

Nuevos mecanismos de hipersensibilidad en enfermedades alérgicas

New hypersensitivity mechanisms in allergic diseases

Dr. Ernesto Onuma Takane*

En 1887, el Dr. Paul Ehrlich anunció su teoría de las cadenas, que se referían a la interacción de anticuerpos con receptores en las células, concluyendo que el sistema inmune estaba diseñado para combatir agentes hostiles y nunca propios. En 1901, introdujo el término de «*horror autotoxicus*» para referirse a un estado fisiológico fatal cuando el sistema inmune combate componentes propios (*Figura 1*).¹

En 1906, el Dr. Clemens Freiherr von Pirquet describió la respuesta alérgica y la enfermedad del suero y refería en su libro *Allergie* que «el anticuerpo protector de enfermedad puede ser responsable de generar enfermedad, lo que parece un absurdo» (*Figura 2*).

En 1960, dos médicos austriacos, los Dres. Frank Macfarlane Burnet y Peter Brian Medawar introdujeron el término de tolerancia inmunológica y lo definieron como un estado indiferente de no reactividad a sustancias que normalmente producirían una respuesta inmune. Esta definición, permitió entender mejor el concepto de que la pérdida de esta tolerancia explicaba el daño a antígenos propios. Los trabajos sobre tolerancia inmune fueron reconocidos por el premio Nobel en medicina y/o fisiología en ese mismo año (*Figura 3*).

En 1963, el Dr. Ian Mackay junto con el Dr. Macfarlane editó uno de los primeros libros acerca de enfermedades autoinmunes¹ (*Figura 4*). En ese mismo año, los

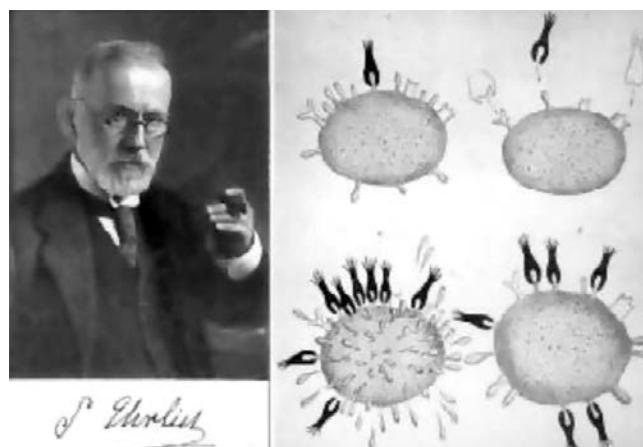


Figura 1: Dr. Paul Ehrlich y la ilustración de su teoría de las cadenas.

* Inmunólogo Pediatra
y Alergólogo.
ORCID:
0000-0002-5097-5856

doi: 10.35366/122274



Citar como: Onuma TE. Nuevos mecanismos de hipersensibilidad en enfermedades alérgicas. Alergia Asma Inmunol Pediatr. 2025; 34 (2-3): 43-48. <https://dx.doi.org/10.35366/122274>

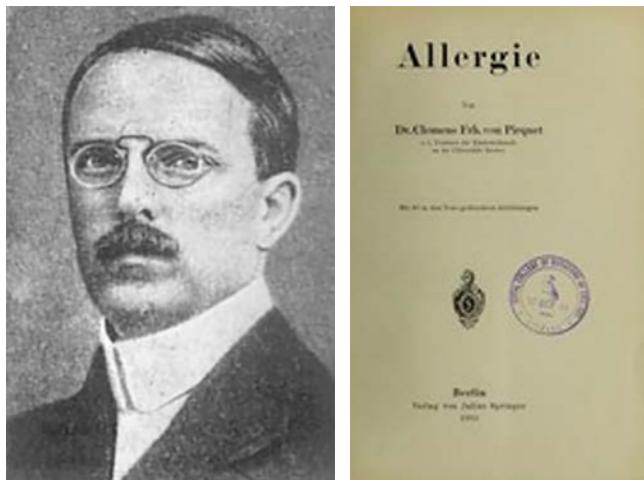


Figura 2: Dr. Clemens Freiherr Von Pirquet y portada del libro *Allergie*.

