

## Cambio de nomenclatura en enfermedades alérgicas y de hipersensibilidad: Cambia todo cambia

Change of nomenclature in allergic and hypersensitivity diseases:  
Change everything changes

---

*Durante el año 2023 la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), 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. En los últimos cuarenta años ha habido un crecimiento exponencial en herramientas metodológicas como diagnóstico molecular, las tecnologías ómicas que estudian en su conjunto las distintas moléculas que permiten entender cómo funciona un órgano y las redes de interacción entre ellas para comprender los sistemas biológicos más complejos. Los análisis genéticos y epigenéticos acceden a entender en profundidad los mecanismos patogénicos de estas enfermedades. Así 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).*

*El término “alergia” fue acuñado por Clemens von Pirquet en 1906 derivado de la palabra griega “allos” que significa diferente y de “ergon” que significa reacción a un estímulo exógeno que involucra al sistema inmune. El término “atopia” y el concepto de enfermedad atópica fueron propuestos por los médicos Arthur F. Coca y Robert A. Cooke al comienzo del siglo pasado. Atopia es derivado de una palabra griega “topos” que significa lugar y “atopos”, es fuera de lugar o extraño. En el año 2001 Johansson definió atopia como la tendencia familiar para desarrollar asma, rinitis alérgica, dermatitis debido a la sensibilización a alérgenos. Individuos con atopia tienen la tendencia a desarrollar altos niveles de anticuerpos E (IgE).*

*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.*

*La clasificación de las reacciones de hipersensibilidad ampliamente conocidas de Gell y Coombs fueron desarrolladas en las conversaciones que diariamente tenían estos investigadores en el viaje en tren de Londres a Cambridge su lugar de trabajo. Así, las reacciones de hipersensibilidad fueron clasificadas en cuatro tipos:*

*Tipo I inmediata, mediada por IgE, Tipo II citotóxica mediada por anticuerpos tipo IgG, Tipo III mediada por complejos inmunes y Tipo IV reacción retardada mediada por células T. En 1990 los trabajos de Mossman y Coffman en modelos murinos describieron los subtipos de linfocitos CD4 tipo Th1 y tipo Th2 que luego fueron descritos en seres humanos.*

*Dado los avances en la comprensión de los mecanismos inmunológicos y las nuevas opciones terapéuticas, el trabajo realizado por la EAACI y la Organización Mundial de Alergia (World Allergy Organization) ha sido definir una nueva nomenclatura para las enfermedades alérgicas, que estén más acordes con la complejidad de estas enfermedades. Alergia es una respuesta anormal o exagerada a estímulos exógenos que involucra varios tipos de reacciones de hipersensibilidad, participando anticuerpos, inmunidad celular, mecanismos metabólicos resultando en síntomas respiratorios, de piel, ojos, gastrointestinal y otros incluyendo anafilaxis.*

### **Mecanismos de las enfermedades alérgicas más importantes.**

**Tipo I o respuesta inmediata o IgE mediada**, ocurre en pacientes con asma, dermatitis atópica, urticaria, angioedema, alergia a alimentos, drogas, venenos (abeja, serpientes, etc). Los alérgenos clásicos de la hipersensibilidad tipo I son los pólenes de pastos, malezas, árboles, dermatofagoides, hongos, cucarachas, saliva, orina y caspa de animales como perros, gatos, conejos, hamsters, maní, nueces, leche, pescado, huevos, soya, fruta, vegetales y drogas como penicilina y otros. Esta respuesta consta de dos fases: sensibilización y efectora.

**Fase de sensibilización.** Depende de las señales de células T2, la cual regula la producción de IgE alérgeno 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 tipo 2 incluyendo IL-5, IL-9, IL-13.

**Fase efectora.** Mastocitos y basófilos expresan receptores de alta afinidad para la IgE. Mastocitos tanto mucosos como de tejido conectivo están cubiertos por IgE, y en una exposición al alérgeno al que está dirigida la IgE, estas 2 IgE se unen por el alérgeno y las células se degranulan. En este proceso se liberan gránulos que contienen histamina, heparina y proteasas. También se forma y libera leucotrienos y prostaglandina además de citoquinas

### **Hipersensibilidad tipo II o reacción celular mediada por anticuerpos o por citotoxicidad**

Las reacciones tipo II son típicamente las reacciones inducidas por drogas. Sin embargo, estas reacciones son la patogenia de muchas enfermedades autoinmunes como la trombocitopenia autoinmune, anemia hemolítica neutropenia autoinmune, síndrome de Goodpasture, eritroblastosis fetal, miastenia gravis, pénfigo y otras. En la reacción alérgica tipo II mediada por drogas o su metabolito se une a las proteínas de la membrana celular, luego la droga y la proteína de membrana celular se une al anticuerpo antidroga y activa complemento o la fracción Fc de la inmunoglobulina se une al receptor de células como NK ("natural killer" o citocidas), eosinófilos, macrófagos o neutrófilos induciendo citólisis. Los anticuerpos que participan en esta alergia tipo II son IgG e IgM

### **Hipersensibilidad tipo III o reacción por complejos inmunes**

La reacción alérgica tipo III incluye la fase aguda de la neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca), vasculitis inducida por drogas, enfermedad del suero, y reacción de Arthus. La reacción tipo III se relaciona con muchas enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoidea y Glomerulonefritis post estreptocócica. La reacción tipo III está mediada por anticuerpos tipo IgG e IgM que se unen a antígenos solubles (drogas), venenos u otros alérgenos formando complejos inmunes.

En estos tres tipos de hipersensibilidad las inmunoglobulinas juegan un papel importante.

