EL LABORATORIO EN LAS HIPERSENSIBILIDADES Y LAS ALERGIAS

MENDOZA
Dia 1 PRIMERA
HORA

MARIA PATRICIA GENTILI

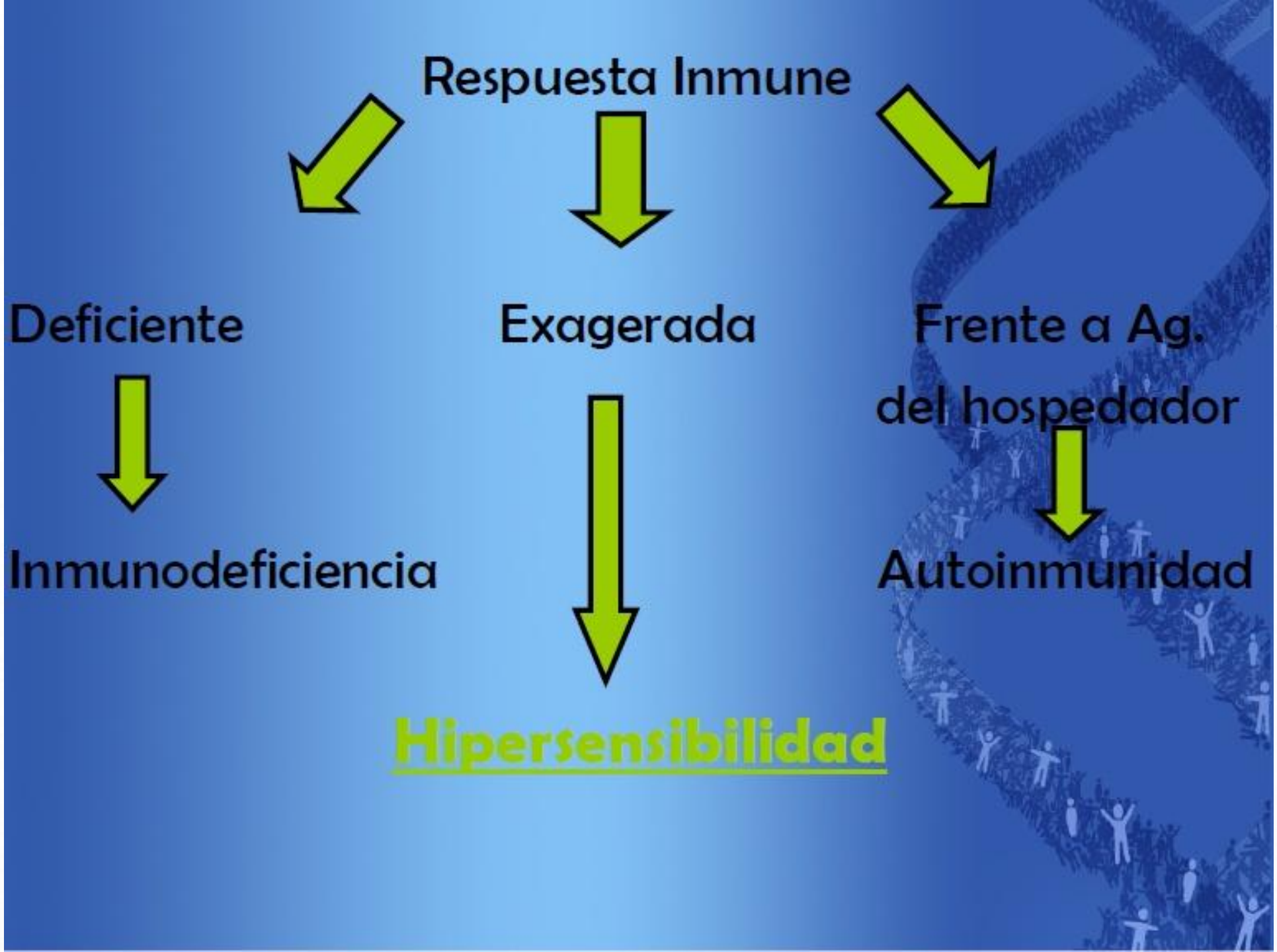
BIOQUIMICA

ESPECIALISTA EN INMUNOLOGIA CLINICA

JEFA DEL AREA INMUNOLOGIA FARES TAIE LABORATORIO

PROFESORA ADJUNTA DE INMUNOLOGIA CLINICA CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD FASTA

SECRETARIA CIENTIFICA DEL CENTRO DE BIOQUIMICOS IX DISTRITO


Respuesta Inmune
Deficiente
Exagerada
Frente a Ag. del hospedador
Inmunodeficiencia
Hipersensibilidad
Autoinmunidad

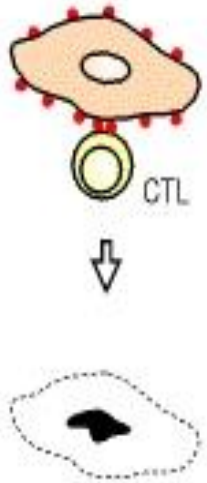
	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	T_H1 cells	T_H2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism						Cytotoxicity
Example of hypersensitivity reaction	anaphylaxis	(e.g., penicillin)	Arthus reaction	tuberculin reaction	rhinitis	Contact dermatitis

El término de “hipersensibilidad” fue introducido en 1951 por Phillip Gell e Isabel Hinge en relación a la reacción de tuberculina.

En 1963 Gell y Robin Coombs definieron hipersensibilidad como una respuesta no deseada, inconfortable o dañina por una sobre reacción de una respuesta inmune adaptativa.

Comprende las alergias producidas por una respuesta inmune a un agente externo y la autoinmunidad que corresponde a la respuesta de un estímulo interno.

Estas respuestas de hipersensibilidad ocurren en un huésped previamente sensibilizado.



Received: 12 August 2023 | Revised: 1 September 2023 | Accepted: 5 September 2023
DOI: 10.1111/all.15889

Allergy WILEY

POSITION PAPER

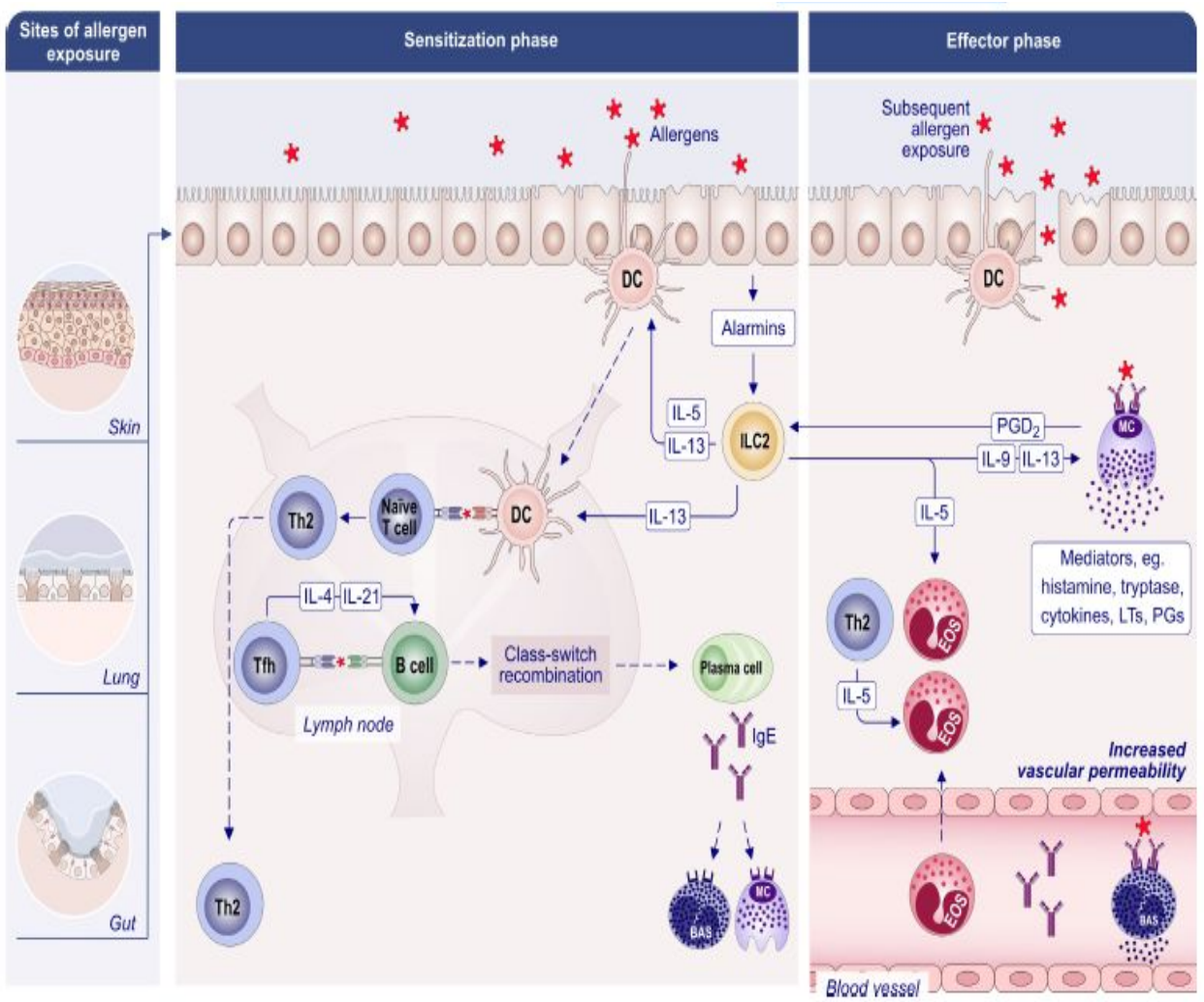
Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper

Marek Jutel[1,2] | Ioana Agache[3] | Magdalena Zemelka-Wiacek[1] | Mübeccel Akdis[4] | Tomás Chivato[5] | Stefano del Giacco[6,7] | Pawel Gajdanowicz[1] | Ibon Eguiluz Gracia[8] | Ludger Klimek[9,10] | Antti Lauerma[11] | Markus Ollert[12,13] | Liam O'Mahony[14] | Jürgen Schwarze[15] | Mohamed H. Shamji[16,17] | Isabel Skypala[18,19] | Oscar Palomares[20] | Oliver Pfaar[21] | Maria Jose Torres[8] | Jonathan A. Bernstein[22] | Alvaro A. Cruz[23] | Stephen R. Durham[24] | Stephen J. Galli[25] | R. Maximiliano Gómez[26] | Emma Guttman-Yassky[27] | Tari Haahtela[28] | Stephen T. Holgate[29] | Kenji Izuhara[30] | Kenji Kabashima[31] | Désirée E. Larenas-Linnemann[32] | Erica von Mutius[33,34,35] | Kari C. Nadeau[36] | Ruby Pawankar[37] | Tomas A. E. Platts-Mills[38] | Scott H. Sicherer[39] | Hae-Sim Park[40] | Stefan Vieths[41] | Gary Wong[42] | Luo Zhang[43,44] | M. Beatrice Bilò[45] | Cezmi A. Akdis[4]

Decidió modificar la antigua nomenclatura de las enfermedades alérgicas basadas en la sintomatología clínica a la patogenia de las enfermedades producidas por mecanismos de hipersensibilidad.

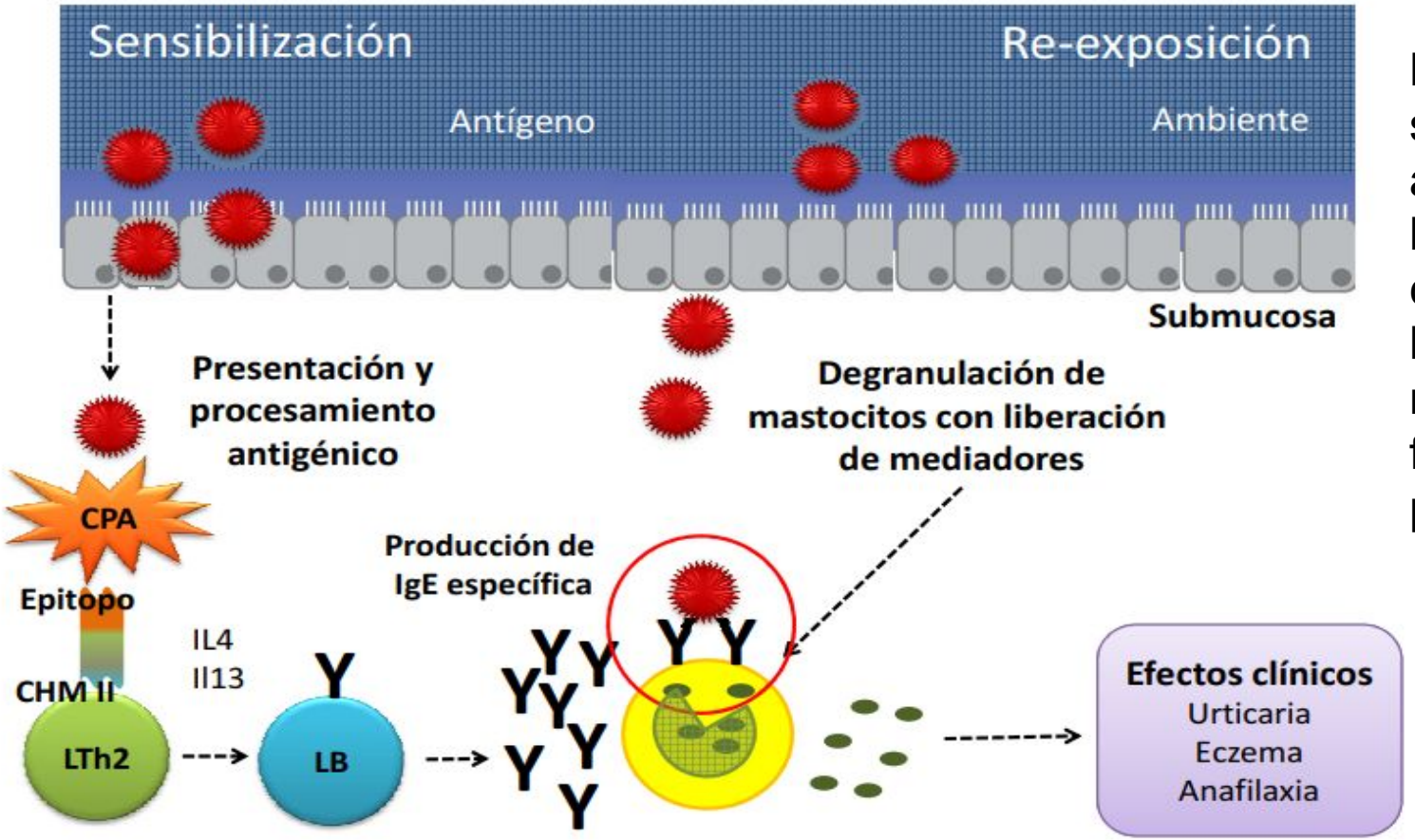
Se ha identificado varios endotipos en las enfermedades alérgicas que ha permitido ir desde la sintomatología a identificar biomarcadores y los variados pasos metabólicos y sus mecanismos patogénicos (endotipos).

