updating basic and general aspects of their immunopathology. **Material and methods.** Narrative review based on a free search of literature published in SciELO, PubMed, Google Scholar and other sources, during the period of January 2023 to January 2024. **Conclusion.** The clinical coexistence of atopy and autoimmunity has been described for common immunopathological diseases, but the spectrum is much broader with the presentation of other entities that will be described in the future as more is known about the variations of the immune response.

Keywords. Atopy, autoimmunity, immune response, immune tolerance.

INTRODUCCIÓN

La fenomenología clínica asociada de atopia (AT) y autoinmunidad (AI) en la población general está en ascenso. Este fuerte aumento ha alcanzando proporciones epidémicas y afectado ahora a cientos de millones de personas en todo el mundo. Esta asociación de doble disfunción inmunitaria se describe más en los países industrializados, pero también su prevalencia sigue aumentando en los países en desarrollo, en paralelo con la urbanización, la industrialización y el deterioro ambiental.

¹Centro de Salud Integral Zoé; Tegucigalpa, Honduras.

²Instituto de Enfermedades Infecciosas y Parasitología Antonio Vidal; Tegucigalpa, Honduras.

Correspondencia: joralferv@gmail.com

Fecha recibido: 19/02/2024

Fecha aceptado: 30/09/2024

Lo vemos en el día a día de la consulta, por ejemplo, los casos de urticaria crónica con tiroiditis autoinmune o los de lupus con rinitis o asma. Y la gran mayoría son mujeres, que se conoce son más propensas a los padecimientos autoinmunes. Una complejidad inmunológica en una danza de mecanismos de arquitectura, operación y regulación de la Respuesta Inmune (RI), que al final combina la intervención de todos los mecanismos inmunopatológicos que generan respuestas de hipersensibilidad inmediata, mediata y tardía.

Ello nos obliga a reflexionar sobre las diversas expresiones de la RI, que, aunque manifieste la predominancia de uno de los tipos categorizados en la clasificación modificada de Gell & Coombs ⁽¹⁾, al final se observa en todo el contexto de respuesta innata y adaptativa, humoral y celular, inmediata y retardada, activa o pasiva. Es decir, las categorizaciones encasilladas de la RI, muy útiles en la interpretación clínica - inmunopatológica, no deben limitarnos a razonar en una dirección, tal vez heurística, de un solo tipo de respuesta integral.

Cuando pensamos en alergia, inmediatamente nos trasladamos a las reacciones de tipo I de hipersensibilidad inmediata, mediadas por IgE, interleuquinas y células Th2; y, cuando tenemos enfrente casos de autoinmunidad, los asociamos más con complejos antígeno - anticuerpo circulantes, fijados a células o depositados en tejidos y respuesta innata y adaptativa que conllevan inflamación Th1. Ambas respuestas con fases celulares retardadas, crónicas, responsables de los brotes recurrentes sobre una base inflamatoria enraizada, continúa, a veces no perceptible en la exploración clínica. Pero, ¿qué ocurre cuando encontramos autoanticuerpos contra IgE o su receptor clonotípico, en casos de urticaria; o, los fenómenos poco conocidos de respuesta celular tardía en alergias como dermatitis atópica o asma bronquial?, todas ellas, condiciones en las que complejos inmunitarios antígeno-anticuerpo-inmunocito, circulantes o en tejido, se confunden con respuestas combinadas de hipersensibilidad inmediata y retardada ⁽²⁾.

La causa de los trastornos autoinmunitarios es desconocida, y, aunque en los atópicos tenemos un poco más de claridad etiopatogénica, en ambas disfunciones su origen es multifactorial, con un complejo involucramiento de factores genéticos, medioambientales y psicosociales.

La vía final común es la inflamación, que ahora entendemos mejor -más allá de la clínica- con el desciframiento cada vez mayor de los complejos mecanismos moleculares de la RI y su interacción con otros sistemas ⁽³⁾.

Algunos constituyentes de riesgo prominente para estas disfunciones se han ubicado principalmente en infecciones, exposiciones a tóxicos, radiaciones, fármacos, vacunas, traumas, dieta, inactividad física, microbiota, estrés, malignidad neoplásica; los que, aunados a la desigualdad e inequidad en salud y la injusticia social y ambiental, conforman la realidad de un planeta irracionalmente atosigado, que resulta más ominosa en el tercer mundo ⁽⁴⁾.

Con el propósito de poner en contexto clínico aspectos relevantes de tales disfunciones inmunitarias, se presenta esta puesta al día de aspectos básicos y generales de la regulación de la respuesta inmune, el reconocimiento antigénico, la generación de autoreactividad, autoalergia y tolerancia, complementando con la presentación de datos clínicos de una serie de casos de consulta ambulatoria con enfermedades coexistentes de ambas disfunciones inmunológicas. Queda en el ambiente un aire enrarecido de duda y discusión controversial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este escrito es producto de una revisión narrativa basada en una exploración libre de bibliografía identificada por búsqueda en Scielo, PubMed, Google Scholar y otras fuentes académicas complementarias, durante el último año enero 2023 a enero 2024. Los artículos seleccionados sin un límite de tiempo, con los siguientes términos clave: *atopia*, *autoinmunidad*, *respuesta inmune*, *tolerancia inmune*, se restringieron a los tópicos de interés en los idiomas inglés y español. La lista final de los artículos incluidos se obtuvo con base en la relevancia de los temas abordados en la revisión. Asimismo, se ha incluido el resumen de una serie de casos clínicos que ejemplifica la presentación clínica y el abordaje diagnóstico de la doble disfunción inmune.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Etiopatogenia. Las causas de las alergias han sido mejor delimitadas que las de AI, pero, en general, seguimos sumergidos en nebulosas de misterio sobre cómo opera el sistema inmunológico (SI) en su modulado equilibrio de respuestas de mantenimiento y reparación de la homeostasis corporal.