### **Hipersensibilidad tipo IV o reacción mediada por células**

Históricamente estas reacciones fueron llamadas retardadas por la observación que los síntomas se manifestaban horas después de la exposición (PPD). Los linfocitos de memoria interactúan con linfocitos innatos ILCs, NK-T, células NK, neutrófilos, eosinófilos y macrófagos producen las reacciones tipo IV. Dentro de las reacciones de hipersensibilidad tipo IV hay gran heterogeneidad en los mecanismos que reflejan las diferentes características fenotípicas de los linfocitos T de memoria

### **Tipo IVa. Respuesta inmune T1**

Las reacciones típicas de esta hipersensibilidad son la dermatitis de contacto, la fase crónica de la neumonitis por hipersensibilidad o alveolitis alérgica extrínseca y enfermedad celíaca. También se presenta en los endotipos no-T2 de asma, rinitis alérgica, rinosinusitis crónica o dermatitis atópica. Las reacciones tipo IVa se considera respuesta tipo I mediada por células de memoria Th1 y Tc1 que adquieren este fenotipo después de la exposición a IL-12, IL-23 e IFN- $\gamma$  producidos por células presentadoras de antígeno. Los linfocitos TCD8<sup>+</sup> de memoria o citotóxico también producen una reacción tipo IVa como en la reacción alérgica no inmediata (tardía) a drogas.

**Tipo IVb. Respuesta inmune T2**

Las reacciones de hipersensibilidad tipo IVb se observan en las reacciones alérgicas con inflamación crónica de la vía aérea como asma, rinitis alérgica, rinosinusitis crónica y dermatitis atópica (endotipo T2), alergia alimentaria, esofagitis eosinofílica, dermatitis de contacto. Participan linfocitos T tipo Th2, ILC2, células NK-T, eosinófilos, y subclases de macrófagos. Las reacciones tipo IVb son mediadas por Th2 que adquieren su fenotipo con la exposición a IL-4. Las células Th2 producen grandes cantidades de IL-4, IL-5, IL-9, IL13, IL31 y eotaxinas I-III. IL-4 e IL-13 son las citoquinas claves de esta reacción que inducen el cambio (switch) de clase a IgE en células B

**Tipo IVc. Respuesta inmune tipo T3**

Células productoras Th17, Tc17, ILC3 y otras IL17A e IL17 F reclutan neutrófilos y producen inflamación neutrofílica. Han sido implicadas en dermatitis atópica y asma neutrofílica. Las células Th17 adquieren su fenotipo con la exposición a IL-6, IL-21, IL-23 y TGB- $\beta$  producido por las células presentadoras de antígeno. Tienen un rol protector en infecciones fúngicas y bacterianas promoviendo la producción de péptidos antimicrobianos, neutrófilos y aumentando la función de la barrera epitelial

**Hipersensibilidad tipo V. Defecto en la barrera epitelial**

Las enfermedades inflamatorias crónicas como rinitis alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, rinosinusitis crónica, dermatitis atópica, asma bronquial, síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, esofagitis eosinofílica y enfermedad celíaca son patologías heterogéneas que presentan una constelación de síntomas que pueden resultar de diferentes mecanismos patológicos y en algunos casos se producen por alteración de la función de la barrera de la piel o mucosas en vez de ser disfunción inmunológica primaria

**Hipersensibilidad tipo VI. Desregulación inmune de causa metabólica**

Junto al aumento de la obesidad los pacientes obesos con asma han aumentado en los últimos años. El paciente obeso asmático es de preferencia de sexo femenino con asma de inicio tardío y resistente a corticoides. La obesidad puede alterar la dinámica de la pared torácica. Puede producir respuesta inflamatoria mediante liberación de mediadores inflamatorios del tejido adiposo o a consecuencia de la dieta con alto contenido en grasa y poca fibra. La obesidad se asocia con aumento de los niveles de mediadores inflamatorios, aumento de reactantes de fase aguda, radicales tóxicos, quemoquinas y citoquinas innatas pro-inflamatorias y las derivadas de tejido adiposo como leptina y no asociada a aumento sérico de citoquinas derivadas de Th2. En pacientes asmáticos obesos hay un efecto aditivo de obesidad y asma con aumento de mediadores pro-inflamatorios e inflamación alérgica al igual que modificación en el microbioma de intestino nariz y vía aérea relacionado con la respuesta inflamatoria.

**Hipersensibilidad tipo VII. Respuesta celular e inflamatoria directa a sustancias químicas**

Las reacciones de hipersensibilidad tipo VII se produce en pacientes con rinitis alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, asma, dermatitis atópica, urticaria y angioedema y alergia a drogas. Las reacciones idiosincráticas incluyen hipersensibilidad cruzada a drogas antiinflamatorias no esteroidales (NDAIDs). Estas incluyen 3 diferentes fenotipos dependiendo de la presencia o no de enfermedades respiratorias o cutáneas: 1) NDAIDs exacerba la reacción alérgica en pacientes con asma o rinitis con o sin pólipos nasales. 2) NDAIDs exacerba la alteración cutánea en pacientes con urticaria crónica. 3) NDAIDs produce reacción aguda de urticaria/angioedema en personas sanas.

En conclusión lo que el comité de expertos de la EAACI pretende es que esta nomenclatura refleje los mecanismos y endotipos y no el fenotipo de las diversas reacciones de hipersensibilidad que pueden co-existir en un individuo en forma simultánea o a diferentes tiempos en su vida. El pensar en los diferentes endotipos nos lleva a desarrollar nuevas herramientas diagnósticas y de tratamiento con un mejor manejo de estas enfermedades.

NOTA: Esta editorial está basada en el "Position Paper" de la EAACI publicado en *Allergy* 2023;78:2851-2874

**Dra. Patricia Díaz Amor**

Profesora Asociada, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Email: [patriciadiazamor@gmail.com](mailto:patriciadiazamor@gmail.com)