HIPERSENSIBILIDAD TIPO I



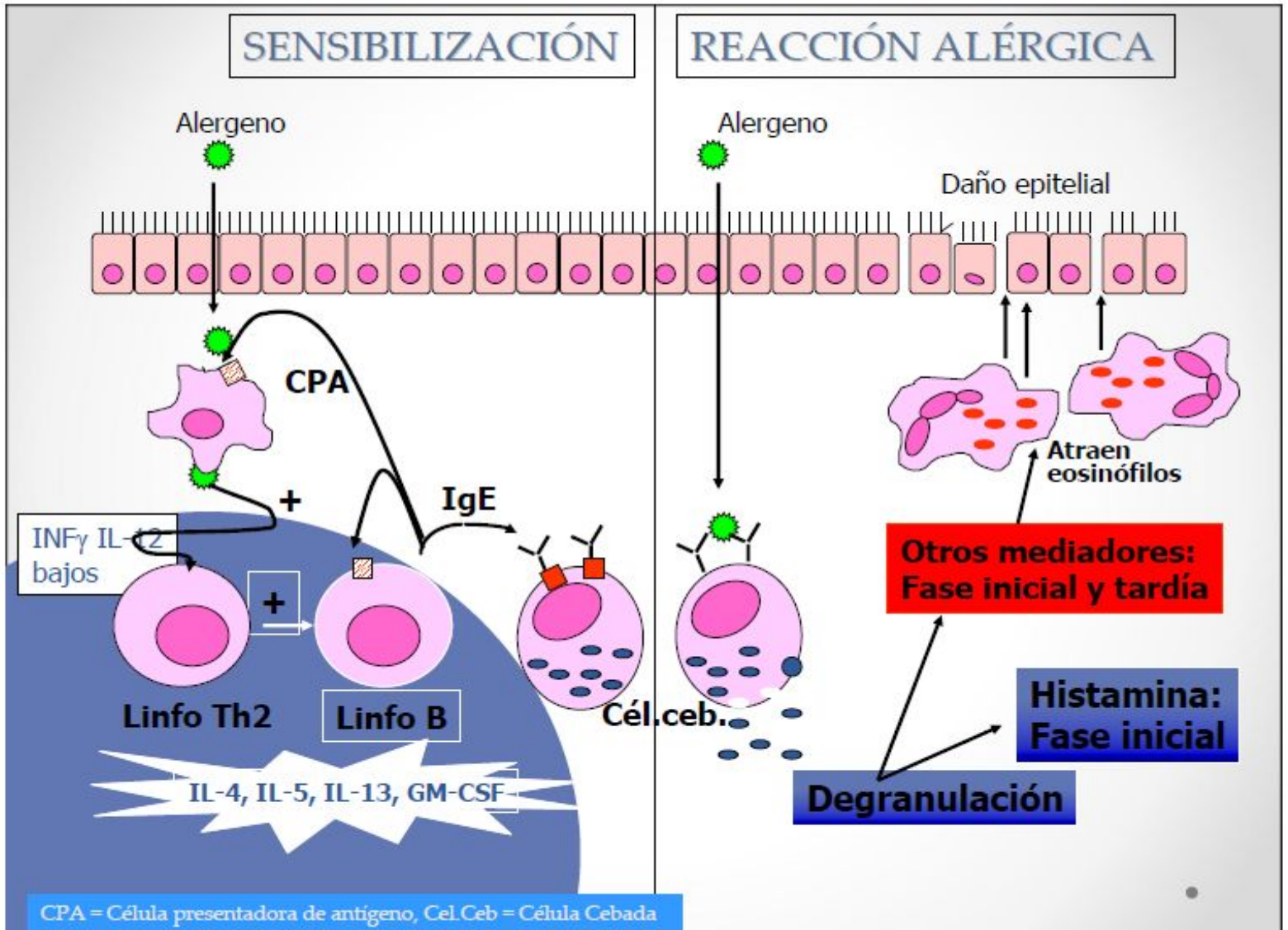
Ocurre en Rinitis alérgica (AR), conjuntivitis alérgica (ARC) pacientes con asma, dermatitis atópica, urticaria, angioedema, alergia a alimentos, drogas, venenos (abeja, serpientes, etc).

HIPERSENSIBILIDAD TIPO I



Los **alergenos**
son los pólenes de pastos, malezas, árboles, dermatofagoides, hongos, cucarachas, saliva, orina y caspa de animales como perros, gatos hámsteres, maní, nueces, leche , pescado, huevos, soya, fruta, vegetales y drogas como penicilina y otros.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO I



Depende de las señales de células T2, la cual regula la producción de IgE alergeno específica.

El mecanismo involucra una interacción entre el sistema inmune innato y el sistema inmune adaptativo.

El ambiente polarizador a respuesta T2 se produce por la IL-4 de mastocitos y basófilos liberada en el medio.

Linfocitos innatos tipo 2 (ILC2) amplifican y mantienen la respuesta.

Estos ILC2 son activados por citoquinas producidas por las células epiteliales (alarminas) como IL-25, IL-33 y linfopoyetina tímica estromal (TSLP).

ILC2 pueden ser activados directamente por toxinas.

Una vez activadas los ILC2 producen grandes cantidades de citoquinas tipo2 incluyendo IL-5, IL-9, IL-13.

ALERGIA

Esta IgE específica quedará unida a su receptor FcεRI en la superficie del mastocito de la mucosa respiratoria, digestiva, de la piel y vasos sanguíneos, concluyendo así la fase de sensibilización.

La fase de sensibilización es asintomática y que precede en días, semanas, meses o incluso años, a la aparición de los síntomas.

Cuando un individuo sensibilizado entra en contacto con el mismo alérgeno, éste es reconocido por dos o más moléculas de IgE de la superficie de los mastocitos, y se va a producir una degranulación de éstos, fenómeno conocido como **fase de estado o fase efectora.**

En esta fase pueden ocurrir dos reacciones distintas, tanto temporal como celularmente: una reacción inmediata y otra tardía.

REACCIÓN INMEDIATA

-Se presenta desde segundos hasta una hora después del contacto con el alérgeno, y depende fundamentalmente de la secreción de sustancias vasoactivas preformadas o primarias como histamina, proteasas neutras (triptasa o quimasa), heparina, factor quimiotáctico de eosinófilos (ECF-A), factor quimiotáctico de neutrófilos (NCF-A), GM-CSF y TNFα

REACCIÓN TARDÍA

- Sustancias sintetizadas ex novo o secundarias, como leucotrienos cisteinílicos (HETE, LTB4, LTC4, LTD4 y LTE4), factor activador plaquetario (PAF), PGD2 y bradicinina, almacenadas en los gránulos de los mastocitos.

Dependiendo de la cantidad de alérgeno se puede continuar con una reacción tardía, más o menos intensa, entre 3-8 horas después del contacto alergénico.

Mecanismo de la reacción alérgica

1. SENSIBILIZACIÓN

En los primeros contactos con los alérgenos, se empiezan a formar linfocitos que producen anticuerpos.

Alérgeno (antígeno)

Piel

Célula presentadora de antígeno

Lifocito T

Linfocito B

Personas alérgicas
Producen principalmente anticuerpos de tipo IgE

IgE

Linfocito B

No alérgicos
Producen principalmente anticuerpos de tipo IgG

IgG

2. REACCIÓN ALÉRGICA

Las moléculas de IgE se unen a la superficie de mastocitos y basófilos. Cuando hay muchas acumuladas, el contacto con el alérgeno dispara la reacción.

IgE

Mastocitos y basófilos

Alérgeno

Síntomas inmediatos de la alergia

Histamina y otros mediadores

Eosinófilos

Síntomas tardíos de la alergia

Infografía: Fundamentium

REACCIONES ALÉRGICAS

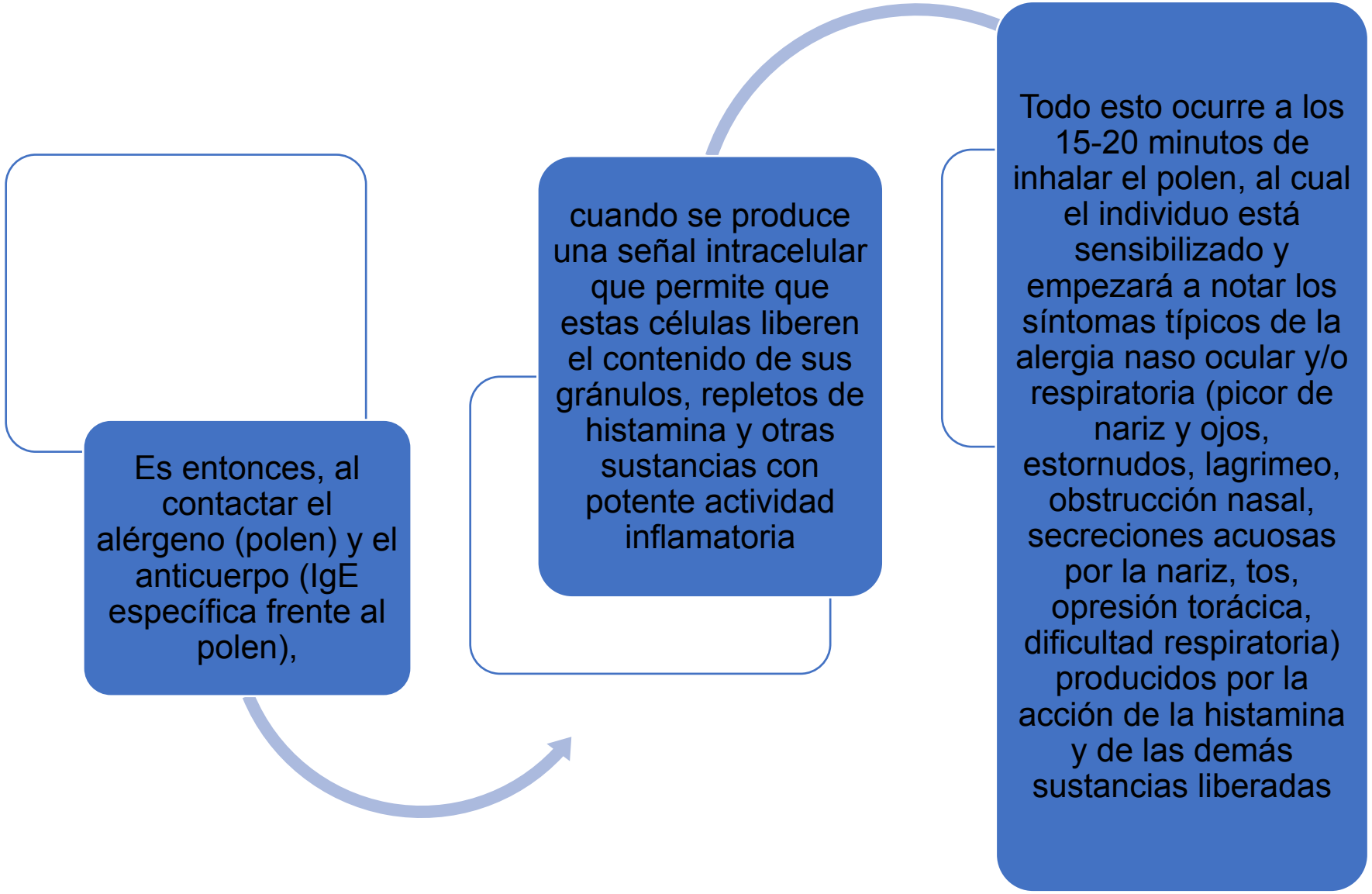
A partir del primer contacto con el sistema inmunitario pueden ocurrir dos situaciones:

seguirá tolerando ese alimento o medicamento sin problemas (tolerancia)

por el contrario, a partir de esa primera, segunda, tercera o “x” exposición, se habrá sensibilizado y manifestará síntomas alérgicos en futuras ingestas (alergia).

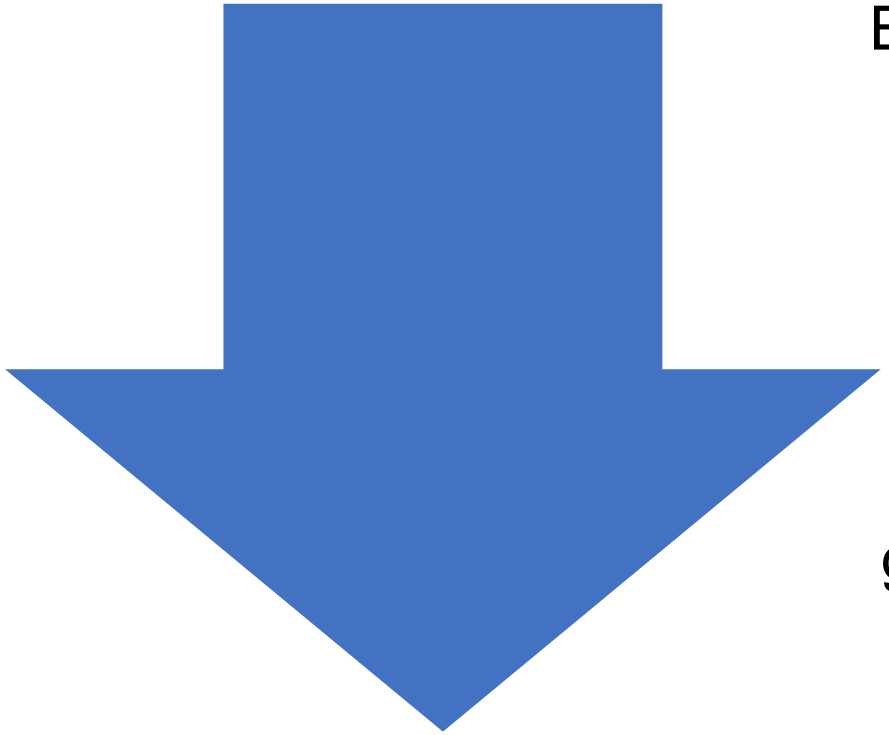
una segunda fase de exposición al mismo, interacciona con los anticuerpos IgE específicos que ya habían sido secretados, y que se encuentran unidos a la superficie de los mastocitos y basófilos.

REACCIONES ALÉRGICAS



REACCIONES ALÉRGICAS

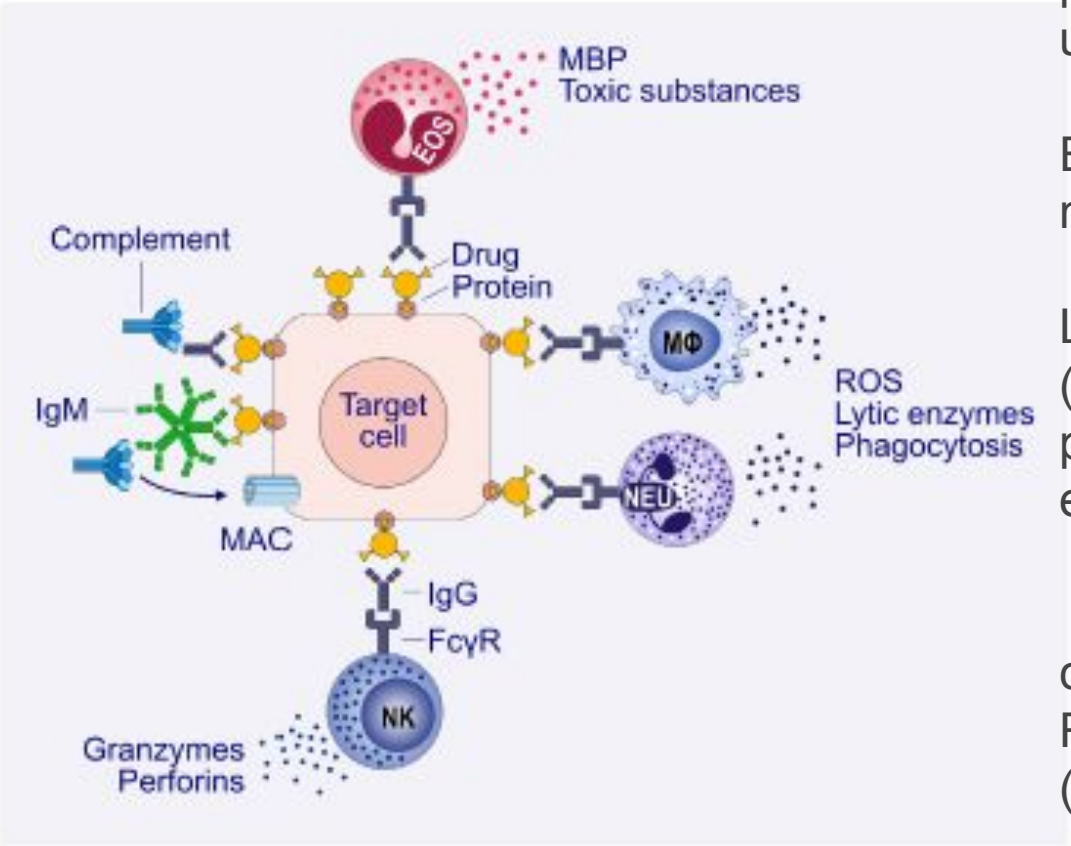
Transcurridas 4-6 horas después de esta reacción inflamatoria, se va a producir otra reagudización de los síntomas, sin la presencia del polen



Esta ocurre debido a las propiedades fisicoquímicas de varios productos que se liberaron inicialmente junto con la histamina, cuya función es atraer células al lugar donde se produce la inflamación, principalmente leucocitos, que liberarán el contenido tóxico de sus gránulos en la conjuntiva, la mucosa de la nariz y/o de las vías respiratorias, perpetuándose los síntomas de la conjuntivitis, rinitis y/o asma bronquial.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO II

Citopenia alérgica



El fármaco se une a las proteínas de la membrana celular y, posteriormente, un anticuerpo anti-fármaco (IgM o IgG) se une al complejo fármaco-membrana celular.