Se ha planteado diversidad de agentes causales, transmisibles o no entendiendo que la multifactorialidad es lo frecuente, para explicar el origen de estos disturbios inmunitarios de daño. La diátesis para atopia y autoinmunidad es, quizás, el factor más determinante para desarrollar ambos tipos de enfermedades, ya sean individuales o en coexistencia⁽⁵⁾.

El ambiente corporal interno con mecanismos reguladores de homeostasis, alostasis, y el externo (exposoma), afectan tanto al sistema inmunológico innato como al adaptativo, como noxas que causan inflamación con efectos sistémicos. Por ejemplo, la inflamación crónica de bajo grado que ocurre en procesos como la disfunción del síndrome metabólico global (arterioesclerosis, diabetes, gota, obesidad, dislipidemia, hipertensión, esteatosis), el envejecimiento o el estrés continuado, es producto de condicionamientos genéticos y factores internos y externos que pueden conducir a degeneración o malignidad celular, autoinmunidad y/o atopia⁽⁶⁾.

Las infecciones han estado en la primera línea de discusión como causas posibles de autoinmunidad. La covid-19 vino a reforzar tal conceptualización con la aparición de fenómenos autoinmunes provocados por el SARS-CoV-2 (y la vacuna)⁽⁷⁾, durante la recién ocurrida pandemia, que en las formas más complicadas de enfermedad ha demostrado que su interacción con la respuesta inmune desencadena un verdadero caos en la generación de anticuerpos, células y otros factores solubles de la respuesta (FSRI), aparición de la tormenta de citoquinas, síndrome inflamatorio sistémico severo, trombosis, autoinmunidad, daño tisular en órganos y consecuencias clínicas tardías de covid-19 prolongado. Sin embargo, no se han demostrado autoanticuerpos generados por el coronavirus responsable⁽⁸⁾.

En verdad que el SI ha evolucionado bajo presión selectiva y continuada de agentes infecciosos, los que a su vez desarrollan varias estrategias para evitar el ataque del SI del huésped. Así, pueden alterar o disminuir su antigenicidad para volverse “invisibles”, de manera que deprimen o desregulan la RI del huésped. Pueden inducir un estado de falta de respuesta (anergia), por diferentes medios, incluida la interacción supresora o estimuladora patogénica contra los inmunocitos. Otra estrategia intrigante que utilizan es imitar los autoantígenos del huésped (mimetismo molecular), aprovechando la autotolerancia;

con ello, el reconocimiento inmunitario dual del microorganismo y del huésped, da lugar a reacciones de autoinmunidad mediada por células, anticuerpos y otros FSRI^(9,10).

Por otra parte, las hormonas femeninas se ven involucradas en el riesgo de las enfermedades autoinmunes. Los estrógenos son hormonas que se consideran inmunoestimulantes, mientras que la progesterona y los andrógenos poseen efectos inmunomoduladores. La melatonina regula el ritmo circadiano, es antiinflamatoria, inmunomoduladora y antioxidante; niveles alterados de esta neurohormona incrementa el riesgo de cáncer, autoinmunidad y otros trastornos hormonales y metabólicos, por predominio de manifestaciones inflamatorias mal controladas. Posee efectos pleiotrópicos en el SI, que van desde estimulantes en condiciones basales o de inmunosupresión, y antiinflamatorios en presencia de respuestas inmunes exacerbadas. Los pacientes con artritis reumatoidea deben evitar el consumo de fármacos que contengan esta molécula pues agrava las manifestaciones clínicas⁽¹¹⁾.

En el envejecimiento ocurre inmunosenescencia, principalmente por involución tímica, estimulación antigénica crónica y fisiología celular debilitada, es la senescencia replicativa de evidente papel pleiotrópico en el SI que traduce inflamación de bajo grado, la ocurrencia de enfermedades inmunitarias, degenerativas y cáncer. En conjunto, a este tipo de senescencia se la conoce como senescencia prematura inducida por estrés, cuyos estresores más estudiados son: el estrés oxidativo, exposición a radiación UV o gamma, hiperoxia (radicales libres de O₂), deterioro de la autofagia, disfunción mitocondrial, inhibición del proteosoma, entre otros^(12,13).