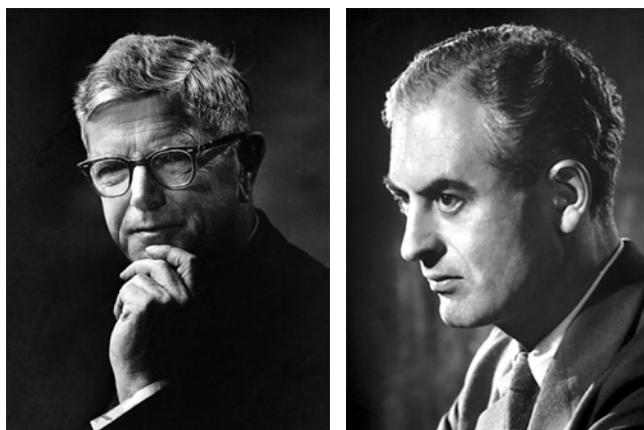


Figura 3: Dr. Frank Macfarlane Burnet y Dr. Peter Brian Medawar.

Dres. Philip Gell y Robin A. Coombs se refirieron a la pérdida de tolerancia inmune y sobrerreacción del sistema inmune ocasionando daño al huésped como hipersensibilidad² (*Figura 5*). Dividieron la hipersensibilidad en cuatro mecanismos y lo publicaron en su libro *Clinical Aspects of Immunology*. Estos cuatro mecanismos son: tipo I anafiláctica, dependiente de reagina; tipo II por citotoxicidad; tipo III por complejos tóxicos; y tipo IV por hipersensibilidad tardía, mediada por células² (*Figura 6*).

En 2003, el Dr. Rajan modificó la clasificación original de Gell y Coombs, introduciendo el concepto de célula Th2 y linfocitos CD4 y CD8 (*Tabla 1*).

Con base en el avance del conocimiento de los diferentes fenotipos de linfocitos, en 2008, el Dr. Kay agregó dos subtipos: 2a y 2b del tipo 2 de la clasificación original, respectivamente, las reacciones de citotoxicidad y las reacciones asociadas a estimulación del linfocito B

y tres subtipos del tipo 4 que incluían a las células Th1, Th2 y citotoxicidad³ (*Tabla 2*).

En 2013, el Dr. Pichler modificó el mecanismo de hipersensibilidad de Gell y Coombs, dando importancia a la célula efectora⁴ (*Tabla 3*).

Estas modificaciones expresan, en cierta forma, el avance en el conocimiento sobre la inmunopatogenia de las enfermedades y cómo se han ido integrando a la clasificación inicial de 1963 de los Dres. Gell y Coombs. El descubrimiento de nuevos mecanismos relacionados con la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa tuvieron un impacto muy importante en la modificación de la clasificación original de Gell y Coombs.

El conocimiento de los diferentes fenotipos de linfocitos T CD4+ y T CD8+ permitieron un avance importante para entender mejor la respuesta inmune normal y su relación con la presencia de enfermedades alérgicas e inmunológicas⁵ (*Figura 7*).

En 1973, el Dr. Rolf Kiessling, del Instituto Karolinska, descubrió linfocitos capaces de lisar tumores que no pertenecían a un fenotipo B o T y las llamó células NK. En 2008, se reconocieron pertenecientes al grupo de células linfoides innatas.

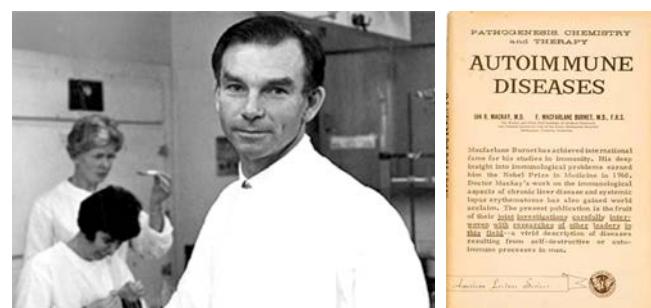


Figura 4: Dr. Ian Mackay y portada del libro *Autoimmune diseases*.