Esto lleva a la activación del complemento y a la lisis de la membrana celular.

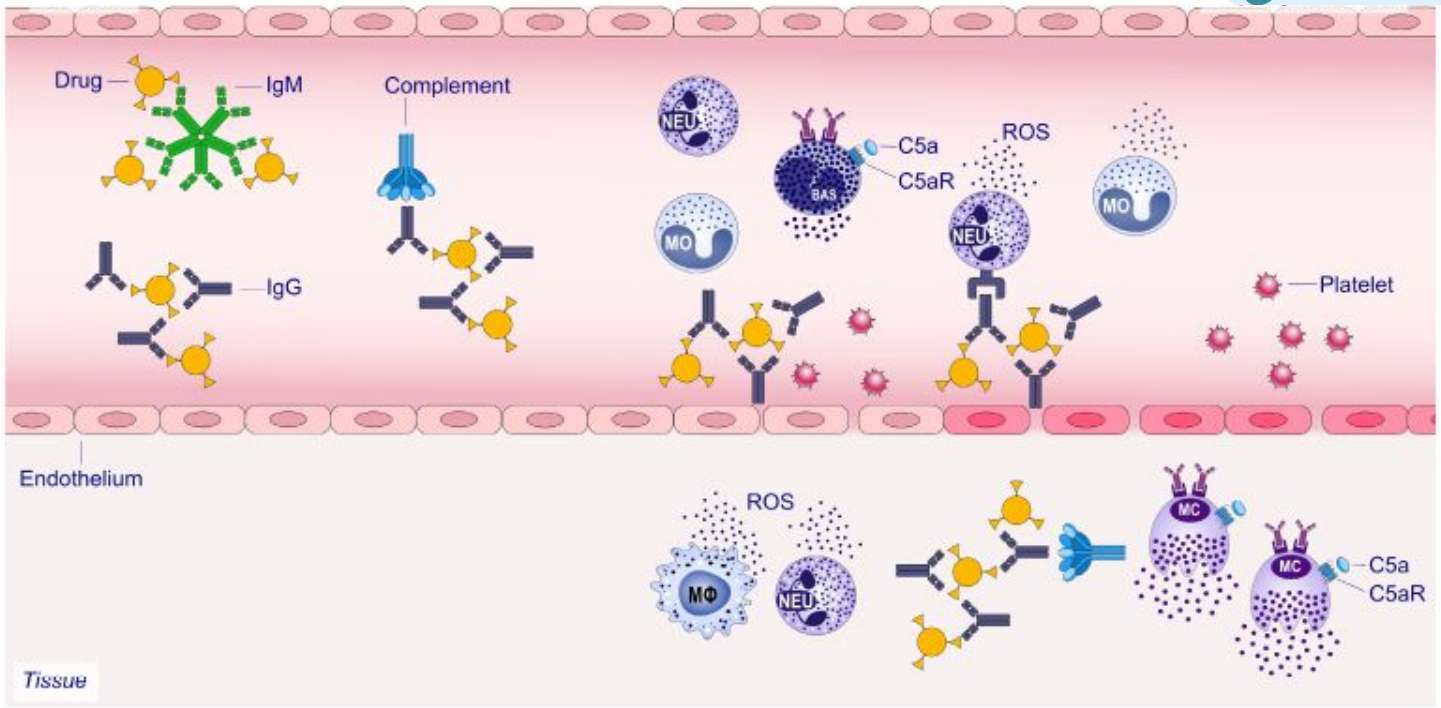
La IgG puede unirse a los receptores FcγR en macrófagos (Mφ) y neutrófilos (NEU), lo que activa la fagocitosis, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y enzimas.

La IgG también puede unirse a FcγR en eosinófilos (EOS) y causar la liberación de proteínas básicas mayores (MBP) o ROS. La citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) puede ser ejecutada por células NK o células CD8+.

La activación del complemento y el reclutamiento de células inmunitarias contribuyen al daño tisular.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO III

Reacciones Tipo III Localizadas
Se presentan cuando los complejos se depositan en los tejidos, muy cerca del sitio de entrada del antígeno.
Reacción de Arthus: inducida por la inyección intradérmica o subcutánea de antígenos en un individuo que tenga altos títulos de anticuerpos contra éstos
Pulmón de Granjero: inducida por inhalación de actinomicetos presentes en el heno mohoso
Enfermedad de los Criadores de Paloma: inducida por inhalación de antígenos proteicos presentes en los excrementos de estas aves



Fase 1: formación de inmunocomplejos
Fase 2: depósito de inmunocomplejos
Fase 3: inflamación y daño mediados por inmunocomplejos

HIPERSENSIBILIDAD TIPO III

Reacciones Tipo III Generalizadas

Grandes cantidades de un antígeno entran en la sangre y se fijan a anticuerpos, formando inmunocomplejos circulantes.

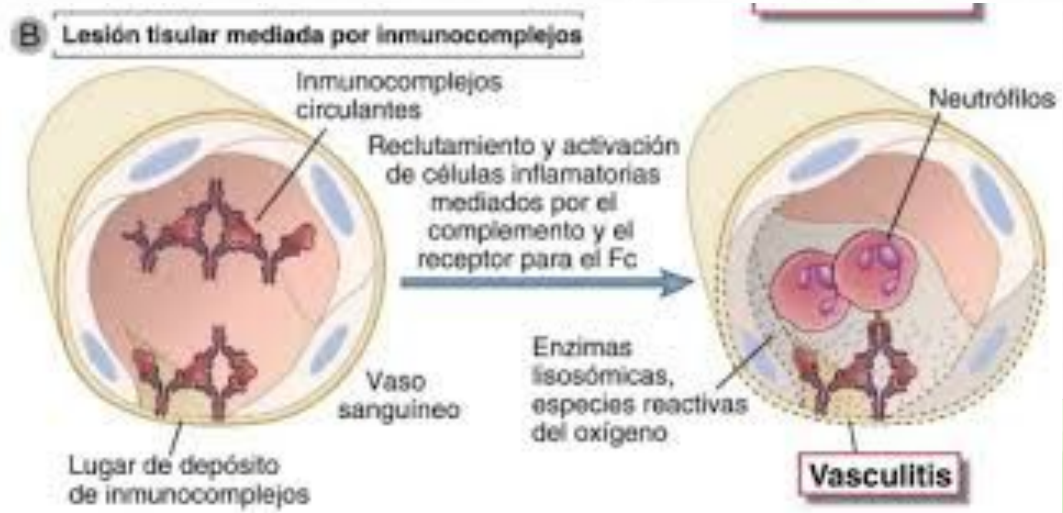
Si los inmunocomplejos no son rápidamente depurados, pueden depositarse en diversos tejidos

La presión hidrostática elevada, la turbulencia y la filtración endotelial, favorecen el depósito de inmunocomplejos en las paredes de pequeños vasos, el plexo coroideo en el encéfalo, la membrana sinovial en articulaciones y la membrana basal glomerular

HIPERSENSIBILIDAD TIPO III

Hipersensibilidad Tipo III generalizadas:

Enfermedad del Suero: por el uso terapéutico de suero de caballo como fuente de antitoxinas (anti-tetánicas o anti-diftéricas)
Algunas enfermedades autoinmunes: Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Síndrome de Sjögren, Dermatomiositis, Síndrome Antifosfolípido, Enfermedad Mixta del Colágeno
Algunas reacciones farmacológicas: alergias a penicilinas y sulfonaminas, AINES, antidepresivos
Algunas enfermedades infecciosas: Glomérulonefritis post-estreptocócica, meningitis, hepatitis, Mononucleosis Infecciosa, paludismo, tripanosomiasis



HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

En este tipo de reacción, su desarrollo requiere **más de 24 horas** tras la exposición al antígeno.

En ella, están únicamente implicados mecanismos de **inmunidad celular (linfocitos T).**

La sensibilización se produce tras la penetración del antígeno, generalmente a través de un contacto con la piel, que es capturado por las células presentadoras de antígeno y presentado a los linfocitos T en los ganglios regionales.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO IVa

1. Sensibilización: En la primera exposición a un antígeno (como un alérgeno o un patógeno), las células presentadoras de antígenos (APC), capturan y procesan el antígeno. Luego, presentan fragmentos de este antígeno en su superficie junto MHC a los linfocitos T naïve en los ganglios linfáticos.

2. Activación de Linfocitos T: Los linfocitos T CD4+ se activan y se diferencian en subtipos, principalmente en Th1

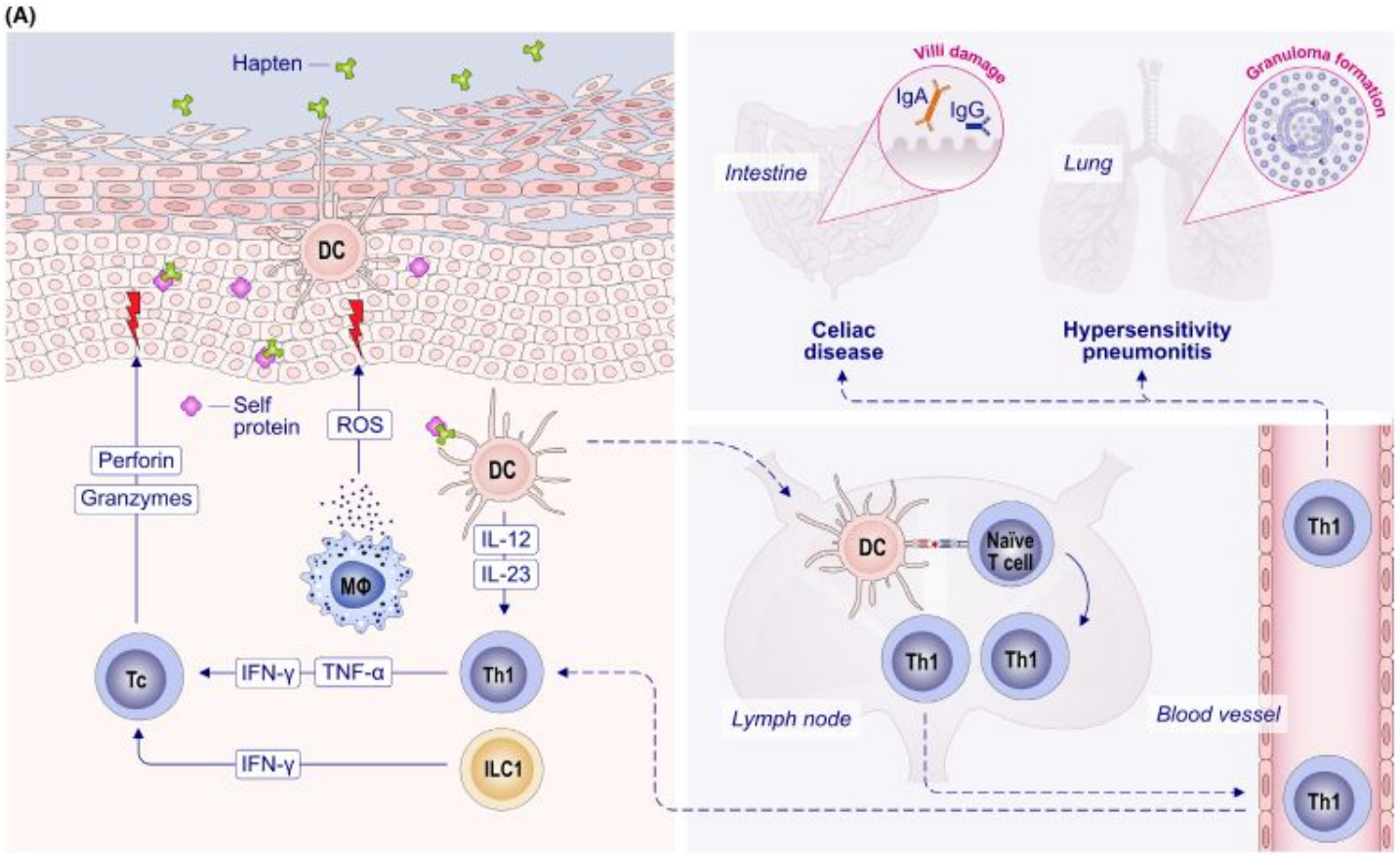
Estos linfocitos T activados producen citoquinas, como el interferón gamma (IFN-γ), que atraen y activan otras células inmunitarias, como macrófagos.

3. Reexposición al Antígeno: En exposiciones posteriores al mismo antígeno, los linfocitos T sensibilizados se activan rápidamente.

Esta activación provoca una respuesta inflamatoria local, que puede incluir la liberación de citoquinas y la activación de macrófagos, lo que resulta en daño tisular.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO IVa

(A) dermatitis de contacto alérgica (ACD), fase crónica de la pneumonitis por hipersensibilidad



HIPERSENSIBILIDAD TIPO IVb

Mediada por células T helper 2 (Th2): las células T CD4+ secretan principalmente IL-4, IL-5 e IL-13, que favorecen una respuesta inmunitaria mediada por eosinófilos y promueven la producción de IgE.