Las alteraciones en la alimentación, que provocan cambios en el estado de la microbiota intestinal, se asocian a enfermedades autoinmunes y trastornos inflamatorios. Las dietas con predominio de ácidos grasos saturados y aditivos químicos promueven la respuesta Th1 y Th17 y activan el inflammasoma, lo que puede inducir lesiones tisulares (síndrome del intestino permeable), que se pueden prevenir por la ingestión de ácidos grasos no saturados y fibra, en asociación a una microbiota que promueva una expresión antigénica adecuada y una homeostasis tisular⁽⁴⁾.

El ambiente contaminado con partículas (orgánicas e inorgánicas) tóxicas ha venido a modificar la respuesta epigenética con resultados dañinos en toda la economía corporal, pero muy particularmente en el meta-sistema Psico-Neuro-Endocrino-Inmunológico (PNEI), piel y tractos respiratorio y digestivo⁽¹³⁾.

Entre otras posibles causas, se ha descrito que el estrés puede desencadenar respuestas inflamatorias crónicas que causen daño tisular y enfermedades autoinmunes. La PNEI relaciona el rol de la psiquis y los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario en estos fenómenos. Debido a que hoy día casi toda la población está sometida de manera prolongada a situaciones estresantes lo que provoca agotamiento y desequilibrio del sistema PNEI, se considera que la pandemia actual de estrés, está produciendo con una mayor incidencia procesos inflamatorios de bajo grado con expresiones autoinmunes y alérgicas. El microbioma intestinal ve reducido el número de bacterias simbióticas que producen moléculas antiinflamatorias como butirato y acetato-, por la inflamación, dejando productos tisulares y bacterianos que pasan directamente a la circulación sistémica, provocando posiblemente la inflamación general de bajo grado incluyendo neuroinflamación. Un extenso rango de trastornos, incluyendo la esquizofrenia, han sido implicados en la presunta relación entre los síntomas neuropsiquiátricos y respuestas inflamatorias aberrantes ^(13,14).

Autoregulación inmunológica

La relación entre la tolerancia y la RI efectora es activa y, en la práctica, se conceptualiza en el término “dicotomía del sistema inmunitario”: un perfil definido por el linaje linfocitario y la secreción de citoquinas Th1 (IL-2, IL-12, TNF α y γ e interferón γ) en un polo, y Th2 (IL-4, 5, 6, 9, 10 y 13) en el otro polo. En el primer caso, la respuesta celular adecuada estimula la activación macrofágica que destruye al complejo antigénico, especialmente contra microorganismos intracelulares, pero también está implicada en linfoxicidad y activación de células asesinas naturales (NK). En el segundo en cambio, la respuesta celular es menos evidente y la inmunidad humoral está exacerbada con un alto nivel de anticuerpos IgE, eosinófilos y basófilos/mastocitos (respuesta de hipersensibilidad inmediata), involucrados en procesos alérgicos y respuesta a infecciones helmínticas.

Los factores y mecanismos que determinan la diferenciación hacia una respuesta Th1 ó Th2 no se han esclarecido totalmente ^(4,15). Para mantener la integridad del organismo y autorregularse, el SI adapta sus estrategias de reconocimiento molecular y celular (antígeno – receptor – correceptor - gen regulador - célula), en un contexto dinámico, las cuales son moduladas por la naturaleza del estímulo antigénico,

los componentes propios de respuesta y el microentorno en que interactúan, llevando a una RI efectora o tolerante. Es así como tolera “lo propio” y rechaza “lo no propio” y lo “propio alterado”; sin embargo, la frontera entre ambas categorías no siempre es nítida, como en los casos de la presencia permanente de linfocitos o inmunoglobulinas autorreactivos, la tolerancia materna frente al embrión, la tolerancia a injertos, o la existencia de quimerismo (cuando genes de gemelos nonatos se “mezclan”, y se asimilan por el bebé que sí nació, tendrá entonces, algunos órganos con un tipo de ADN y otros con los que absorbió del hermano que no fue viable) ⁽¹⁶⁾.

En general, se acepta que un bajo nivel de autoinmunidad reguladora (fisiológica) puede ser beneficiosa como un mecanismo de homeostasis del SI y la inducción de apoptosis en células envejecidas, una función normal y regulable del equilibrio inmunitario que puede alterarse por causas diversas. La regulación de la tolerancia a los factores externos del ambiente no se ha estudiado exhaustivamente, donde no todo son “exoantígenos”; desde la embriogénesis debe de existir una armónica aceptación a elementos vitales como aire, agua, electrolitos y nutrientes, sin que actúen como elementos extraños, así como una modulación de entendimientos con lo que ha sido evolutivamente la compañía de microorganismos en simbiosis ⁽¹⁷⁾.

Y qué decir de la modulación de mente y espíritu respecto a la generación continuada de “alostasis inmunológica” ⁽¹⁸⁾ por estrés psíquico con daño tisular. También se sabe que varios mecanismos intervienen en la tolerancia materno-fetal, los cuales inician desde la concepción y continúan hasta el nacimiento. Algunos antígenos exógenos y endógenos maternos se expresan ante un sistema inmunitario en formación, siendo la placenta una interfaz que modula funcional y anatómicamente al feto de las respuestas inmunes y células maternas de daño y, viceversa, de los antígenos o células fetales a la madre ⁽¹⁹⁾.

