

BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL

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

Nomenclatura de las enfermedades alérgicas y reacciones de hipersensibilidad: adaptadas a las necesidades modernas: un documento de posicionamiento de la EAACI

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 María José Torres,³ Jonathan A. Bernstein,²² Álvaro 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 Desirée 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

¹ Department of Clinical Immunology, Wrocław Medical University, Wrocław, Polonia.

² ALL-MED Medical Research Institute, Wrocław, Polonia.

³ Faculty of Medicine, Transylvania University, Brasov, Rumania.

⁴ Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zurich, Davos, Suiza.

⁵ School of Medicine, University CEU San Pablo, Madrid, España.

⁶ Department of Medical Sciences and Public Health, University of Cagliari, Cagliari, Italia.

⁷ Unit of Allergy and Clinical Immunology, University Hospital "Dulio Casula", Monserrato, Italia.

⁸ Allergy Unit, UMA-Regional University Hospital of Malaga, IBIMA-BIONAND, Malaga, España.

⁹ Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Alemania.

¹⁰ Center for Rhinology and Allergology, Wiesbaden, Alemania.

¹¹ Department of Dermatology, Helsinki University Hospital and University of Helsinki, Helsinki, Finlandia.

¹² Department of Infection and Immunity, Luxembourg Institute of Health, Esch-sur-Alzette, Luxemburgo.

¹³ Department of Dermatology and Allergy Centre, Odense University Hospital, Odense Research Center for Anaphylaxis (ORCA), Odense, Dinamarca.

¹⁴ Departments of Medicine and Microbiology, APC Microbiome Ireland, National University of Ireland, Cork, Irlanda.

¹⁵ Child Life and Health, Centre for Inflammation Research, Institute for Regeneration and Repair, The University of Edinburgh, Edinburgh, Reino Unido.

¹⁶ National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, Reino Unido.

¹⁷ NIHR Imperial Biomedical Research Centre, London, Reino Unido.

¹⁸ Department of Inflammation and Repair, Imperial College London, London, Reino Unido.

¹⁹ Royal Brompton and Harefield Hospitals, Part of Guys and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, Reino Unido.

²⁰ Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Chemistry, Complutense University of Madrid, Madrid, España.

²¹ Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Section of Rhinology and Allergy, University Hospital Marburg, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Alemania.

BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL

- ²² Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, EEUU.
- ²³ Fundação ProAR, Federal University of Bahia and GARD/WHO Planning Group, Salvador, Bahia, Brasil.
- ²⁴ Allergy and Clinical Immunology, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, Reino Unido.
- ²⁵ Department of Pathology and Department of Microbiology and Immunology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, EEUU.
- ²⁶ Faculty of Health Sciences, Catholic University of Salta, Salta, Argentina.
- ²⁷ Department of Dermatology and the Laboratory for Inflammatory Skin Diseases, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, EEUU.
- ²⁸ Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Hospital and University of Helsinki, Helsinki, Finlandia.
- ²⁹ Academic Unit of Clinical and Experimental Sciences, University of Southampton, Southampton, Reino Unido.
- ³⁰ Department of Biomolecular Sciences, Division of Medical Biochemistry, Saga Medical School, Saga, Japón.
- ³¹ Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japón.
- ³² Center of Excellence in Asthma and Allergy, Médica Sur Clinical Foundation and Hospital, Mexico City, México.
- ³³ Department of Pediatrics, Dr. von Hauner Children's Hospital, LMU University Hospital, Munich, Alemania.
- ³⁴ Institute of Asthma and Allergy Prevention, Helmholtz Centre Munich, Munich, Germany.
- ³⁵ German Center for Lung Research (DZL), Giesen, Alemania.
- ³⁶ Department of Environmental Health, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, EEUU.
- ³⁷ Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo, Japón.
- ³⁸ Department of Medicine, Division of Allergy and Clinical Immunology, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia, EEUU.
- ³⁹ Division of Pediatric Allergy and Immunology, Jaffe Food Allergy Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, EEUU.
- ⁴⁰ Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Corea del Sur.
- ⁴¹ Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Alemania.
- ⁴² Prince of Wales Hospital, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China.
- ⁴³ Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing, China.
- ⁴⁴ Beijing Laboratory of Allergic Diseases and Beijing Key Laboratory of Nasal Diseases, Beijing Institute of Otolaryngology, Beijing, China.
- ⁴⁵ Department of Clinical and Molecular Sciences, Polytechnic University of Marche, Ancona and Allergy Unit, Department of Internal Medicine, University Hospital of Marche, Ancona, Italia.

Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S, Gajdanowicz P, Gracia IE, Klimek L, Lauerman A, Ollert M, O'Mahony L, Schwarze J, Shamji MH, Skypala I, Palomares O, Pfaar O, Torres MJ, Bernstein JA, Cruz AA, Durham SR, Galli SJ, Gómez RM, Guttman-Yassky E, Haahtela T, Holgate ST, Izuhara K, Kabashima K, Larenas-Linnemann DE, von Mutius E, Nadeau KC, Pawankar R, Platts-Mills TAE, Sicherer SH, Park HS, Vieths S, Wong G, Zhang L, Bilo MB, Akdis CA. *Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. Allergy. 2023 Nov;78(11):2851-2874.*
doi: 10.1111/all.15889.

*Erratum in: *Allergy. 2024 Jan;79(1):269-273. doi:10.1111/all.15983. PMID: 37814905.*

Comentario:

Adriana Izquierdo-Domínguez

Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Terrassa.

Unidad Alergo-Rino del Centro Médico Teknon. Barcelona

E-mail: adrianaeizquierdo@hotmail.com

RESUMEN PRÁCTICO

Este documento de posicionamiento de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology) propone una revisión integral de la nomenclatura y clasificación de las enfermedades alérgicas e hipersensibilidad, adaptándola a los avances científicos recientes y la medicina de precisión.

Enfoque principal:

- Se sustituye la clasificación tradicional basada solo en síntomas clínicos por una estructura que incorpora mecanismos inmunológicos, endotipos y vías patogénicas.
- Se amplía la clásica clasificación de Gell y Coombs (tipos I-IV) hasta siete tipos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo:

Tipo V: defectos de la barrera epitelial.

Tipo VI: disfunción inmunometabólica.

Tipo VII: respuesta inflamatoria directa a sustancias químicas.

- Se reconoce que muchos pacientes presentan combinaciones mixtas de mecanismos inmunológicos que evolucionan a lo largo del tiempo.

Implicaciones conceptuales:

- El nuevo sistema enfatiza la interconexión entre enfermedades alérgicas, explicando cómo distintas manifestaciones (asma, dermatitis, rinitis) pueden compartir endotipos subyacentes.

- Se integran conceptos como disfunción epitelial, inmunidad innata y adaptativa, inmunometabolismo, microbioma, y factores ambientales (exposoma).
- Se promueve el uso de biomarcadores para identificar endotipos y dirigir terapias más específicas.

Aplicaciones clínicas:

- Favorece el desarrollo de diagnósticos de precisión y tratamientos personalizados (biológicos, inmunoterapia específica, moduladores metabólicos).
- Permite una estratificación más precisa de pacientes, predicción de la respuesta terapéutica y estrategias de prevención personalizada.

INTRODUCCIÓN

El rápido avance del diagnóstico molecular, las tecnologías "ómicas", la genética y epigenética, las nanotecnologías, las pruebas de imágenes y muchas otras, ha generado un conocimiento profundo de los mecanismos patogénicos de las enfermedades (endotipos). El uso de esta nueva información en la nomenclatura ha permitido pasar de un planteamiento etiopatogénico, con síntomas como principales hallazgos, al reconocimiento de una red más compleja de las vías inmunológicas y metabólicas asociadas a biomarcadores. Así, se describen nuevos endotipos para el asma, la rinitis alérgica (RA), la rinosinusitis crónica (RSC), la dermatitis atópica (DA) y la alergia a alimentos (AA), venenos y fármacos. Por esta razón, la taxonomía vigente resulta insuficiente para abarcar la complejidad actual, dificultando la categorización de las patologías. Esto exige una adaptación que incorpore

una nueva nomenclatura, con una mejor comprensión de la etiología y los mecanismos, optimizando la prevención y el diagnóstico, y facilitando la implementación de tratamientos eficaces. Además, debería ser flexible para integrar la evidencia científica emergente y que sea aplicable en la práctica clínica diaria.