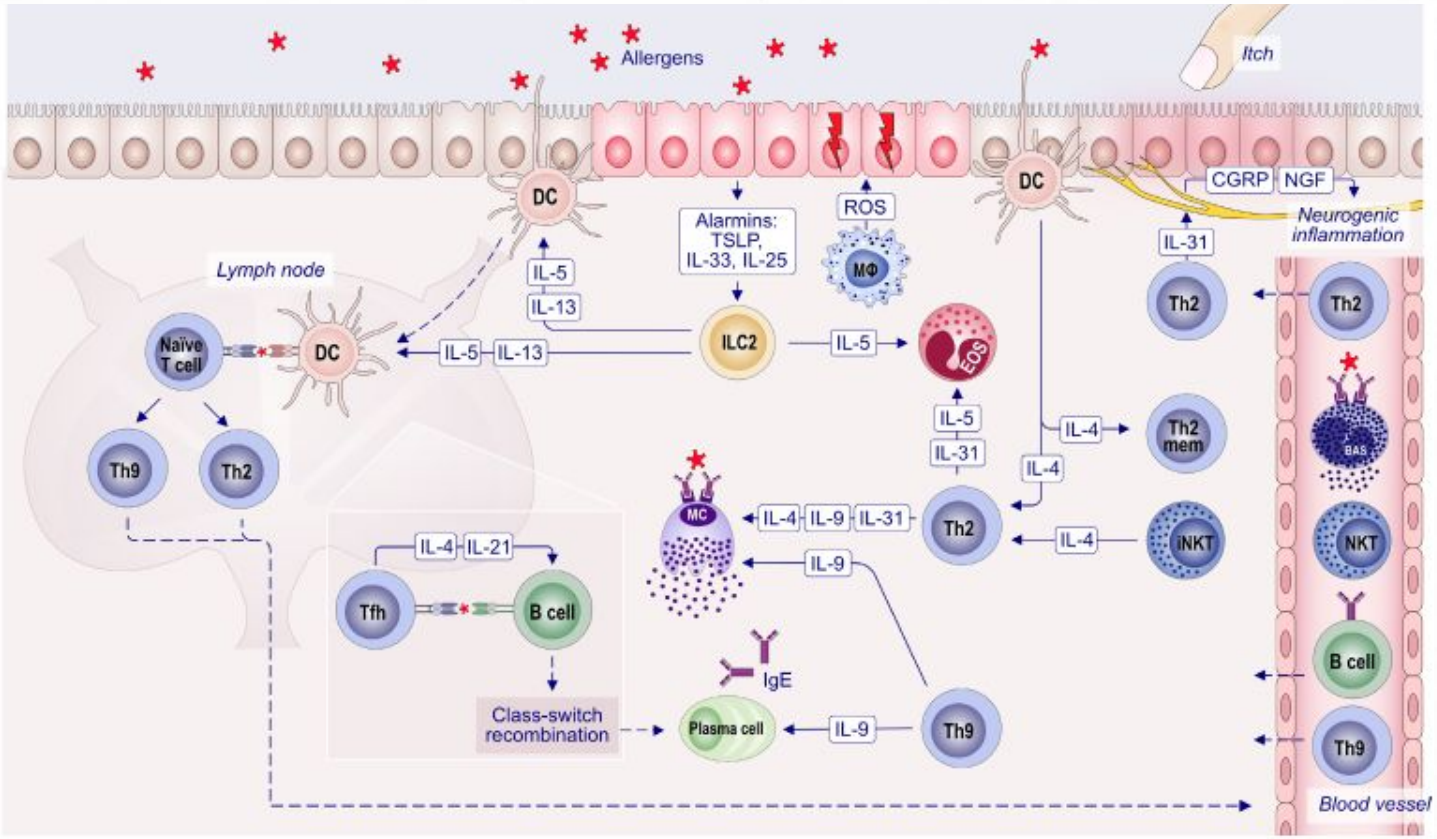
Las citoquinas inducen el reclutamiento de eosinófilos al sitio de la inflamación.

Estas células contribuyen al daño tisular al liberar enzimas citotóxicas como las peroxidasas y las neurotoxinas.
Esta respuesta está asociada a una mayor producción de anticuerpos IgE y puede asociarse con reacciones alérgicas crónicas.

Ejemplos :**Asma alérgica crónica**: La inflamación crónica en las vías respiratorias con infiltración de eosinófilos.
Dermatitis atópica crónica: También se asocia con la infiltración de eosinófilos.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO IVb

incluyen la rinitis alérgica (AR), la dermatitis atópica (AD), la sinusitis crónica con pólipos nasales y el asma (endotipo T2), así como la esofagitis eosinofílica (EoE) y la alergia alimentaria.



DIFERENCIAS CLAVE ENTRE IVa Y IVb

Tipo IVa: Predominan los macrófagos, inflamación y formación de granulomas. Involucra principalmente respuestas Th1 y IFN-γ.

Tipo IVb: Predominan los eosinófilos y la inflamación alérgica crónica.

Está mediada por respuestas Th2 y citoquinas como IL-4, IL-5 e IL-13.

Ambos subtipos son parte de reacciones retardadas (24-72 horas después de la exposición al antígeno), pero la naturaleza de la infiltración celular y el tipo de citoquinas involucradas es lo que distingue cada uno de ellos.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO IVc

Los **linfocitos T CD8+** reconocen antígenos específicos presentados MHC-I en la superficie de las células diana (normalmente infectadas por virus, neoplásicas o modificadas).

Las células CD8+ destruyen directamente las células objetivo mediante la liberación de granzimas y perforinas, que desencadenan la **apoptosis.**
También pueden inducir apoptosis mediante la interacción Fas-FasL (ligando Fas), lo que desencadena la vía de la **muerte celular programada**.

La apoptosis de las células diana lleva a la liberación de contenido celular y citoquinas proinflamatorias, lo que genera **daño tisular local** y puede amplificar la **inflamación**.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO IVc

Este subtipo está implicado en diversas reacciones clínicas, donde el daño tisular es mediado principalmente por la actividad citotóxica de los linfocitos T

Exantema maculopapular inducido por fármacos: Es un tipo de erupción cutánea en la que las células T CD8+ atacan a los queratinocitos en la piel. Se caracteriza por erupciones cutáneas generalizadas que pueden incluir picazón y enrojecimiento.

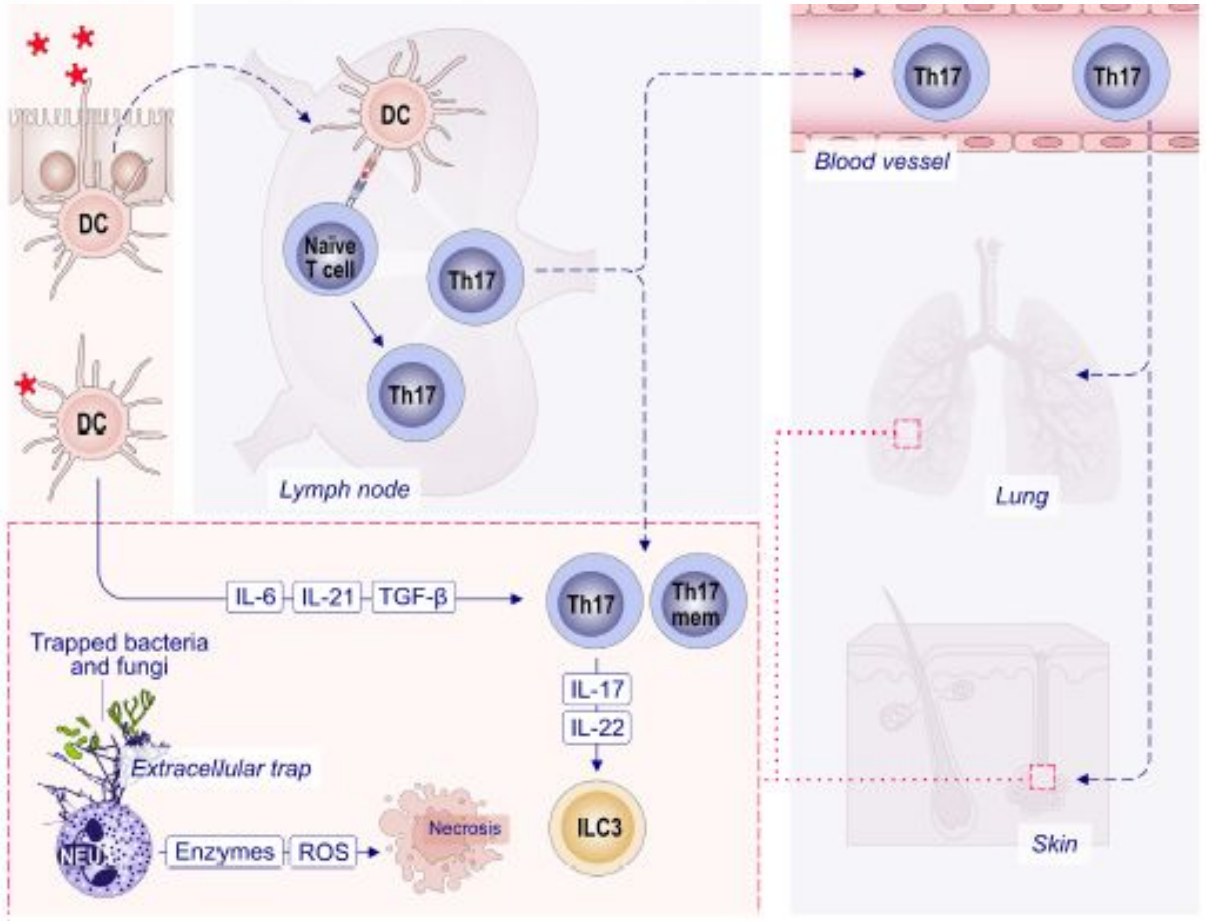
Reacciones severas a fármacos: Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET): Son formas graves de reacciones a medicamentos, en las que las células T citotóxicas atacan la epidermis, provocando necrosis masiva de los queratinocitos.
Hepatitis medicamentosa: Donde las células T citotóxicas atacan los hepatocitos, llevando a daño hepático.
Rechazo de injertos: En el contexto de trasplantes, las células T citotóxicas pueden atacar el tejido injertado si lo reconocen como extraño, generando rechazo celular.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO IVc

Dermatitis atópica (AD), la sinusitis crónica con pólipos nasales y el asma neutrofílica

El papel de las células T CD8+ es central para la destrucción celular directa, pero las interacciones con las respuestas Th17 y el reclutamiento de neutrófilos, así como la NETosis, pueden potenciar el daño tisular en el sitio de la inflamación.

Los mecanismos inflamatorios se diversifican más allá de la simple producción de IgE, implicando respuestas citotóxicas y mediadas por neutrófilos que aumentan el riesgo de daño tisular crónico



NUEVA CLASIFICACIÓN 2023

La EAACI ha propuesto que más allá de las tradicionales cuatro clases, existen otras formas de hipersensibilidad que incluyen:

Hipersensibilidad Tipo V (Reacciones Autoinmunes): Aunque tradicionalmente no se clasifica como una respuesta alérgica, estas reacciones pueden estar mediadas por anticuerpos que estimulan o inhiben la actividad de receptores celulares. Un ejemplo son algunos casos de hipertiroidismo (como la enfermedad de Graves), donde los anticuerpos activan los receptores de TSH.

Hipersensibilidad Tipo VI (Reacciones a Medicamentos): Involucra reacciones adversas a fármacos que no se limitan solamente a mecanismos alérgicos tradicionales. Estas reacciones pueden involucrar varios mecanismos incluyendo la inducción de autoinmunidad y reacciones mediadas por linfocitos T. Ejemplos incluyen el síndrome de Stevens-Johnson y la toxicidad por medicamentos.

Hipersensibilidad Tipo VII (Mecanismos que participan en enfermedades inflamatorias crónicas): Esta categoría abarca condiciones donde varios factores contribuyen a una respuesta inflamatoria exacerbada y no necesariamente se limitan a mecanismos inmunológicos. Ejemplos son el asma no alérgico o la enfermedad inflamatoria intestinal

HIPERSENSIBILIDAD TIPO V

El defecto en la barrera epitelial y la disbiosis microbiana conducen a una desregulación de la respuesta inmune, que incluye una activación extensa de las respuestas T1, T2 y T17 combinada con la pérdida de células T reguladoras (Treg), B reguladoras (Bregs) y reguladoras de ILC células linfoides innata .

Además, la formación de sIgE contra alérgenos inhalados o ingeridos, la activación de macrófagos (Mφ), mastocitos (MC) y basófilos (BAS), y la liberación de citoquinas proinflamatorias, quimioquinas y mediadores inflamatorios (histamina, leucotrienos, ROS) contribuyen a este proceso.

La secuencia de eventos finalmente lleva a un daño tisular que puede observarse en el asma, la AR/ARC crónica, la Rinosinusitis Crónica.CRS, la Dermatitis Atópica.AD, la Síndrome de Enterocolitis Inducida por Proteínas Alimentarias FPIES, la Esofagitis Eosinofílica EoE

La respuesta inmune a patógenos oportunistas y comensales, por ejemplo, Staphylococcus aureus (translocación del microbioma), conduce a la producción de anticuerpos IgE contra ellos.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO V

Hipersensibilidad mediada por anticuerpos, implica principalmente la acción de anticuerpos IgE y la activación de células del sistema inmune en respuesta a alérgenos.

ciclo de disfunción en la barrera epitelial, lo que facilita la entrada de alérgenos y contribuye a la disbiosis microbiana.

Mecanismos involucrados

Defecto en la barrera epitelial: Esto permite que los alérgenos y otros patógenos accedan a los tejidos subepiteliales, lo que desencadena respuestas inmunitarias inadecuadas.

Disbiosis microbiana: La alteración en la composición del microbioma puede influir en la respuesta inmune, favoreciendo un entorno proinflamatorio y desregulando las células T reguladoras y otras células inmunitarias.

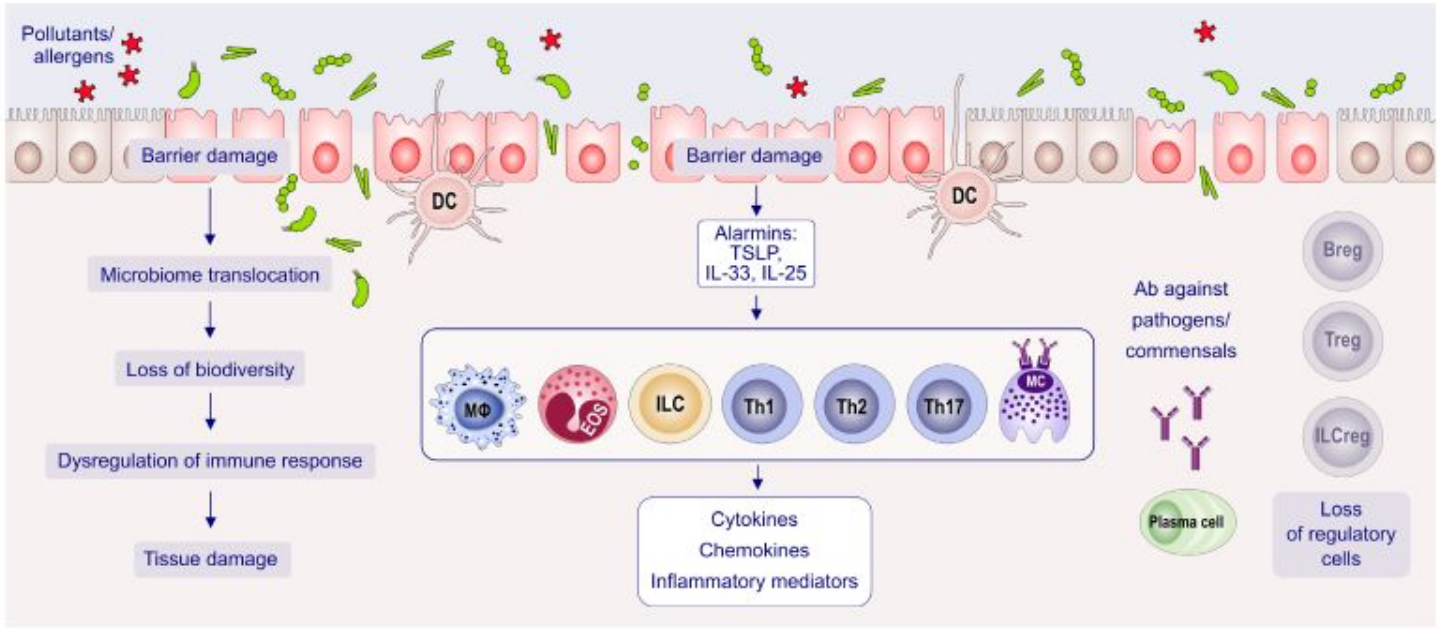
Activación de diferentes tipos de respuestas T:T1, T2 y T17: Estas respuestas pueden colaborar en la inflamación y el daño tisular. La respuesta T2, en particular, es crucial en la producción de IgE.

Producción de sIgE: La formación de anticuerpos IgE contra alérgenos es fundamental, ya que estos se unen a mastocitos y basófilos, sensibilizándolos para futuras exposiciones.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO V

los anticuerpos no destruyen las células, sino que las sobre estimulan.

incluyen asma, rinitis alérgica crónica (AR/ARC), sinusitis crónica (CRS), dermatitis atópica (AD), enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES), esofagitis eosinofílica (EoE) y enfermedad celíaca.



representa una interacción compleja entre la disfunción del sistema inmune, la alteración de la microbiota y los alérgenos ambientales

HIPERSENSIBILIDAD TIPO V

Activación de células efectoras: La activación de macrófagos, mastocitos y basófilos lleva a la liberación de mediadores inflamatorios, incluyendo histamina y leucotrienos, que contribuyen a los síntomas alérgicos y al daño tisular.