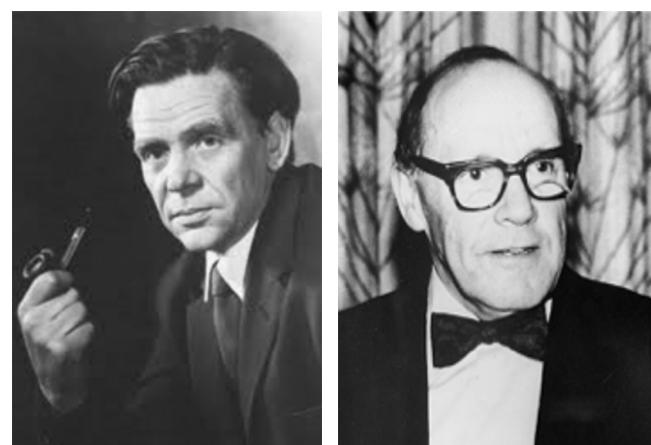


Figura 5: Dr. Philip Gell y Dr. Robin A. Coombs.

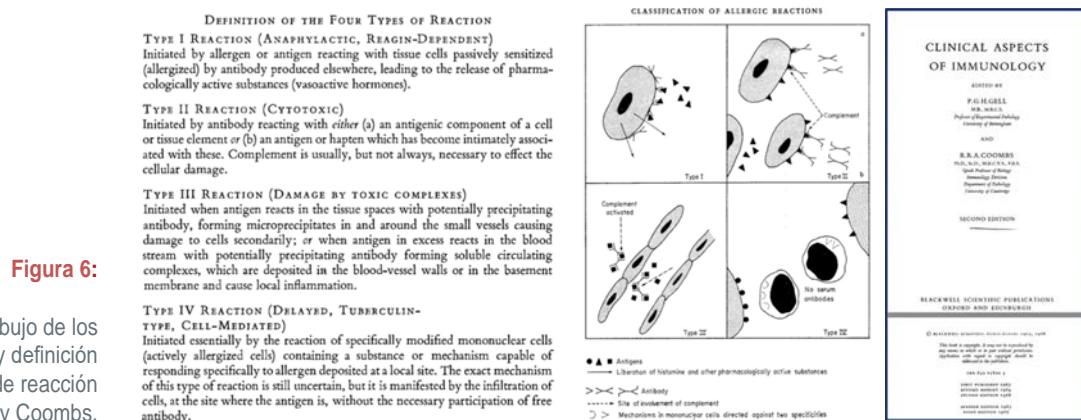


Figura 6:

Portada del libro y un dibujo de los diferentes mecanismos y definición de los cuatro tipos de reacción descritos por Gell y Coombs.

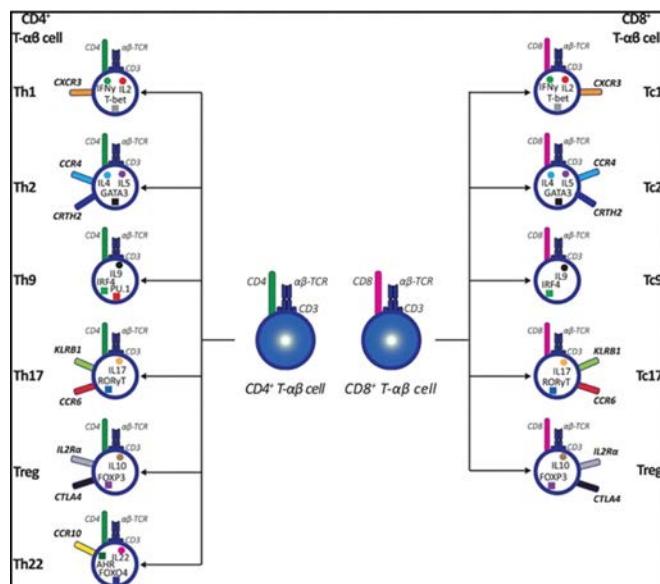


Tabla 1: Clasificación modificada de Rajan.