En la clínica presenciamos rasgos autoinmunes con pruebas serológicas positivas para factores reumatoides o anticuerpos antinucleares, a títulos bajos, en personas sin presencia evidente de manifestaciones clínicas inmunopatológicas, por ejemplo, en viejos (senescencia), o, por la presencia de enfermedades crónicas transmisibles o no. Los inmunocitos autorreactivos son los responsables primarios de la intolerancia, que se activan por ligandos endógenos, asociados a receptores de reconocimiento y moléculas coestimuladoras, para inducir tolerancia o autoagresión.

La producción de citoquinas proinflamatorias, autoanticuerpos y otras moléculas activadoras, también son parte del proceso autoinmune, aunque se reconoce que hay involucramiento de otras fases de la RI -aún desconocidas, envolviendo en el misterio a estas patologías. La autorreactividad se puede adquirir durante ocurre la respuesta inmune como consecuencia de hipermutación somática de genes que codifican la región variable de inmunoglobulinas o similares, en los centros germinales de los tejidos linfáticos ⁽²⁰⁾.

Aunque la autorreactividad es un estado fisiológico en células periféricas activadas, normales, puede contribuir sustancialmente a la expansión clonal y amplificación de diferentes funciones inmunes, proveyendo las mismas señales que otros inmunocitos cooperadores ⁽²¹⁾. Para realizar una función efectora, la primera fase de la RI es la de reconocimiento antigénico. Las teorías del reconocimiento inmunológico han evolucionado desde la inicial de la selección clonal con delección, supresión o anergia (ignorancia) clonal, refinándose con el descubrimiento de restricción del complejo genético mayor de histocompatibilidad (MHC), la red idiotipos - antiidiotipos, los patrones moleculares antigénicos, señales de peligro como segunda señal, el concepto de autopoyesis multicelular de reproducción y mantenimiento del SI, y, más recientemente, por la “hipótesis de la continuidad”, la cual propone un nuevo criterio de inmunogenicidad, «que no se basa en el origen exógeno del antígeno, sino en la expresión de patrones moleculares inusuales, fuertemente modificados en condiciones que determinan la transición de las reacciones inmunitarias normales continuas a un nivel superior de reactividad que conduce a una respuesta inmunológica; es decir, los mecanismos desencadenantes de la activación se entienden como una ruptura de la continuidad» ^(22,23).

El concepto de tolerancia inmunitaria (TI), tal como la conocemos ahora, fue planteado por M. Burnet y P. Medawar (1949), y ha ido evolucionando conforme se disecciona mejor la respuesta multiorgánica de autotolerancia ante la exposición antigénica de lo propio, y el montaje de respuesta a lo extraño o lo propio alterado, desde principios del siglo XX, ya P. Erlich había propuesto el concepto de *horror autotoxicus*; más tarde, ajustó su teoría para reconocer la posibilidad de ataques de tejido autoinmune, pero creía que ciertos mecanismos de protección innatos evitarían que la respuesta autoinmune se volviera patológica. Burnet descubrió que existía una tolerancia inmunológica adquirida y que cualquier antígeno que ingresa al organismo durante la vida embrionaria, puede ser tolerado

indefinidamente. Medawar y su equipo apoyaron este argumento mediante sus experimentos de tolerancia a trasplante alogénico, un concepto muy innovador que vinculó la ciencia inmunogenética básica con la clínica, en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, cáncer, alergias e inmunodeficiencias ⁽²⁴⁾.

Los avances en el conocimiento de los mecanismos que generan la TI, tanto central como periférica, han evolucionando a la comprensión del papel esencial de las diferentes células inmunitarias: linfocitos B y T autorreactivos, inductores o procesadores de tolerancia o respuesta, células dendríticas y macrófagos tolerogénicos, otras células de la RI, y en particular, los linfocitos T reguladores (Tregs) antígeno específicos, que funcionan para prevenir, regular o limitar las respuestas inmunitarias autoagresivas.

Las células Tregs están al centro de los mecanismos patogénicos implicados en la combinación de atopia, autoinmunidad y enfermedades inflamatorias. Generadas en el timo y en la periferia, se dirigen a muchos subconjuntos de células inmunitarias y tejidos diferentes para suprimir la inflamación excesiva y apoyan la reparación y la homeostasis de los tejidos: existe un delicado equilibrio entre la estabilidad de las células Tregs y la plasticidad que se requiere para ajustar esos propósitos reguladores a respuestas inmunitarias particulares.

De igual forma, se ha continuado el avance en el conocimiento de la variabilidad de las inmunoglobulinas, receptores idiotípicos y clonotípicos, correceptores, patrones de reconocimiento, moléculas de adhesión, FSRI (citoquinas, complemento, factores de coagulación, etc.), que siguen aportando más elementos en la disección de la regulación inmunitaria, esclareciendo poco a poco la nebulosa críptica de disfunciones inmunitarias de proliferación o supresión clonal genéticamente condicionadas ⁽²⁵⁾.