Asma: Inflamación de las vías respiratorias.

Alergias respiratorias o alimentarias: Reacciones a alérgenos específicos.

Dermatitis atópica: Inflamación cutánea asociada a IgE.

Enfermedades autoinmunitarias: Algunas de estas condiciones pueden exacerbarse en presencia de una respuesta inmune desregulada.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO VI (disregulación inmune inducida por el metabolismo)

Integra la conexión entre el metabolismo y la función inmunológica.

El metabolismo celular desregulado no solo altera la homeostasis inmunitaria, sino que también puede desencadenar reacciones inflamatorias crónicas que contribuyen a condiciones de hipersensibilidad y daño tisular

En condiciones de hiperglucemia crónica o dislipidemia, las células inmunes pueden adoptar un fenotipo proinflamatorio.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO VI (disregulación inmune inducida por el metabolismo)

Estado proinflamatorio crónico: En condiciones como la obesidad o el síndrome metabólico, los adipocitos secretan una serie de citoquinas proinflamatorias (adipocinas) como el TNF-α y la IL-6, que pueden inducir una respuesta inmune crónica de bajo grado.

Esta inflamación sistémica puede contribuir al desarrollo de hipersensibilidad o agravar enfermedades autoinmunes.

Además, los depósitos de tejido adiposo pueden servir como reservorio para células inmunes activadas, perpetuando el ciclo de inflamación.

--**Respuesta inmune disfuncional y daño tisular**:La disregulación metabólica puede promover la activación crónica de células inmunes innatas y adaptativas.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO VI (disregulación inmune inducida por el metabolismo)

En paralelo, se puede producir disfunción en los mecanismos reguladores del sistema inmune, como las células T reguladoras (Treg), lo que facilita la aparición de autoinmunidad o exacerbación de condiciones alérgicas.

Relación con enfermedades metabólicas: En la diabetes mellitus tipo 2 y otras enfermedades metabólicas, se ha demostrado que los niveles elevados de glucosa y lípidos modifican el perfil de citoquinas y promueven la inflamación crónica, lo que puede actuar como un disparador de hipersensibilidad metabólica.

Además, estas condiciones aumentan la susceptibilidad a infecciones y pueden alterar la respuesta inmunitaria a agentes externos, lo que puede aumentar las reacciones inmunitarias exageradas o inadecuadas.

.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO VI (disregulación inmune inducida por el metabolismo)

La disregulación metabólica puede afectar la resolución de la inflamación en enfermedades alérgicas crónicas, como el asma o la dermatitis atópica, contribuyendo a un estado de inflamación persistente.

Condiciones autoinmunes: Un estado inflamatorio sostenido, secundario a disfunciones metabólicas, puede predisponer a los pacientes a desarrollar enfermedades autoinmunes o a exacerbarlas si ya están presentes

En paralelo con los cambios metabólicos, se observa una perturbación del microbiota intestinal, junto con una respuesta inflamatoria persistente de bajo grado en el intestino y el tejido graso, en la obesidad.

Se ha postulado el papel del microbioma y de mediadores derivados de bacterias, como la histamina, en la disregulación inmune inducida por el metabolismo.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO VII

Este tipo de respuesta podría involucrar reacciones directas entre sustancias químicas y células inmunitarias, resultando en una inflamación que no depende de anticuerpos (como en las hipersensibilidades tipo I-III), ni de las células T .

1. **Activación Inmunitaria Directa por Agentes Químicos** Ciertas sustancias químicas, como haptenos o alergenos químicos, pueden interactuar directamente las células inmunitarias.

Estas sustancias pueden modificar proteínas endógenas o estructuras celulares, generando nuevos antígenos que el sistema inmune reconoce como "extraños".

Los haptenos por sí solos no son inmunogénicos, pero al unirse a proteínas, pueden crear complejos hapteno-proteína que son procesados por las células presentadoras de antígenos (APCs).

Esto puede iniciar una respuesta inmune adaptativa con la activación de linfocitos T y, en algunos casos, generar una respuesta inflamatoria directa.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO VII

2. Inflamación Inmediata y Directa en Piel u Órganos

Dermatitis de contacto irritativa, donde sustancias químicas (como detergentes fuertes, ácidos o bases) pueden causar daño directo a las células de la piel, activando los mecanismos inflamatorios innatos sin necesidad de una sensibilización previa.

En estos casos, las células epiteliales dañadas liberan citoquinas proinflamatorias (como IL-1, IL-6 y TNF-α), que atraen células inmunes innatas, como macrófagos y neutrófilos, al sitio de exposición química. El resultado es una inflamación localizada, sin la intervención de anticuerpos o células T específicas.

3. Activación de Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRRs) Algunas sustancias químicas pueden ser reconocidas por el sistema inmunitario innato a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), como los receptores tipo Toll (TLR).
Estos receptores, ubicados en las membranas de células inmunes (macrófagos, células dendríticas, etc.), detectan patrones moleculares asociados a agentes dañinos.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO VII

Cuando los TLR son activados por químicos, se inicia una cascada de señalización que culmina en la producción de mediadores inflamatorios como interleucinas (IL-1, IL-6, IL-12) y la activación de vías inflamatorias, como la vía del factor nuclear kappa B (NF-kB).

Esto puede conducir a una respuesta inflamatoria rápida, no dependiente de linfocitos T, como es común en la hipersensibilidad tipo IV.

4. Modificación de la Función Inmunitaria por Sustancias Químicas Algunos químicos tienen la capacidad de alterar directamente la función inmunitaria a través de mecanismos tóxicos o disruptivos.

Por ejemplo, productos químicos presentes en algunos fármacos o en el medio ambiente pueden afectar el funcionamiento de las células dendríticas, los macrófagos, o las células T. Estas alteraciones pueden modificar la forma en que el sistema inmunitario percibe ciertos antígenos y, en algunos casos, desencadenar una respuesta inflamatoria exagerada.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO VII

Un ejemplo de esto es el benceno, que es conocido por causar toxicidad hematológica y alteraciones en el sistema inmunitario.

El contacto prolongado con benceno puede causar una activación anormal de las células T y B, provocando inflamación y daños tisulares.

5. Inflamación Sin Sensibilización Previa A diferencia de las reacciones alérgicas clásicas puede ser inmediata o de muy rápida aparición. Sin sensibilización previa

Esto sugiere que no siempre hay una fase de sensibilización inmunológica mediada por células T o B, lo que lo distingue de la dermatitis alérgica de contacto y lo acerca más a una inflamación irritativa directa.

Sin embargo, algunos químicos también podrían inducir respuestas más complejas que involucren la inmunidad adaptativa, especialmente si generan productos secundarios tóxicos o inflamatorios que interfieran en la función celular.

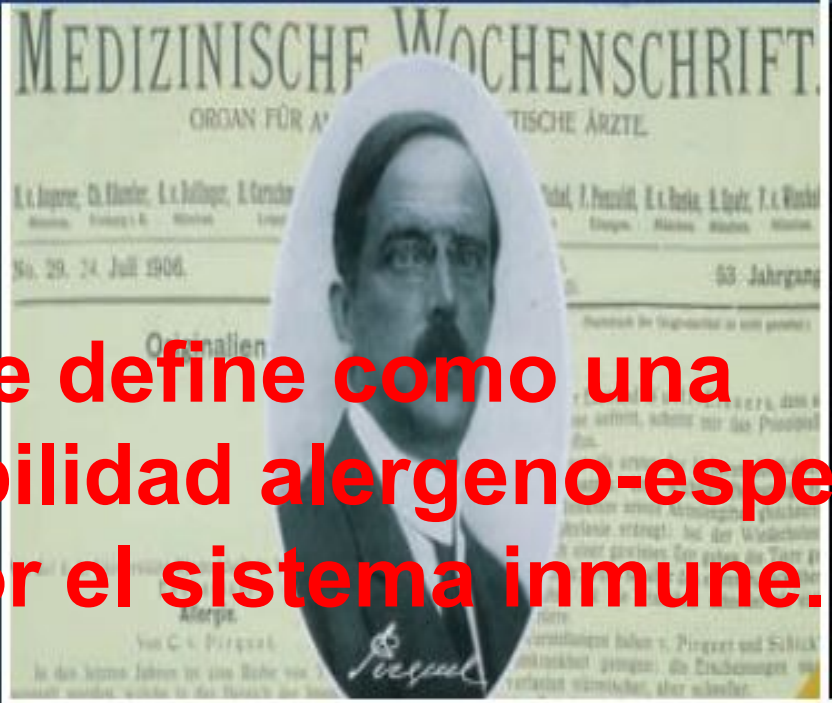
HIPERSENSIBILIDAD TIPO VII

Dermatitis de contacto irritativa: Causada por la exposición directa a agentes químicos que no requieren sensibilización previa, pero que producen inflamación mediante daño tisular directo.

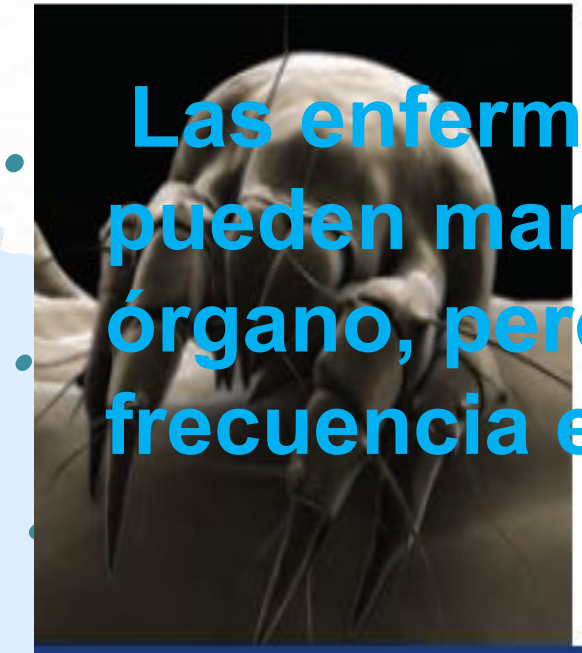
Neumonitis por exposición a químicos: Algunas sustancias químicas inhaladas pueden desencadenar respuestas inflamatorias pulmonares sin un componente inmunológico clásico, afectando directamente a las células del epitelio respiratorio.

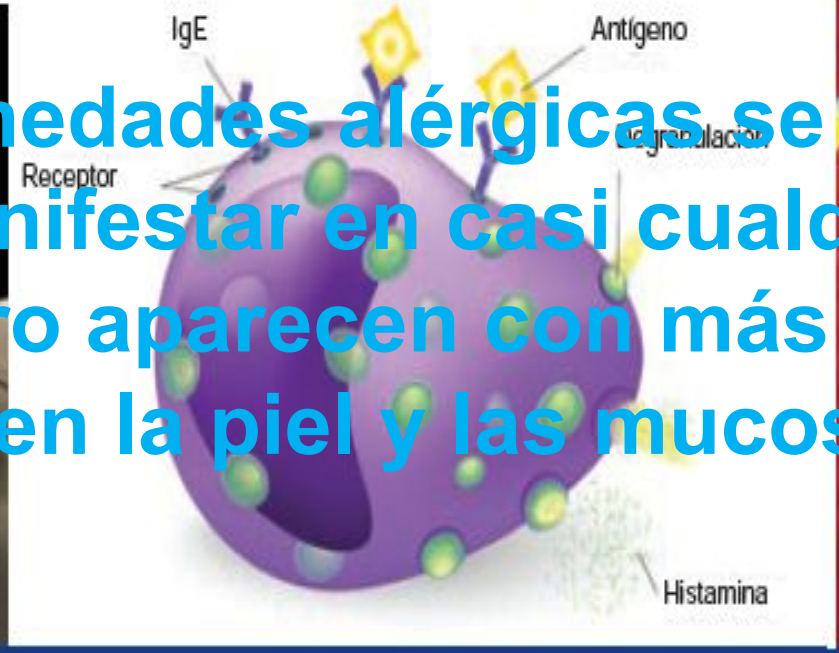
Lesiones químicas oculares: Algunas sustancias pueden causar daño inmediato en las mucosas y conjuntiva, activando respuestas inmunitarias innatas locales.

Se enfatiza más la participación de células inmunitarias innatas (macrófagos, neutrófilos) y menos de la inmunidad adaptativa mediada por células T y B, aunque en algunos casos se puede activar la respuesta adaptativa.



la Alergia se define como una hipersensibilidad alergeno-específica y mediada por el sistema inmune.



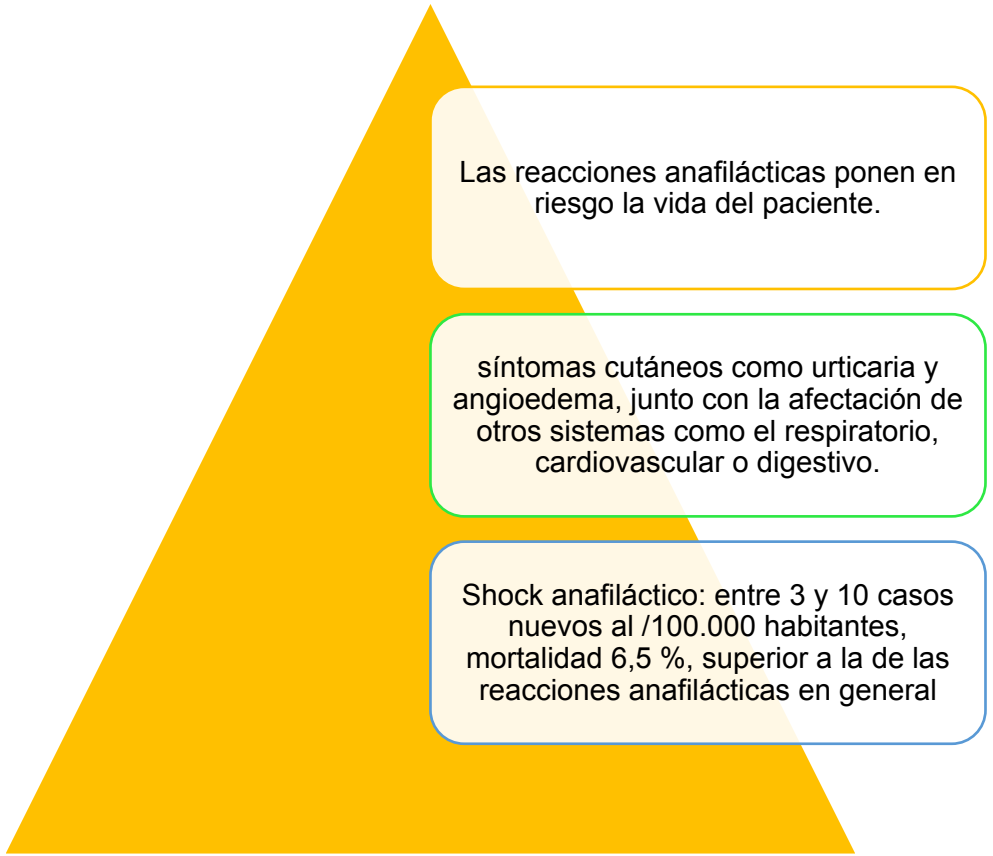


Las enfermedades alérgicas se pueden manifestar en casi cualquier órgano, pero aparecen con más frecuencia en la piel y las mucosas