Original de Gell y Coombs	Actualización de Rajan
Tipo 1 Reacción de hipersensibilidad: IgE	Orquestada por células Th2
Tipo 2 Reacción de hipersensibilidad: anticuerpo vs antígeno, activación de complemento, PMN	Anticuerpos a antígenos de superficie de microorganismos, liberación de C5a, PMN
Tipo 3 Depósito de anticuerpo-antígeno, complemento, neutrófilo (complejos inmunes)	Complejos de anticuerpos con partículas virales circulantes
Tipo 4 Células T, macrófagos, NK, leucocitos (hipersensibilidad mediada por células)	Células CD4 y CD8 reconociendo抗ígenos virales presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad

Tomado de: Hopp RJ.³

Conocemos actualmente tres tipos de células linfoides innatas: ILC1, ILC2 e ILC3 con tres tipos de función inmune. El tipo 1 para las células NK e ILC1, el tipo 2 para las células ILC2 y el tipo 3 para las

células ILC3. Estos adelantos permitieron clasificar a la respuesta por célula efectora de acuerdo a la vía de activación y diferentes endotipos inflamatorios⁶ (*Tabla 4*).

Tabla 2: Clasificación de Kay.

Tipo 1	Inmediata tipo IgE o hipersensibilidad anafiláctica
Tipo 2a	Reacciones citotóxicas o citolíticas
Tipo 2b	Reacciones estimulantes células B
Tipo 3	Reacción tipo Arthus, complejos inmunes
Tipo 4 (Th1)	Hipersensibilidad retardada clásica
Tipo 4 (Th2)	Hipersensibilidad mediada por eosinófilos e inflamación crónica alérgica
Tipo 4	Daño tisular producido por linfocitos T citotóxicos

Tomado de: Hopp RJ.³

Tabla 3: Clasificación modificada de Pichler.

Tipo de reacción	Reactante inmune	Antígeno	Efector	Síntomas clínicos
Tipo I Inmediata	IgE	Antígeno soluble	Basófilo, célula cebada	Prurito, angioedema, urticaria, broncoespasmo
Tipo II Citotóxica	IgG	Antígeno asociado a célula o matriz	FcR en células NK y fagocitos	Anemia hemolítica, trombocitopenia
Tipo III Complejos inmunes	IgG	Antígeno soluble	FcR células positivas complemento	Enfermedad del suero
Tipo IV Retardada	Célula T IVa IVb IVc IVd	Célula presentadora de antígeno	IVa: Macrófago IVb: Eosinófilo IVc: Célula T IVd: Neutrófilos	Dermatitis por contacto, DRESS, Stevens Johnson, NET, AGEP

Tomado de: Rive CM et al.⁴

En 2001, la EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) organizó un grupo liderado por el Dr. Johansson para publicar una nueva nomenclatura en alergia. Dicho documento dividía las hipersensibilidades en diferentes categorías: mediadas por IgE, no mediadas por IgE y reacciones que involucraban células y reacciones no alérgicas que no tenían mecanismos inmunes involucrados.

En 2023, y tomando en cuenta los conocimientos adquiridos para las reacciones alérgicas, se realizó un EAACI Position Paper con base en las nomenclaturas previas de la EAACI y la WAO (*World Allergy Organization*)⁵ (**Tabla 5**).

Los mecanismos de hipersensibilidad de Gell y Coombs publicados en 1963 permitían explicar las reacciones inmunológicas que acompañaban a la mayoría de las enfermedades alérgicas y las diferencias clínicas observadas en estos pacientes. Sin embargo, debemos tomar en cuenta que no se conocían a profundidad dichos conocimientos y que después de 72 años esos conceptos han cambiado, por lo que es lógico pensar que incluso pudieran haber desaparecido.

Tabla 4: Clasificación de los mecanismos de hipersensibilidad de acuerdo a la respuesta inmune efectora.