Los conocimientos actuales nos dicen que la comprensión de los mecanismos básicos de TI es esencial en su aplicación para la inducción de tolerancia clínica; por ejemplo, en las alergias a antígenos conocidos como ácaros de polvo o mohos, cuando se induce tolerancia a través de hiposensibilización con extractos antigénicos homólogos (vacuna antialérgica), se desarrollan vías tolerogénicas y se suprime la atopia patológica, lo que conduce a modificar el curso natural de la enfermedad. Pero, la situación es mucho más compleja cuando hablamos de los mecanismos de rechazo a injerto o de terapia biológica antitumoral, inflamación crónica, infecciones, esclerosis orgánica (degeneración tisular), cáncer o senescencia ⁽²⁶⁾.

La encrucijada inmunológica.

La atopia y la autoinmunidad resultan ambas de “hipersensibilidades” dirigidas a antígenos inherentemente inocuos, en las que la RI adaptativa dirige la respuesta inmunopatológica y la RI innata la sostiene, provocando daño celular y tisular. La transición de inflamación alérgica crónica, por exposición a alérgenos exógenos o aún en su ausencia, puede activar la respuesta inflamatoria Th1; la liberación de autoantígenos puede causar autosensibilización, inflamación alérgica a través de mecanismos dependientes de IgE y/o activación de células Th1, que pueden conducir a daño tisular ya independiente de IgE y perturbación de la integridad epitelial. En consecuencia, se podría aumentar la penetración de alérgenos exógenos y la inflamación facilitando la transición de patógenos a través de las barreras epiteliales y promoviendo infecciones ⁽²⁷⁾.

El papel de la IgE en la enfermedad autoinmune también se ha hecho evidente, es el caso del complejo dermatitis / eccema, la urticaria vasculítica, la esofagitis eosinofílica o el asma bronquial, ocasionando respuestas autoinmunes secundarias contra un nuevo antígeno, principalmente a través de la activación del FcεRI sobre mastocitos y basófilos ⁽²⁸⁾. Los autoanticuerpos IgE participan en las respuestas inmunitarias dañinas autoinfligidas que caracterizan a la autoinmunidad con liberación de autoantígenos, que provocan activación y respuesta inflamatoria Th1 ⁽²⁹⁾.

La urticaria crónica espontánea se cataloga como una enfermedad cutánea caracterizada por reacciones de hipersensibilidad tipo I y IIb. La autoinmunidad tipo I ocurre por el entrecruzamiento del antígeno con autoanticuerpos IgE (anti-Tiroglobulina, anti-Tiroperoxidasa, anti-IL 24), que conlleva la activación de mastocitos y basófilos (UCE autoalérgica). En la reacción autoinmune tipo IIb, los autoanticuerpos IgG o IgM se ligan a IgE o al FcεRI activando la degranulación celular (UCE autoinmune) ⁽³⁰⁾.

Los mastocitos actuando como células innatas y adaptativas, son cruciales en la activación y respuesta. Aparte de urticaria, algunos ejemplos de asociación de mastocitos y enfermedades autoinmunes son: esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, diabetes tipo 1, penfigoide buloso y vasculitis experimental ⁽³¹⁾. Su activación puede ocurrir por (1) activación del receptor por estimulación directa en la membrana, (2) regulación positiva de algunos receptores, y (3) desregulación intracelular en la señalización y sobreexpresión de tirosinkinasa esplénica o reducida

actividad inhibitoria en vías relacionadas a dominios de la homología 2 Src conteniendo inositolfosfatasa ⁽³²⁻³⁴⁾.

Como todo proceso funcional, la RI está condicionada por rasgos genéticos particulares y el continuo y variable microambiente de exposición a antígenos internos y externos, así como a la coordinación regulatoria neuroendocrina. Pero, ¿en qué momento ocurren la disfunción celular inmunitaria y/o de los epitelios de barrera? Se ha demostrado una barrera epitelial defectuosa en condiciones alérgicas y autoinmunes como asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica, rinosinusitis crónica, esofagitis eosinofílica, enfermedad celíaca y enfermedad inflamatoria intestinal. Además, la permeabilidad del epitelio intestinal está implicada en condiciones metabólicas y autoinmunes sistémicas tales como diabetes, obesidad, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante y hepatitis autoinmune.

Asimismo, se sospechan respuestas inflamatorias a distancia debidas a un “intestino permeable” y cambios en el microbioma en fibromialgia, osteoartritis, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión crónica y trastornos del espectro autista. La “permeabilidad de epitelios de barrera” se puede desencadenar por toxinas del ambiente al romper las uniones intercelulares y dar paso a la colonización de gérmenes patógenos oportunistas y a disbiosis microbiana, tal el caso de la ingesta de alimentos con aditivos químicos tóxicos. La RI a los patógenos promueve más los defectos de barrera, convirtiéndose en un círculo vicioso ^(35, 36).

Tal postulado se ha estudiado mucho en tracto digestivo y piel, pero en casos de rinitis y asma se arguye contra el mismo, viendo asimetrías en las funciones de la barrera respiratoria ⁽³⁷⁾. Ello nos lleva a reflexionar sobre la participación del microbioma en cuanto a la modulación o regulación de la RI, en una simbiosis homeostática con el huésped, merced a barreras epiteliales funcionales. La inmunorregulación defectuosa atribuible a la distorsión de los aportes microbianos en la vida temprana por las prácticas de higiene doméstica («hipótesis de la higiene»), se postuló como un factor de riesgo de AT y AI. Al reducir el contacto con ciertos microorganismos habría un número reducido de Tregs con respuestas excesivas Th1 y Th2, lo que conduciría a la consecuente aparición de disfunciones inmunitarias.