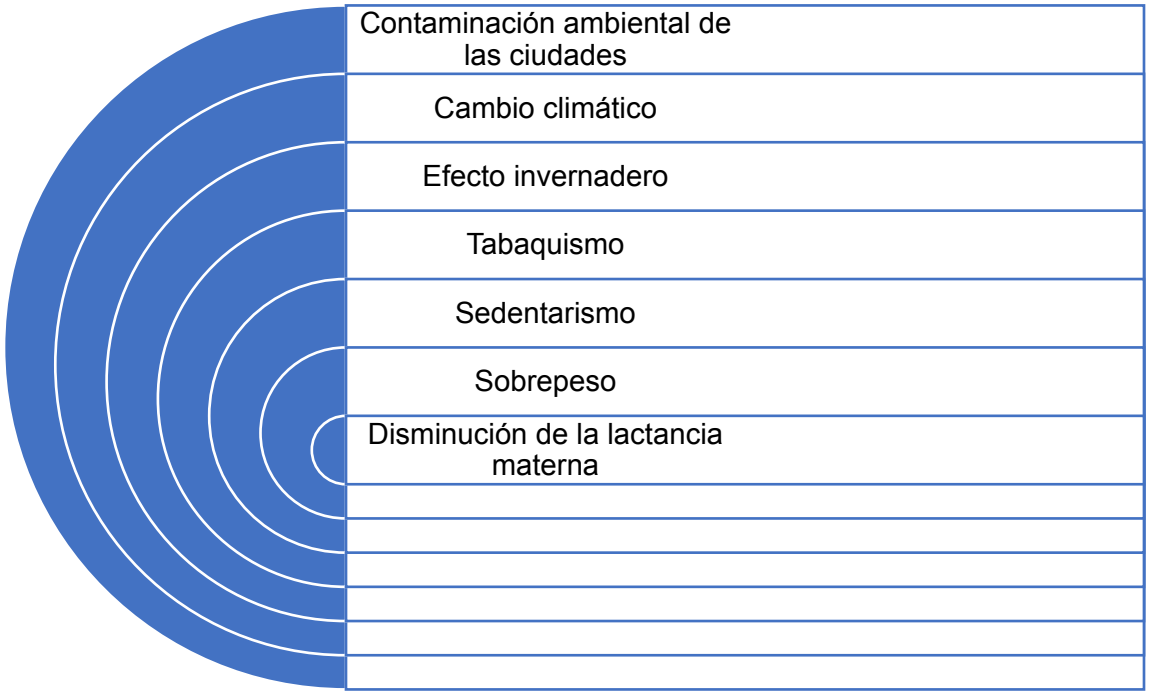
ENFERMEDADES ALÉRGICAS

ENFERMEDADES ALÉRGICAS

ENFERMEDADES ALÉRGICAS



ENFERMEDADES ALÉRGICAS



relevantes en el desarrollo fundamentalmente a los países desarrollados europeos cómo cada vez más afecta a todo los países y continentes del planeta

ALERGIA

Es una reacción de defensa del organismo contra sustancias externas que penetran en el cuerpo.

Esas sustancias pueden penetrar por el aparato digestivo (alimentos, medicamentos), por el aparato respiratorio (inhalantes), absorbidas por la piel (contactantes), o atravesando la piel (inyecciones, picaduras).

El sistema inmune reconoce esas sustancias como extrañas e intenta neutralizarlas.

Las personas con alergia las intentan neutralizar por mecanismos que se vuelven dañinos contra el propio organismo, y causan los síntomas de alergia.

ALERGIA

No constituye una enfermedad en sí misma, sino más bien un mecanismo que conduce a la enfermedad.

Se manifiesta en forma de distintos trastornos tales como la anafilaxia, la urticaria, el angioedema, la rinoconjuntivitis alérgica, el asma alérgica, la enfermedad del suero, las vasculitis alérgicas, la neumonitis por hipersensibilidad, la dermatitis atópica (eczema), la dermatitis de contacto o las reacciones granulomatosas, reacciones de hipersensibilidad inducidas por alimentos o fármacos.

ATOPÍA

Predisposición genética a desarrollar reacciones de hipersensibilidad de tipo I, produciendo altos niveles de IgE a los alérgenos comunes

ALERGIA

Encontrar la causa y prevenir los síntomas y la progresión de la enfermedad, en lugar de sólo ofrecer medicamentos para suprimir los síntomas.

Se ha producido un aumento constante en la prevalencia de enfermedades alérgicas a nivel mundial con un 30-40% de la población del mundo afectada por una o más enfermedades alérgicas tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo.

ALERGIA

Las alergias complejas que involucran polisensibilización y afectación de múltiples órganos van en aumento

Se prevé que los problemas alérgicos seguirán en aumento conforme la contaminación atmosférica y la temperatura ambiente aumenten.

Estos cambios ambientales afectarán a los recuentos de polen, la presencia de insectos, y la presencia de hongos asociados a las enfermedades alérgicas.

ALERGIA

Es importante poder diferenciar entre pacientes monosensibilizado y polisensibilizado ya que estos últimos poseen:

_ Una frecuencia más alta de antecedentes familiares de alergia (asma y rinitis) .

_ Una mayor prevalencia de síntomas de asma y rinitis.

_ Una mayor prevalencia de multimorbilidad.

_ Un nivel más alto de IgE específica y un nivel más alto de IgE total en comparación con monosensibilizado.

_ Una sensibilización más amplia a diferentes alérgenos.

_ La persistencia de enfermedades alérgicas con una menor probabilidad de remisión de sensibilización IgE y alergia clínica.

ALERGIA

Suele comenzar en los primeros 3 meses de vida, y muy raramente en el nacimiento, con un importante antecedente genético.

En algunos casos no persiste de por vida, y algunos pacientes lo superan espontáneamente.

Muchas enfermedades alérgicas tienen una evolución crónica, pero hay formas de curación.

Este aumento es especialmente importante en los niños, en quienes se observa la mayor tendencia de aumento en las últimas dos décadas.

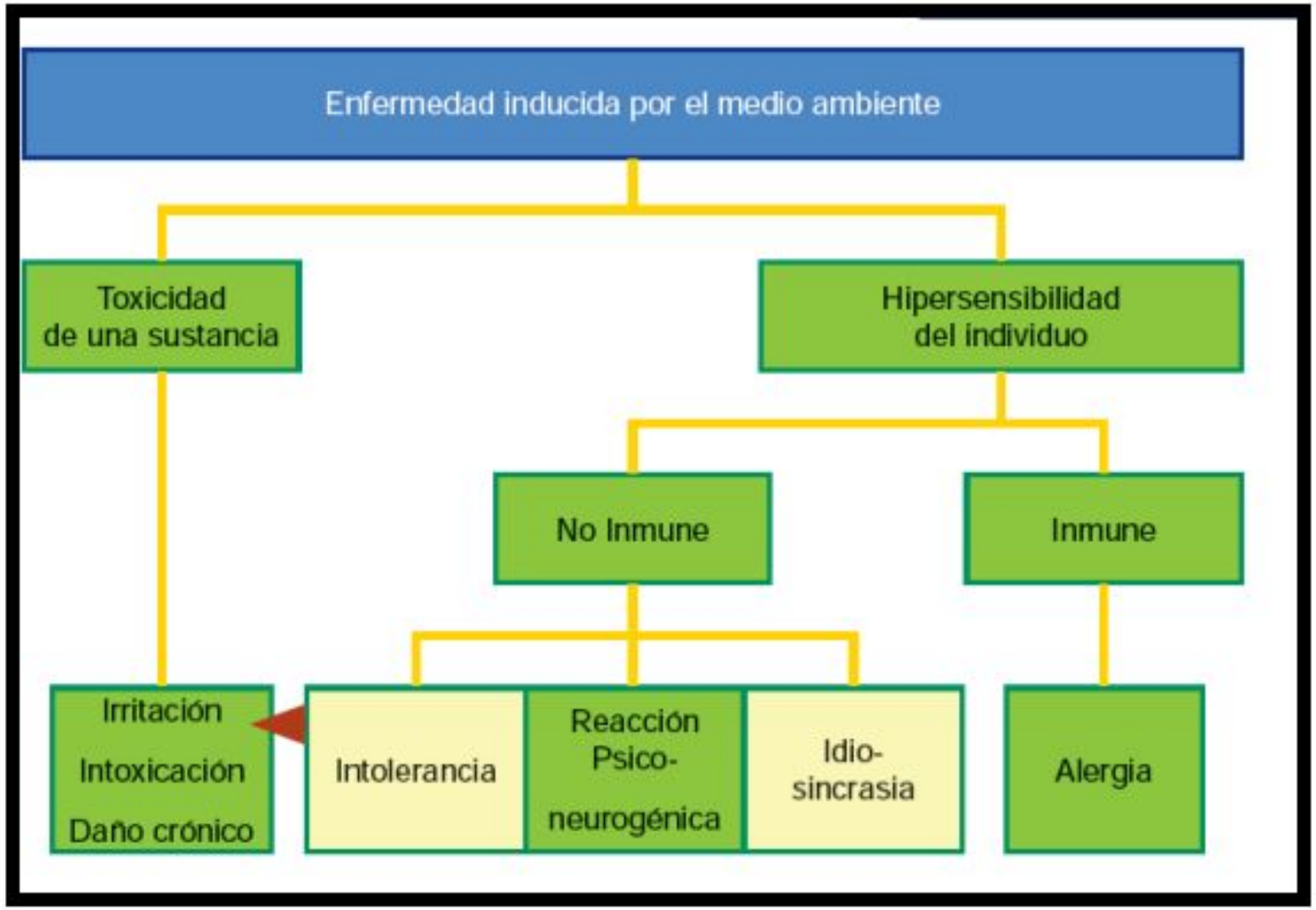
ALERGIA

Este antígeno sólo produce reacción en personas sensibilizadas al mismo y se denomina ALÉRGENO.

Rinitis alérgica 10-25% ,es la más frecuente .

Se estima que para el año 2040 el 50% de la población occidental padecerá algún tipo de alergia.

ALERGIA


Enfermedad inducida por el medio ambiente
Toxicidad de una sustancia
Hipersensibilidad del individuo
No Inmune
Inmune
Irritación
Intoxicación
Daño crónico
Intolerancia
Reacción Psico-neurogénica
Idio-sincrasia
Alergia

ALERGIA

En la alergia alimentaria también pueden existir otros mecanismos no dependientes de IgE.

Un 10- 20% de las reacciones adversas a medicamentos obedecen a un mecanismo alérgico o inmunológico.

COMO SE GENERA LA ALERGIA

EN AMBOS CASOS SE DETECTA IGE ESPECIFICA

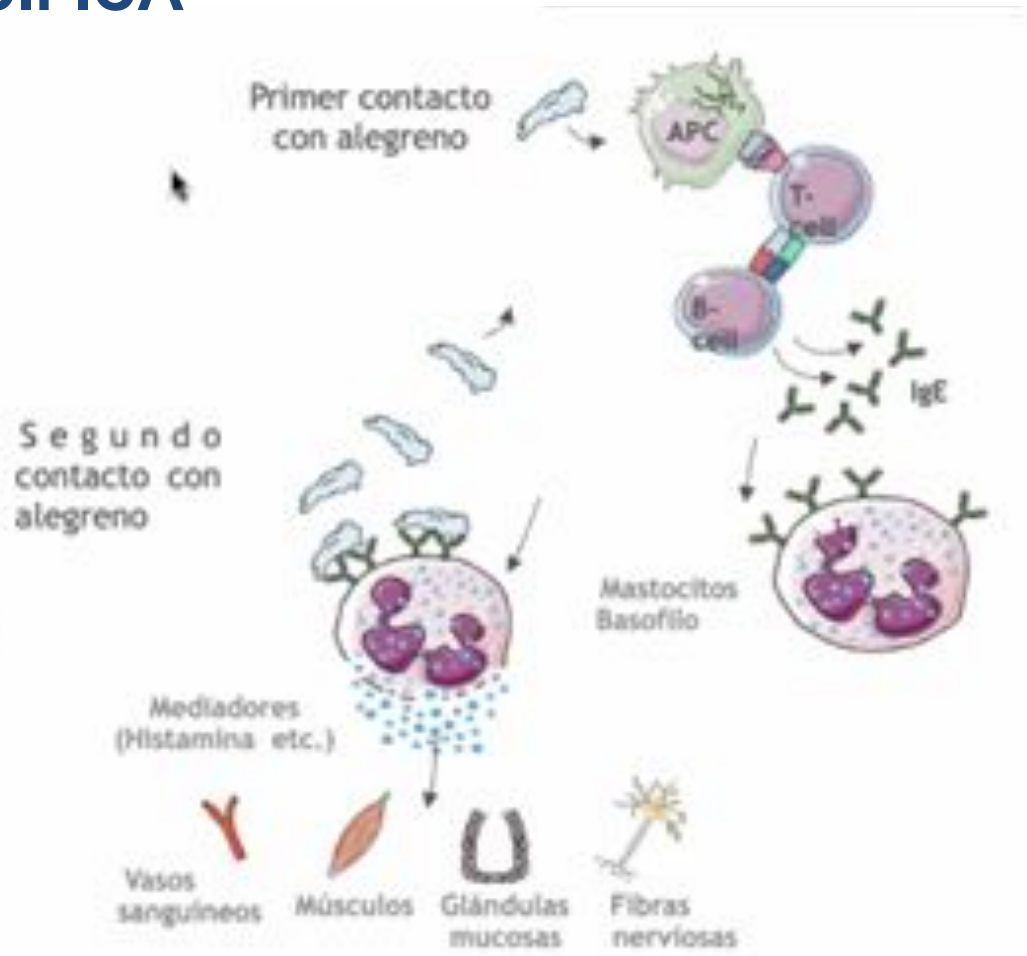
Sensibilización*

- Primer contacto con alegreno
- Activación de la célula inmune
- Producción de IgE
- Desarrollo de memoria
- Sin síntomas

*No siempre se desarrolla alergia

Alergia

- Segundo contacto (mismo alergeno)
- Sensibilización
- Unión del alergeno a la IgE ¨pegada¨ a la célula inmune
- Síntomas clínicos



SINTOMATOLOGIA

Fiebre del heno

Rinitis alérgica
Similar resfrío
Secreción nasal
Picazón ojos
Congestión
Estornudos