Respuesta inmune efectora	Célula involucrada/ citocina	Célula efectora
Tipo 1	CD4+Th1, CD8Tc1, ILC1, NK IFNg, IgG1, IgG2, IgG3	Macrófago Neutrófilos
Tipo 2	CD4+Th2, CD8+Tc2, ILC2	Basófilos Eosinófilos
Tipo 3	IgE, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 CD4+Th17, CD8+Tc17, ILC3 II-17	Célula cebada Neutrófilos

Tomado de: Vivier E et al.⁶

La genialidad de dichos médicos y los que precedieron es que los conceptos básicos se han mantenido a lo largo del tiempo y, más bien, se han modificado y seguramente se irán modificando a medida que se conozca la inmunopatogenia de las enfermedades alérgicas.

Tabla 5: Clasificación de los mecanismos de hipersensibilidad en enfermedades alérgicas.

		Inflamación mediada por sistema inmune				Inflamación por químicos
Mediada por anticuerpos		Mediada por células		Mediada por tejidos		
Tipo I inmediata	Tipo II citotóxica	Tipo III complejos inmunes	Tipo IVa	Tipo Vb	Tipo IVc	Tipo VII respuesta inflamatoria y celular directa en respuesta a sustancias químicas
Célula B: IgE Th2 ILC2 IL-4, IL-5, IL-9, IL-13	Célula B: IgG, IgM PMN Macrófagos NK	Célula B: IgG, IgM PMN Macrófagos Monocitos Basófilos	Th1, ILC1, Tc1, NK IFNg, TNF- α , gran cima B, perforinas Macrófagos	Th2, ILC2, Tc2, NK IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31 Eosinófilos Linfocitos B Célula cebada Basófilos	Th17, ILC3, Tc17 IL-17, IL-22, IL-33 Neutrófilos	Epitelio, defectos de barra y unión TSLP, IL-25, IL-33 Células epiteliales Impacto epigenético
		Complemento	• Neumonitis por hipersensibilidad	• Asma	• Asma	• Enfermedad respiratoria aspirina (AERD, por sus siglas en inglés)
		• Citopenia inducida por drogas	• Enfermedad asociada a drogas	• Rinitis alérgica neutrofílica • Dermatitis atópica	• Rinitis alérgica neutrofílica • Dermatitis atópica	• Rinitis alérgica • Enfermedades relacionadas con histamina
		• Urticaria aguda	• Reacción de Arthus	• Alergia alimentaria • Alergia a medicamentos	• Alergia a alimentaria • Alergia a medicamentos	• Obesidad y asma
		• Angioedema	• Enfermedad del suero	• Rinitis alérgica • Dermatitis atópica	• Pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP)	• Rinitis alérgica • Enfermedades relacionadas con histamina
		• Alergia alimentaria		• Hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	• Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias	• Reacciones idiosincrásicas
		• Alergia insectos		• Alergia a medicamentos (eritema multiforme,	• FPIES	
		• Alergia a medicamentos		Stevens Johnson SJS, Necrolisis epidémica tóxica TEN)	• Enfermedad celíaca • Esofagitis eosinofílica	

Tomado de: Jutel M et al.⁷

REFERENCIAS

1. Iglesias-Gamarra A. Historia de la autoinmunidad. *Rev Colomb Reumatol.* 2009; 16: 11-31.
2. Coombs RRA, Gell PGH. Clinical aspects of immunology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1963.
3. Hopp RJ. Hypersensitivity reactions: an everyday occurrence in pediatric allergy clinics. *Ped Allergy Immunol Pulmonol.* 2020; 33: 12-18.
4. Rive CM, Bourke J, Phillips EJ. Testing for drug hypersensitivity syndromes. *Clin Biochem Rev.* 2013; 34 (1): 15-38.
5. Mousset CM, Hobo W, Woestenenk R, Preijers F, Dolstra H, van der Waart AB. Comprehensive phenotyping of T cells using flow cytometry. *Cytometry A.* 2019; 95 (6): 647-654.
6. Vivier E, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G et al. Innate lymphoid cells: 10 years on. *Cell.* 2018; 174 (5): 1054-1066.
7. 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.* 2023; 78 (11): 2851-2874. doi: 10.1111/all.15889. Epub 2023 Oct 10. Erratum in: *Allergy.* 2024; 79 (1): 269-273.

Correspondencia:

Dr. Ernesto Onuma Takane

E-mail: compedia1@gmail.com