Esta teoría se ha demostrado insuficiente y ahora ha sido sustituida por la «teoría de los viejos amigos». Según

esta, ciertos microorganismos presentes en las microbiotas preferentemente intestinal, pero también cutánea y respiratoria (bacterias, hongos, helmintos, virus, etc.), que han coevolucionado con el ser humano (holobioma) ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾, desde hace millones de años, han realizado desde entonces funciones de instrucción del sistema inmunitario necesarias para la defensa contra microorganismos infecciosos y para la tolerancia de sustancias inocuas.

Una modesta experiencia clínica

Tratando de hacer una correlación entre enfermedades frecuentes de ambas disfunciones (alérgicas y reumatológicas / endocrinas), en nuestra experiencia clínica realizamos un estudio retrospectivo entre 2015 y 2017, en un centro hospitalario de referencias (Hospital Escuela de Tegucigalpa), con muestra de conveniencia, seleccionando un grupo de 60 pacientes con diagnósticos de AT y AI, siguiendo guías clínicas internacionales de diagnóstico y con marcadores clínicos y de laboratorio confirmando la presencia conjunta de ambas disfunciones. Se encontró que hubo una proporción mujer:varón de 9 a 1; 49 (82%) en edad entre 16 a 60 años y 38 (63%) del área urbana. De las enfermedades, 32 (53%) tenían lupus eritematoso sistémico (LES), 8 (13%) artritis reumatoidea (AR), 7 tiroiditis, 4 síndrome de Sjögren, 4 enfermedad mixta de tejido conectivo, 3 vasculitis y 2 esclerodermia.

Hubo 32 casos de rinitis (53%), 16 de asma (26%), 15 del complejo dermatitis / eccema y 13 de urticaria. La mayoría de pacientes tenían diagnósticos combinados de morbilidades alérgicas coexistentes, siendo la asociación de rinitis y urticaria la más evidente. De las pruebas de alergia (cutáneas o serológicas), 54 casos (90%) resultaron con hipersensibilidad al complejo ácaros, polvo y mohos, 30 casos (50%) mostraron positividad a uno o más alérgenos alimentarios, de los cuales cerca de la mitad de ellos (47%) tenían sensibilidad a mariscos (camarón, cangrejo), 30% al huevo y en menor proporción a piña, leche, carnes animales y tomate (12% promedio). La asociación principal correspondió a rinitis / LES con 19 casos (32%) y un promedio de 7 casos (12%) de cada una de las asociaciones de LES / asma, LES / dermatitis y LES / urticaria.

Una observación particular fue la presencia de rinitis, urticaria espontánea crónica e hipotiroidismo, en muchos subclínico, en mujeres de mediana edad, con algunos rasgos asociados de síndrome metabólico, similares datos a los recogidos en la literatura ⁽⁴¹⁾.

Conclusión

La presencia conjunta de AT / AI es un fenómeno nosológico todavía poco entendido en sus bases inmunopatológicas. Los estudios sobre la asociación de la coexistencia clínica han examinado apenas, solo un número limitado de condiciones mórbidas de ambas disfunciones, al igual que la investigación básica usualmente profundiza mecanismos inmunitarios compartimentalizados. Lo más frecuente ha sido la asociación de autoinmunidad reumatológica (LES, AR, Sjögren, etc.), endocrina (tiroiditis), digestiva (CUCI, Crohn) o neuropsicológica (estrés, fibromialgia, fatiga crónica), con alergias respiratorias (rinitis, asma) y dermatológicas (urticaria, eccema); pero el espectro es bastante más amplio, lo que deja esta dispersión misteriosa mucho más intrigante y polémica. Autorreactividad, hiperreactividad, tolerancia, supresión, plasticidad en la RI, son aspectos fundamentales de la Inmunología, que, con el advenimiento de tecnologías moleculares y las TIC de punta, serán mejor identificados y seguirán brindando aplicaciones de medicina personalizada para generar estrategias de diagnóstico y tratamiento en este tipo de enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: adapted to modern needs: an EAACI position paper. *Allergy*. 78(11):2851-2874. Doi: 10.1111/all.15889
2. Giménez-Arnau AM, Ferrer M, Peter HJ, Marcus M, Pujol RM. Urticaria crónica: estudio etiológico prospectivo e importancia del síndrome autoinmune. *Actas Dermo-Sifiliogr* [Internet]. 2004 [citado 10 febrero 2024];95(9):560-566. Disponible en : <https://www.actasdermo.org/en-urticaria-cronica-estudio-etiológico-prospectivo-artículo-13068287>
3. Persisten las preguntas: factores ambientales en las enfermedades autoinmunes. *Salud pública Méx* [Internet]. 2011 [citado 10 febrero 2024];53(4):355-62. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342011000400011&lng=es.
4. González Costa M, Padrón González AA. Factores etiopatogénicos de las enfermedades autoinmunes en el siglo XXI. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2021 [citado 10 febrero 2024];40(1):e842. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002021000100019&lng=es. Epub 01-Abr-2021.