Eczema

Piel seca con comezón
Ampollas exudan
Prurito
Descamación

Urticaria

Ronchas con prurito
Tamaño variado

Conjuntivitis

Enrojecimiento o inflamación de la parte blanca del ojo

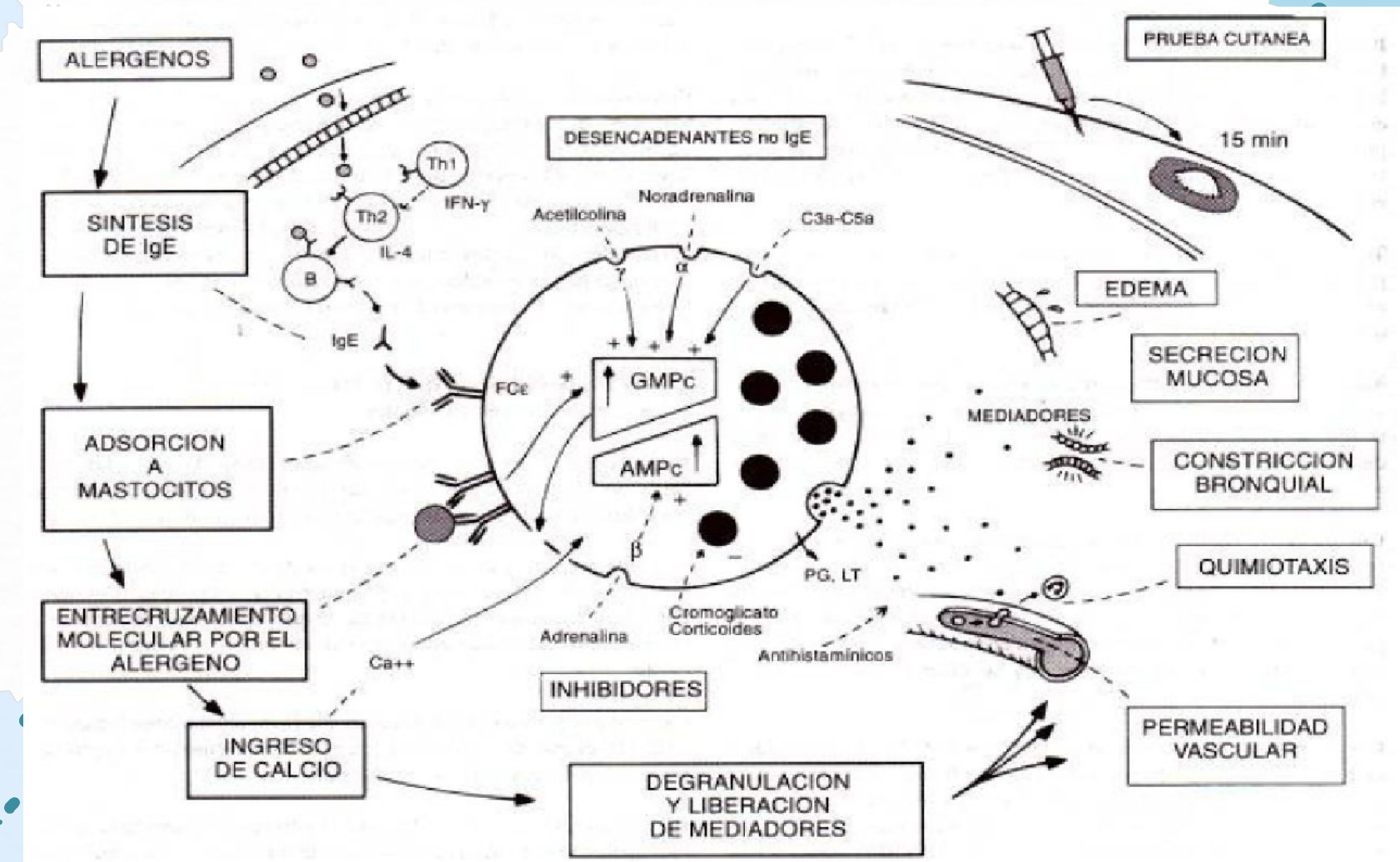
Asma

Vias resp. se estrechan e hinchan.
Dificultad respiratoria, tos, sibilancias, falta de aire

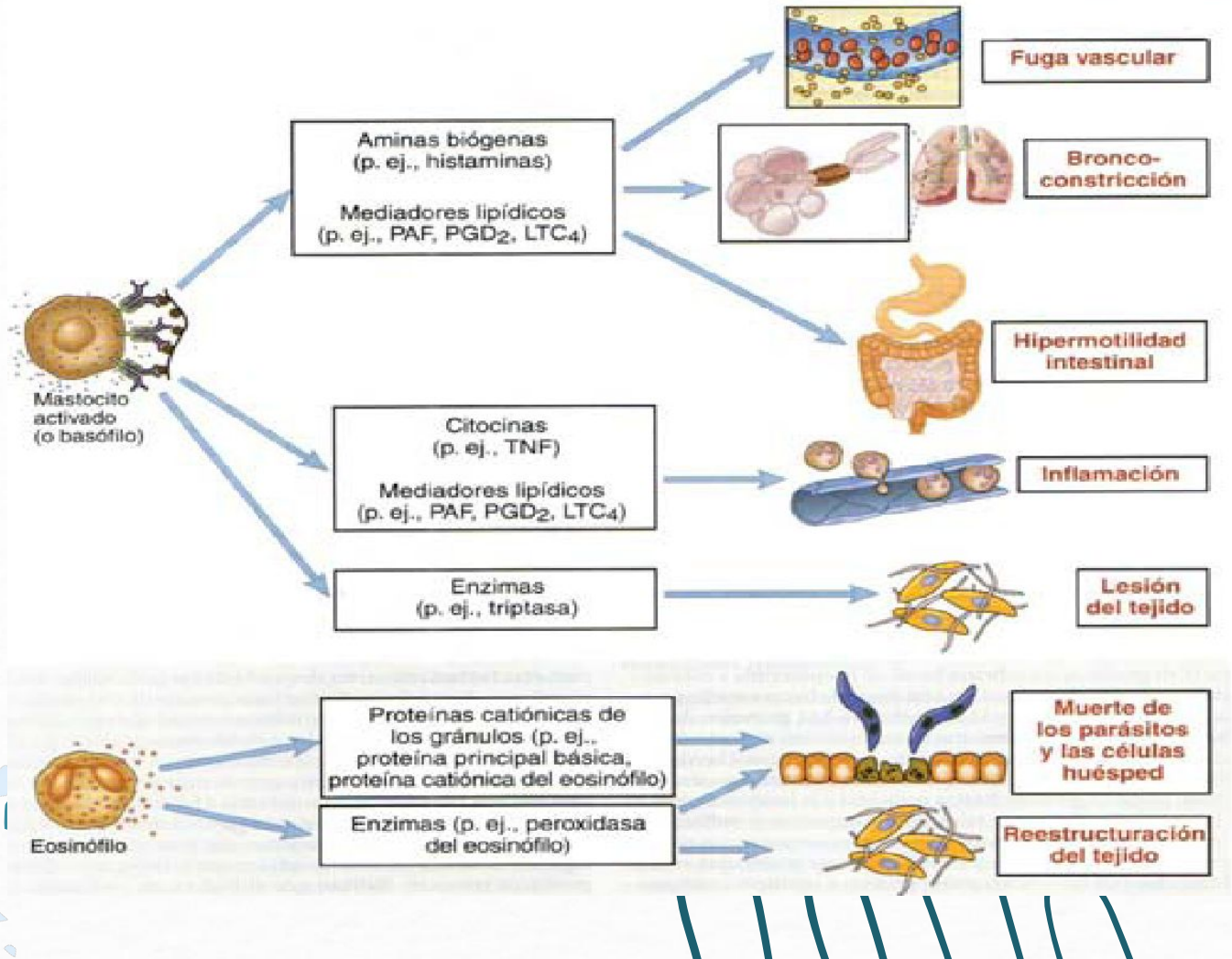
Anafilaxis

Avalancha de sustancias químicas que provocan disminución presión y estrech. vias resp.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO I



HIPERSENSIBILIDAD TIPO I



Ojo normal

Ojo con conjuntiva inflamada o irritada

Rinitis Alérgica

Urticaria y Angioedema

Dermografismo

1a.

1b.

Fig 1. Evidence of folic acid allergy as manifested by skin prick test positivity (1a.), and urticaria induced by food challenge of 400 mcg of folic acid (1b.).

ALERGIA A MEDICAMENTOS

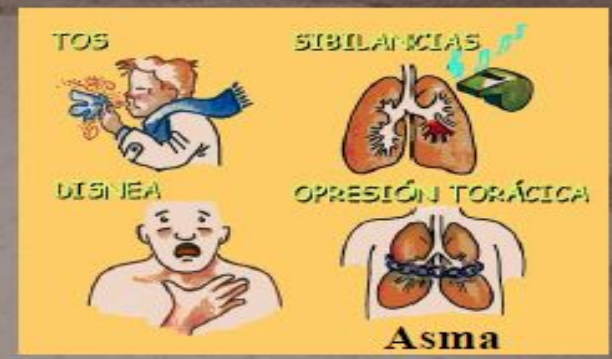
Eczema vesicular típico

Urticaria

Conjuntivitis

Angioedema

Gastroenteritis



Asma

Rinorrea

ALERGIA

Una característica para poder sospechar que tipo de reacción está implicada es el tiempo de reacción desde el contacto con el alérgeno.

PREVALENCIA

- La alergia es la tercer enfermedad crónica mas común en chicos por debajo de 18 años

- En todo el mundo, la tasa de sensibilización a uno o mas alergenos son actualmente 40 - 50%
- Alrededor del 60% de pacientes alérgicos están polisensibilizados

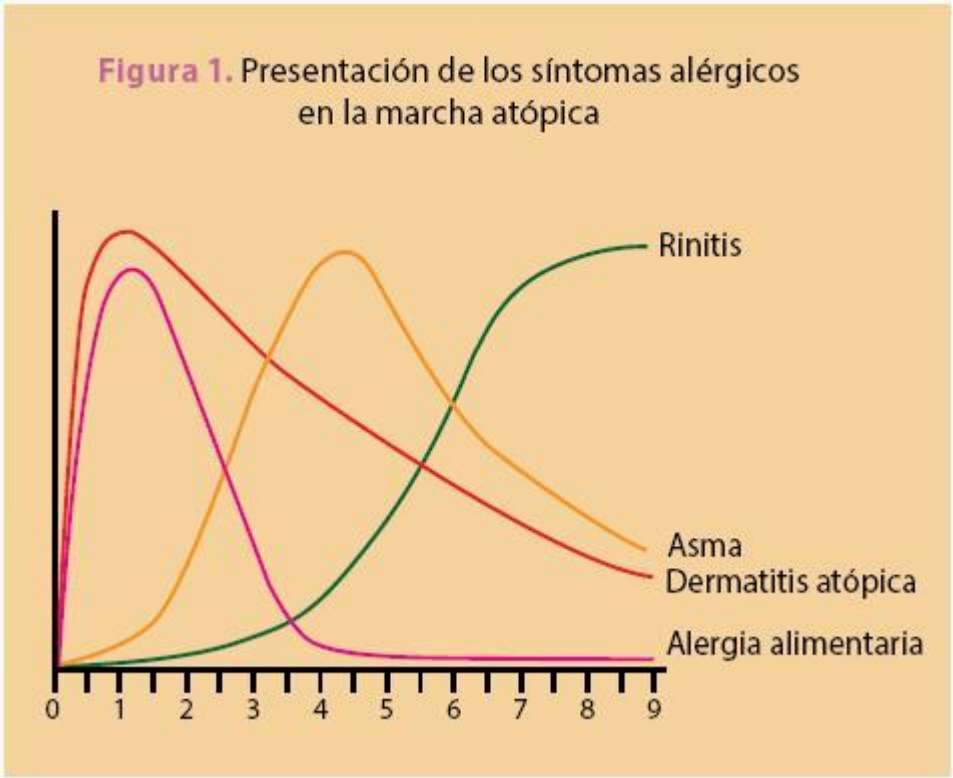
La predicción actual es que para 2025 la mitad de toda la población de la UE estará afectada por enfermedades alérgicas crónicas*

*EAACI, 2016; GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network): http://www.aaaai.org/about-aaaai/newsroom/allergy-statistics

MARCHA ATÓPICA

Se denomina a la **secuencia de enfermedades alérgicas que tiene una persona a lo largo del tiempo**.

El enfoque actual de los pediatras especialistas en alergias apunta a la predicción y prevención.



La dermatitis atópica infantil y la alergia alimentaria preceden a la aparición de la patología alérgica respiratoria (rinitis y asma).

HIPÓTESIS QUE EXPLICARÍAN EL INCREMENTO EN LA PREVALENCIA DE ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Existen varias en las últimas décadas.

1. Hipótesis de la Higiene
2. Hipótesis de la Exposición al Microbioma
3. Hipótesis de la "Carga Tóxica" o del Ambiente Moderno
4. Hipótesis de la Dieta Moderna
5. Hipótesis de la Dualidad de la Exposición a Alérgenos
6. Hipótesis de la Teoría de las Grasas
7. Hipótesis Genética

1 HIPÓTESIS DE LA HIGIENE

En los países desarrollados en las últimas décadas, un incremento en las alergias, neoplasias, y enfermedades autoinmunes.

Su incremento tiene una relación directa con el modo de vida actual, de excesiva limpieza y poca exposición antigénica.

Esta se basa en conceptos de inmunidad innata y adaptativa, cooperación celular, diferenciación Th1/Th2, citocinas e hipersensibilidad.

Evidencia: La menor prevalencia de alergias en ambientes rurales o en países en vías de desarrollo, donde los niños están más expuestos a infecciones tempranas y flora bacteriana diversa

1 -HIPÓTESIS DE LA HIGIENE

Estudios que la apoyan: considerado /tamaño de las familias/contacto con animales/ prevención de las infecciones virales/ inmunizaciones/ consumo de probióticos, prebióticos y antibióticos.

Al limitar la exposición a ciertos antígenos desde tempranas edades se reduce el desarrollo del sistema inmune y lo predispone a desarrollar procesos alérgicos.

2. Hipótesis de la Exposición al Microbioma

Una disminución de la diversidad microbiana fue propuesta como la mayor causa de la epidemia alérgica.

Ha encontrado apoyo específico en varios estudios epidemiológicos:

-1) Las alergias respiratorias están inversamente relacionadas con el número de diferentes infecciones transmitidas por alimentos.

-2) Una diversidad más baja de la carga de la flora microbiana en la primera semana de vida; asociada eccema atópico a los 18 meses.

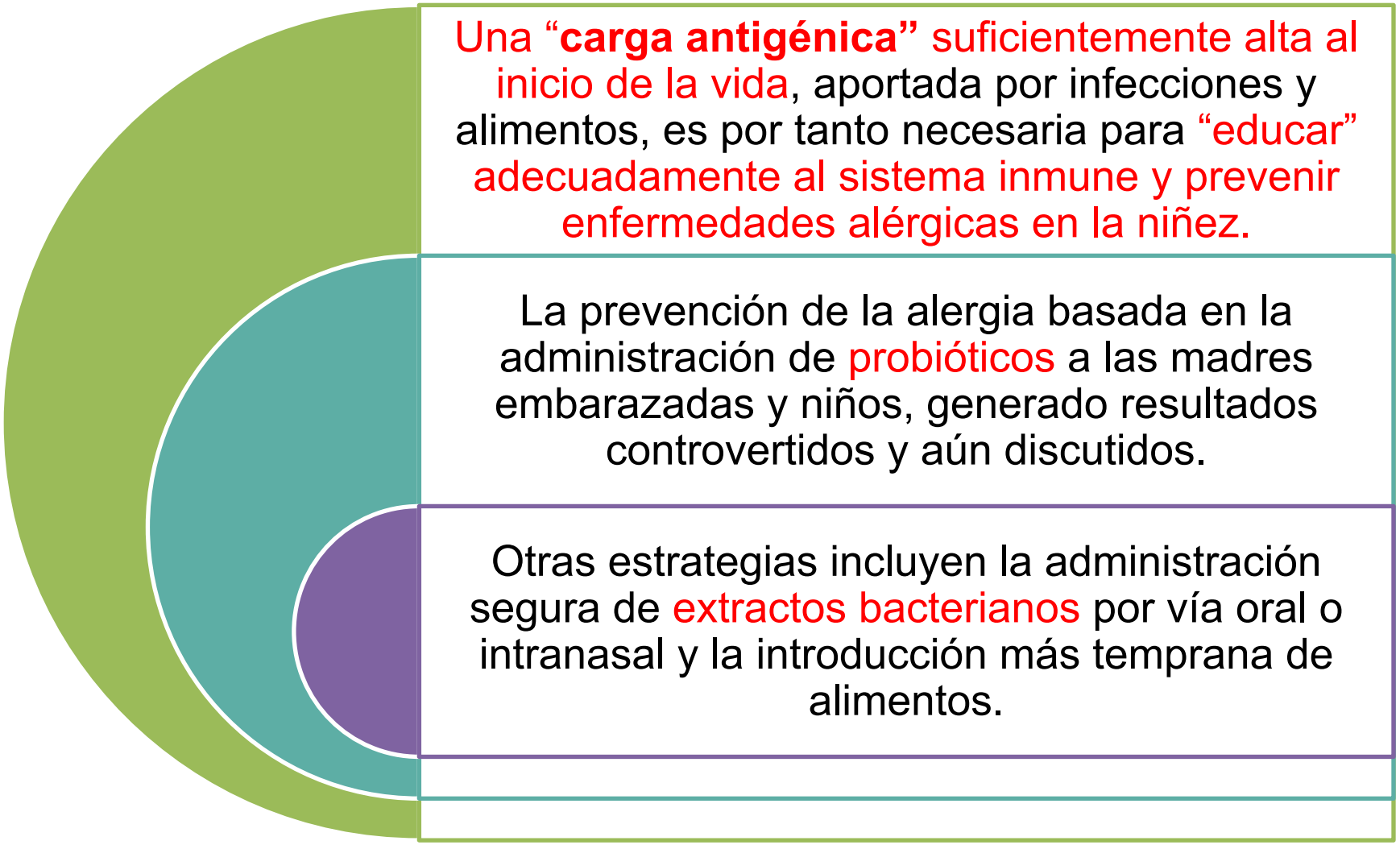
-3) La probabilidad de desarrollar asma en niños de granja está inversamente relacionada con el rango de exposición ambiental a hongos y bacterias

2. Hipótesis de la Exposición al Microbioma

Expone que más que alterar la correcta maduración del sistema inmune, se inhibe la colonización adecuada del microbiota en el individuo, generando procesos como el síndrome del intestino inflamado, con alta incidencia en niños.