5. Rajae A, Masquelin ME, Pohlgeers KM. Pediatric allergy: an overview. *Prim Care* [Internet]. 2021 [citado 10 febrero 2024];48(3):517-30. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095454321000324>
6. Blancas-Flores G, Almanza-Pérez JC, López-Roa RI, Alarcón-Aguilar FJ, García-Macedo R, Cruz M. La obesidad como un proceso inflamatorio. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2010 [citado 12 febrero 2024];67(2): 88-97. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462010000200002&lng=es.
7. Buschiazzi AP. Enfermedades autoinmunes y vacunación contra coronavirus COVID-19. *Autoinmunidad* [Internet]. 2021 [citado 10 febrero 2024];6(18):62-4. Disponible en: https://www.reumatologia.org.ar/recursos/revistas_online/autoinmunidad_vol6_n18_2021.pdf
8. Van Regemorter E, Zorzi G, Scohy A, Gruson D, Morelle J. Impact of the COVID-19 pandemic on temporal trends of biological indicators of autoimmunity. *J Transl Autoimmun* [Internet]. 2023 [citado 10 febrero 2024];7:100222. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2023.100222>
9. Friedman H, Rose NR, Bendinelli M. *Microorganisms and autoimmune diseases*. New York: Springer; 1996. DOI: 10.1007/978-1-4613-0347
10. Rojas M, Herrán M, Ramírez-Santana C, Leung PSC, Anaya JM, Ridgway WM, et al. Molecular mimicry and autoimmunity in the time of COVID-19. *J Autoimmun* [Internet]. 2023 [citado 10 febrero 2024];139:103070. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2023.103070>
11. Jara LJ. La interacción inmuno-neuro-endocrina en enfermedades reumáticas autoinmunes: un nuevo desafío para el reumatólogo. *Reumatol Clín*. 2011;7(2):85-7. doi: 10.1016/j.reuma.2011.02.002
12. Maciel-Barón LA, Pérez VI, Torres C, González-Puertos VY, Konigsberg M, López-Díaz guerrero NE. La senescencia celular como denominador común de enfermedades asociadas a la edad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2017 [citado 10 febrero 2024];55(4):490-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2017/im174m.pdf>
13. Restrepo-Martínez M, López-Hernández JC, Espinola-Nadurille M, Bayliss L, Medina-Rioja R, Martínez-Ángeles V, et al. Psicosis autoinmune. *Rev Alerg Méx* [Internet]. 2021 [citado 10 febrero 2024];68(4):276-90. Disponible en: <https://doi.org/10.29262/ram.v68i4.981>
14. National Academies of Sciences. Toward a common research agenda in infection-associated chronic illnesses: proceedings of a workshop [Internet]. Washington; NAP; 2024 [citado 10 febrero 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.17226/27462>.
15. Vaquero NL, Mussari C, Girard Bosch MC. Modelo natural de dicotomía TH1-TH2: la enfermedad de Hansen. *Rev Argent Dermatol* [Internet]. 2010 [citado 27 marzo 2023];91(3):8-18. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2010000300002&lng=es
16. Quirós Alpízar JL, Alpízar Miranda KE. Quimerismo genético: un nuevo paradigma para la medicina legal. *Med Leg Costa Rica* [Internet]. 2009 [citado 12 febrero 2024];26(2):73-8. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152009000200005&lng=en.
17. Shoenfeld Y, Anaya JM. Autoinmunidad y enfermedad autoinmune. El mosaico de la autoinmunidad. En: Anaya JM, Shoenfeld Y, Correa PA, García-Carrasco M, Cervera R, editores. *Autoinmunidad y enfermedad autoinmune*. [Internet]. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB); 2005. p. 183-190. [citado 4 mayo 2023]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/276409401_Autoinmunidad_y_Enfermedad_Autoinmune
18. Pilnik SD. El concepto de alostasis: un paso más allá del estrés y la homeostasis. *Rev Hosp Ital* [Internet]. 2010 [citado 10 febrero 2024];30(1):7-12. Disponible en: https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/6974_7-12-articulo-pilnik.pdf
19. Vázquez-Rodríguez S, Bouchan-Valencia P, González-Jiménez MA, Paredes-Vivas LY, Calixto-González R, Cébulo-Vázquez A. Mecanismos de tolerancia inmunológica en el embarazo. *Perinatol Reprod Hum* [Internet]. 2011 [citado 10 febrero 2024];25(1):39-45. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=31027&id2=>

20. Gras Riera J. Formación normal de autoanticuerpos y su regulación por el equilibrio inmunológico. RAMC [Internet]. 1987 [citado 10 febrero 2024];2(2):21-35. Disponible en: https://ramc.cat/wp-content/uploads/2021/07/RAMB-1987_Vol.-02_n%C2%BA-2.pdf
21. Hurtado-Avilés MG, Martínez-Reculez MGC, Vargas-Camaño ME, Castrejón-Vázquez MI. Autoinmunidad en urticaria crónica. Perspectiva histórica y actual. Rev Alerg Méx [Internet]. 2022 [citado 4 mayo 2023];69(Suppl 1):69-80. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902022000500069&lng=es.%20%20Epub%2021-Mar-2022.
22. Sánchez-Ramón S, Butnaru D. Modelos de reconocimiento inmunológico: tolerancia e inmunidad en el marco de la evolución del conocimiento científico. Inmunología. 1987;32(4):139-47. Doi: 10.1016/j.inmuno.2013.09.001
23. Alonso Remedios A, Pardo Martínez D, Zabala Enrique BT, Barrueta Tirado S, Albelo Amor O. Evolución del pensamiento en inmunología. Medisur [Internet]. 2016 [citado 4 abril 2023];14(2):204-212. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2016000200015&lng=es.
24. Berrueta L, Salmen S. La tolerancia inmunológica a 50 años del Premio Nobel en Medicina y Fisiología: Una perspectiva como mecanismo de respuesta inmune frente a patógenos. Invest Clín [Internet]. 2010 [citado 10 febrero 2024];51(2):159-92. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3729/372937680003.pdf>
25. Siachoque Montañez H, Valero O, Iglesias A. Tolerancia inmunológica, un recorrido en el tiempo: ¿cómo discriminar entre lo propio y lo extraño?. Rev Col Reumatol. 2013;20(4):237-49. Doi: 10.1016/S0121-8123(13)70138-5
26. Palomares O, Elewaut D, Irving PM, Jaumont X, Tassinari P. Regulatory T cells and immunoglobulin E: a new therapeutic link for autoimmunity? Allergy. 77 (11):3293-3308. Doi: 10.1111/all.15449
27. Sánchez-Zuno GA, Oregón-Romero E, Hernández-Bello J, González-Estevez G, Vargas-Rosales R, Muñoz-Valle JF. Enfermedades reumáticas y alergias, la dualidad del sistema inmunológico. Rev Alerg Mex. [Internet]. 2021 [citado 12 mayo 2023];68(4):264-275. Disponible en: <https://doi.org/10.29262/ram.v68i4.984>
28. de Lusignan S, Alexander H, Broderick C, Dennis J, McGovern A, Feeney C, Flohr C. Atopic dermatitis and risk of autoimmune conditions: population-based cohort study. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2022 [citado 10 febrero 2024];150(3):709-13. Disponible en: <https://doi.org/10.106/jaci.2022.030>
29. Sanjuan MA, Sagar D, Kolbeck R. Role of IgE in autoimmunity. J Allergy Clin Immunol. 2016;137 (6):1651-61. Doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.007.
30. Xiang YK, Kolkhir P, Scheffel J, Sauer M, Vera C, Frischbutter S, et al. Most patients with autoimmune chronic spontaneous urticaria also have autoallergic urticaria, but not viceversa. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2023 [citado 10 febrero 2024];11 (8):2417-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.02.006>
31. Xu Y, Chen G. Mast cell and autoimmune diseases. Mediators Inflamm [Internet]. 2015 [citado 10 febrero 2024];2015:246126. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2015/246126>
32. Larenas-Linnemann D. Biomarkers of autoimmune chronic spontaneous urticaria. Curr Allergy Asthma Rep [Internet]. 2023 [citado 10 febrero 2024]; 23 (12):655-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11882-023-01117-7>
33. Asero R, Ferrer M, Kocaturk E, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria: the role and relevance of autoreactivity, autoimmunity, and autoallergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(8):2302-2308. Doi: 10.1016/j.jaip.2023.02.022
34. Curto-Barredo L, Pujol RM, Roura-Vives G, Gimenez-Arnau AM. Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response. Eur J Dermatol. 2019;29 (6):627-35. Doi: 10.1684/ejd.2019.3674
35. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions?. Nat Rev Immunol [Internet]. 2021 [citado 10 febrero 2024];739-751. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7>

36. Escoda T, Jourde-Chiche N, Granel B, Cornec D, Chiche L. Complex relationships of type 2 and type 1 symptoms across various systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2023 [citado 10 febrero 2024];22(9):103390. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103390>
37. Persson C. 'Bedside' observations challenge aspects of the 'epithelial barrier hypothesis'. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2021 [citado 10 febrero 2024];21(12):829. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00650-8>
38. Burger E, Gallo RL. Host-microbiome interactions in the holobiome of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2023 [citado 10 febrero 2024];151(5):1236-8. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(22\)01654-2/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(22)01654-2/pdf)
39. Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2018 [citado 14 febrero 2024];110(1):51-6. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018000100009&lng=es.
40. Vitte J, Michel M, Malinovschi A, Caminati M, Odebode A, Annesi-Maesano I, et al. Fungal exposome, human health, and unmet needs: a 2022 update with special focus on allergy. *Allergy*. 2022;77(11):3199-3216. Doi: 10.1111/all.15483 .
41. O'Farrill-Romanillos PM, Álvarez-Chávez FE, Xochihua-García JJ. Alteraciones tiroideas en urticaria crónica espontánea. *Rev Alerg Méx* [Internet]. 2019 [citado 16 febrero 2024];66(4):403-408. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902019000400403&lng=es