Evidencia: Estudios que muestran que el parto por cesárea, la alimentación con fórmula (en lugar de lactancia materna) y el uso temprano de antibióticos, todos factores que alteran la colonización bacteriana normal, están correlacionados con una mayor incidencia de alergias.

2. Hipótesis de la Exposición al Microbioma



3. Hipótesis de la "Carga Tóxica" o del Ambiente Moderno

FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES
Contaminantes intramuros (ambientales interiores)

Estos factores son reconocidos por su capacidad para desencadenar o agravar enfermedades alérgicas, especialmente en personas con predisposición genética.

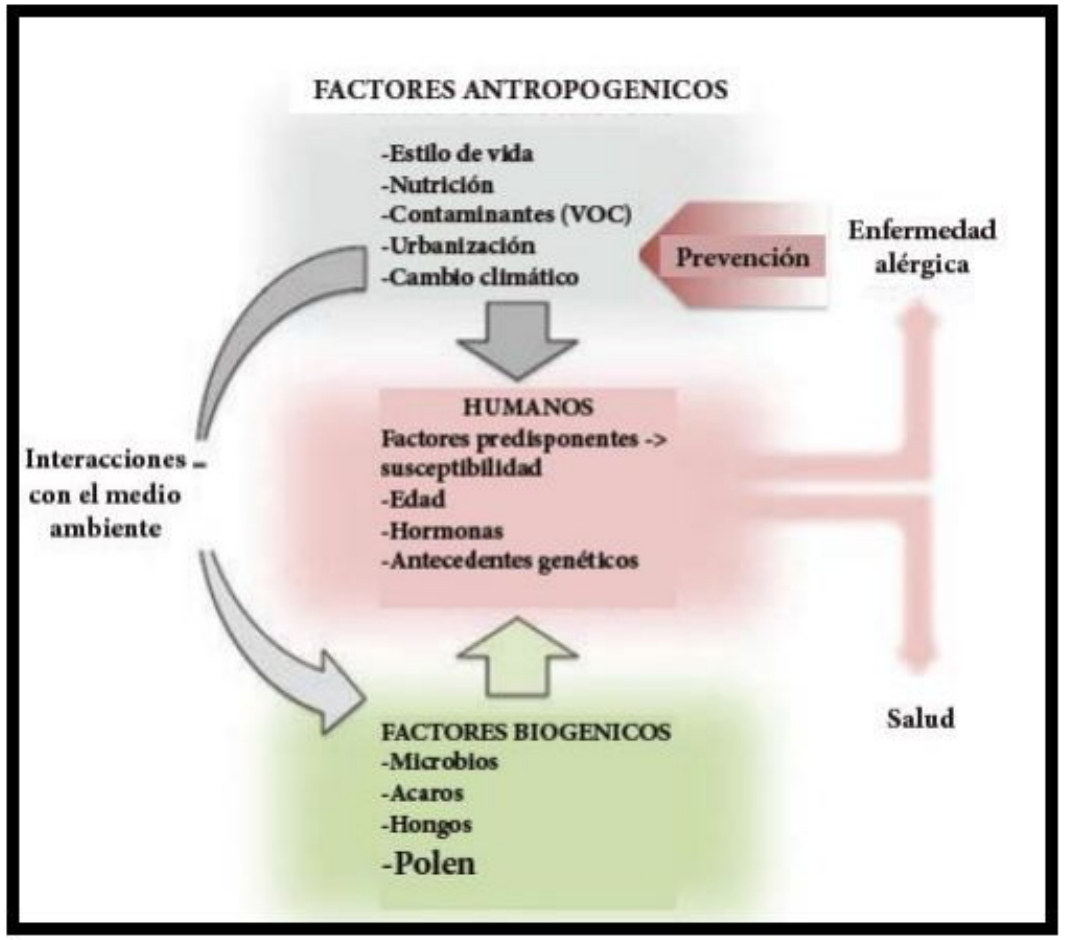
Entre los más relevantes se incluyen:

-Compuestos Orgánicos Volátiles (COV): presentes en productos de limpieza, pinturas, pegamentos y materiales de construcción, pueden inducir síntomas alérgicos y respiratorios al ser inhalados.

-Humo del Tabaco Ambiental (HTA): una mezcla compleja de compuestos volátiles, monóxido de carbono y partículas sólidas, que incrementa el riesgo de sensibilización alérgica y empeoramiento del asma, especialmente en niños y fumadores pasivos.

-Ácaros y hongos: Son desencadenantes comunes de alergias respiratorias, como rinitis y asma, al generar sensibilización a través de la exposición crónica a sus proteínas alergénicas.

FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES



FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES
Contaminantes extramuros (ambientales exteriores)

Entre los contaminantes más estudiados están:

Partículas de diésel (DEP), NO_2, ozono y material particulado (PM): estos contaminantes, producto de la combustión de vehículos y procesos industriales, aumento de los síntomas asmáticos, rinitis alérgica y sensibilización a aeroalergenos.

Aunque no hay una asociación directa y consistente entre la contaminación del aire y la sensibilización alérgica en niños, algunos estudios sugieren que estos contaminantes exacerban los síntomas respiratorios en individuos ya sensibilizados.

Ozono: Además de su efecto directo en la función pulmonar, el ozono ambiental puede alterar el contenido de alérgenos y la composición lipídica del polen, abedul, lo que amplifica la respuesta inmunitaria en pacientes alérgicos.

4. Hipótesis de la Dieta Moderna

Sugiere que los cambios en los hábitos alimenticios, mayor consumo de alimentos procesados, azúcares refinados, y grasas poco saludables (como las omega-6), junto con una menor ingesta de fibra y antioxidantes, han afectado tanto el sistema inmunitario como el microbioma.

Este desequilibrio puede predisponer al desarrollo de alergias.

Evidencia: Relación entre la dieta alta en omega-6 y la inflamación, además de estudios que muestran que una dieta rica en fibra y antioxidantes tiene efectos protectores al mejorar la salud intestinal y la función inmunológica.

5. Hipótesis de la Dualidad de la Exposición a Alérgenos

Para explicar la **epidemia de alergia alimentaria**
La **prevalencia** ha aumentado dramáticamente en las últimas dos décadas a nivel mundial

Factores ambientales/Estilo de vida/hábitos dietéticos /interacciones materno-neonatales/ composición cualitativa y cuantitativa de la **microbiota**.

Estos factores parecen tener una mayor influencia en las primeras etapas de la vida

5. Hipótesis de la Dualidad de la Exposición a Alérgenos

- Los bebés con eczema tienen un alto riesgo de desarrollar alergia alimentaria mediada por IgE.

- Esta hipótesis establece que el contacto con **alérgenos a través de la piel eccematosa** puede causar sensibilización alérgica, mientras que es más probable que la exposición a través del tracto gastrointestinal induzca tolerancia inmunológica.

- Un ensayo clínico histórico, LEAP (N Engl J Med 2015), demostró claramente que la **administración oral temprana y regular** de proteínas de maní , en bebés sensibilizados de alto riesgo y no sensibilizados, **redujo drásticamente la incidencia de alergia** a maní en niños de 5 años, en comparación con bebés que evitaron la ingestión de maní .

5. Hipótesis de la Dualidad de la Exposición a Alérgenos

Se creía que se originaba en el intestino, a través de un fallo en los mecanismos de tolerancia oral.

La **ruta de sensibilización cutánea a alérgenos alimentarios** se ha establecido con fuerza y, actualmente, se está proponiendo la **vía respiratoria** como ruta de sensibilización a los alérgenos alimentarios.

5. Hipótesis de la Dualidad de la Exposición a Alérgenos

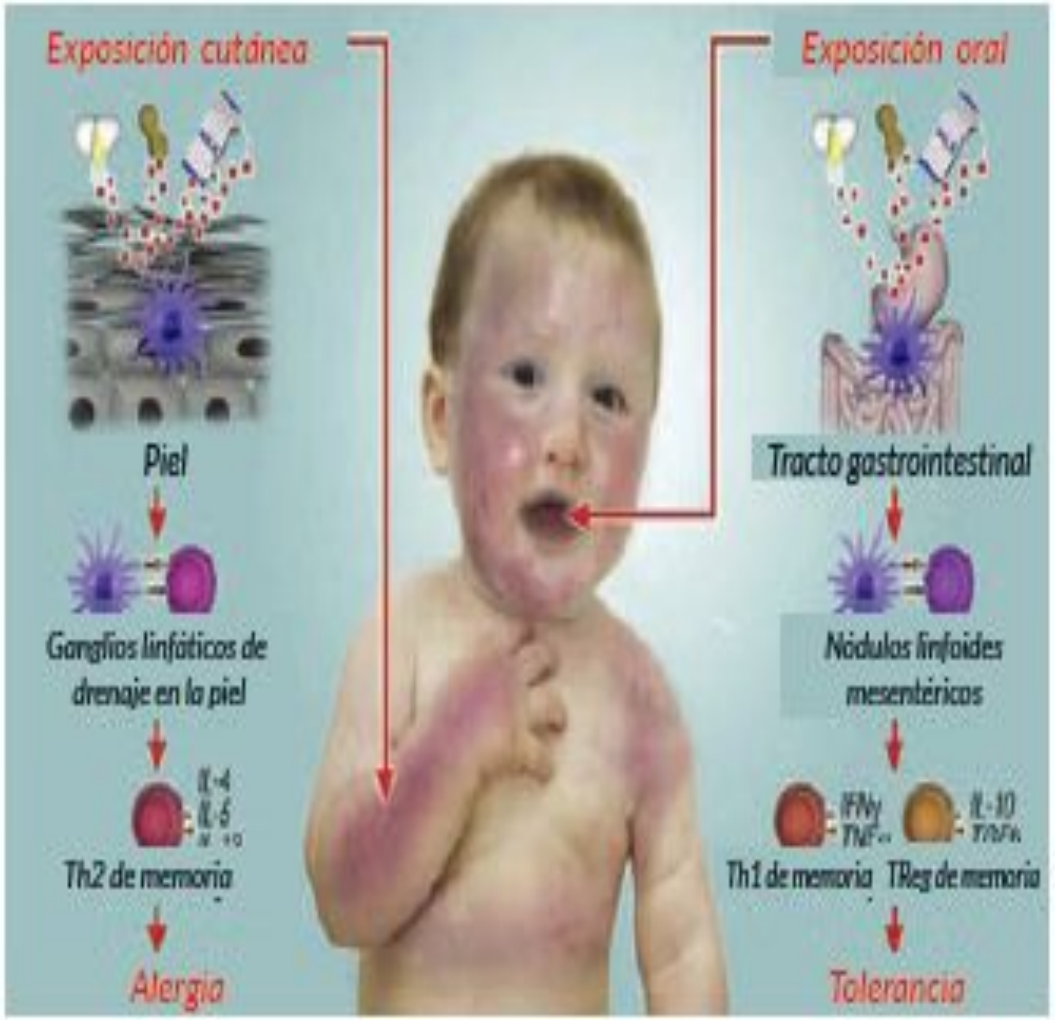


Fig. 2 La hipótesis de exposición dual del alérgeno para la patogénesis de la alergia a alimentos. La sensibilización alérgica resulta de la exposición cutánea y la tolerancia se produce como resultado de la exposición oral a alimentos. *(Reproducido de J Allergy Clin Immunol, 121/6,Lack G. Epidemiologic risks for food allergy, 1331-1336, Derechos Reservados 2008, con permiso de Elsevier.)*

Si eliminamos esos alimentos, o los introducimos «muy tardíamente» por la boca

-mientras que en el ambiente por vía cutánea la persona está expuesta a ese alérgeno

- se rompe ese equilibrio natural y se puede generar una reacción.

6. Hipótesis de la Teoría de las Grasas

Vinculada con la hipótesis de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs), /cambios en la dieta occidental moderna, aumento en el consumo de ácidos grasos omega-6 y la disminución de ácidos grasos omega-3, han contribuido al incremento de enfermedades alérgicas

Ácidos grasos omega-6 (principalmente ácido linoleico se metabolizan en el cuerpo en compuestos proinflamatorios, como las prostaglandinas E2 y los leucotrienos de la serie 4. / involucrados en la exacerbación de las respuestas inflamatorias y alérgicas, /promueven la producción de IgE y el desarrollo de enfermedades alérgicas (asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica).

Ácidos grasos omega-3, tienden a ser antiinflamatorios. Sus metabolitos, inhiben la producción de citoquinas inflamatorias y reducen la respuesta alérgica.

HIPÓTESIS CONTEMPORÁNEAS
VITAMINA D

HIPÓTESIS DE LOS ANTIOXIDANTES

Epidemiologic risk for food allergy. JACI 2008; 121:1331-1336, considera que la vitamina C y B caroteno podrían tener efecto antiinflamatorio protector sobre el asma.

De aquí que dietas mediterráneas sean vinculadas con menor índice de rinitis y asma.

DESARROLLO DE ENFERMEDADES ALERGICAS

El desarrollo y expresión fenotípica de las enfermedades alérgicas depende de una compleja interacción entre:

- Factores genéticos
- Factores ambientales
  - Exposición a alérgenos de alimentos
  - Exposición a aeroalérgenos
- Factores de riesgo/protectores
  - Humo de tabaco
  - Microbios, endotoxinas, LPS
  - Infecciones
  - Dieta (nutrientes/alimentos)
  - Otros

La edad, dosis y duración de la exposición son importantes efectos sinérgicos

Hipótesis sobre causas del incremento de las enfermedades alérgicas
• Cambios en factores dietéticos
• Cambios en exposición a alergenos
• Modificación en la carga de infecciones – hipótesis de la higiene
• Contaminantes/irritantes
• Obesidad
• Factores en el estilo de vida

Predicción de sensibilización y enfermedad alérgica persistente
Predicción para sensibilización y enfermedad alérgica
• Herencia atópica
• IgE elevada en sangre de cordón umbilical
• Sensibilización temprana a alimentos y aeroalérgenos
• Sensibilización persistente
Predicción para enfermedad alérgica persistente de la vía aérea en adolescencia/adultez
• Sensibilización persistente
• Polisensibilización y alto grado de sensibilización
• Inicio temprano de asma persistente
• Enfermedad severa
• Disminución de función pulmonar
• Presencia de otra enfermedad alérgica

Posibles factores ambientales que influyen en el desarrollo de enfermedades alérgicas	
Factores de Riesgo	**Factores de protección**
Exposición a alergenos	Lactancia materna exclusiva por 4-6 meses
¿Humo de tabaco?	¿Exposición temprana a endotoxinas, LPS, helmintos?
¿Falta de lactancia materna?	¿Infecciones?
¿Introducción temprana de alimentos sólidos?	Dieta/nutrientes? Antioxidantes, lípidos, probióticos, vitaminas
¿Modo de parto (cesárea)	
¿Infecciones?	
¿Tratamiento temprano con antibióticos?	

FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD ALERGICA

- ALÉRGENOS
- GENÉTICA Los factores genéticos que influyen en la expresión de atopía son diferentes de los que influyen en las manifestaciones de la enfermedad o su severidad en órganos específicos.