El análisis de grandes conjuntos de datos (*big-data*) y de diagnósticos complejos mediante inteligencia artificial (IA) abre nuevas posibilidades para la caracterización de pacientes basada en sus endotipos. Esta aproximación podría mejorar la predicción de la respuesta a terapias inmunomoduladoras, y al mismo tiempo, facilitar la identificación de nuevos biomarcadores y subgrupos de pacientes con perfiles inmunológicos específicos. Como resultado, la IA podría impulsar el desarrollo de estrategias terapéuticas personalizadas (biológicos, inmunoterapia con alérgenos e intervenciones inmunomoduladoras), optimizando el control de la enfermedad y mejorando las estrategias de prevención.

Avances en la investigación de inmunología y alergia

En virtud de la innovación en la comprensión de los mecanismos inmunológicos y las nuevas opciones terapéuticas, este posicionamiento de la EAACI proporciona una actualización de la nomenclatura de las enfermedades alérgicas (ver Figura 1).

El nuevo concepto se basa en la comprensión de las características y funciones de las respuestas inmunitarias complejas de tipo 1 (T1), tipo 2 (T2) y tipo 3 (T3) y las respuestas por los tejidos son decisivos en alergias o autoinmunidad. Las respuestas T1 se dirigen contra patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis* o virus. Las células T CD4+ (Th1), las células linfoides innatas de tipo 1 (ILC del inglés: *innate lymphoid cells*), las células NK

(NK: del inglés *natural killer*), las células T-NK (NK-T) y los linfocitos citotóxicos CD8+ de tipo 1 (Tc1) detectan y destruyen las células infectadas. El interferón-gamma (IFN- γ : del inglés *interferon-gamma*) es la principal citoquina efectora, y la IgG₁, IgG₂ e IgG₃ son los principales anticuerpos. Estas células interactúan entre sí y con las células tisulares mediante la activación de macrófagos (M ϕ) y neutrófilos (NEU) para eliminar los patógenos intracelulares. Las respuestas T2 protegen contra los helmintos, venenos y toxinas. Las células implicadas son Th2, ILC2 y Tc2, la inmunoglobulina (Ig) E y otras como basófilos, eosinófilos y mastocitos (MC), teniendo las interleucinas (IL)-4, IL-5, IL-9, IL-13 como las principales citoquinas efectoras. Las respuestas T3 se dirigen contra bacterias y hongos extracelulares, caracterizadas por las Th17, ILC3 y Tc17, con la IL-17 como citoquina efectora y, NEU como células efectoras. Las mutaciones genéticas y las alteraciones en las respuestas inmunitarias pueden provocar deficiencias inmunitarias, autoinmunidad, cáncer y enfermedades alérgicas.

Aunque clásicamente los mecanismos alérgicos se asocian a respuestas T2, recientemente se mostraron endotipos alérgicos relacionados con las vías de activación T1 ó T3, que originalmente se implicaban en autoinmunidad (1).

La definición de alergia engloba una reacción anormal o exagerada a estímulos exógenos que implica varios tipos de reacciones de hipersensibilidad involucrando anticuerpos, mecanismos inmunitarios impulsados por tejidos o metabólicos, que dan como resultado síntomas respiratorios, cutáneos, oculares, gastrointestinales y de otro tipo, incluida la anafilaxia. La anafilaxia es una reacción alérgica sistémica grave de inicio rápido y potencialmente mortal. El término atopia, aunque profundamente arraigado, tiene un uso limitado en el presente ya que se basa en definición sintomática y no de la fisiopatología.

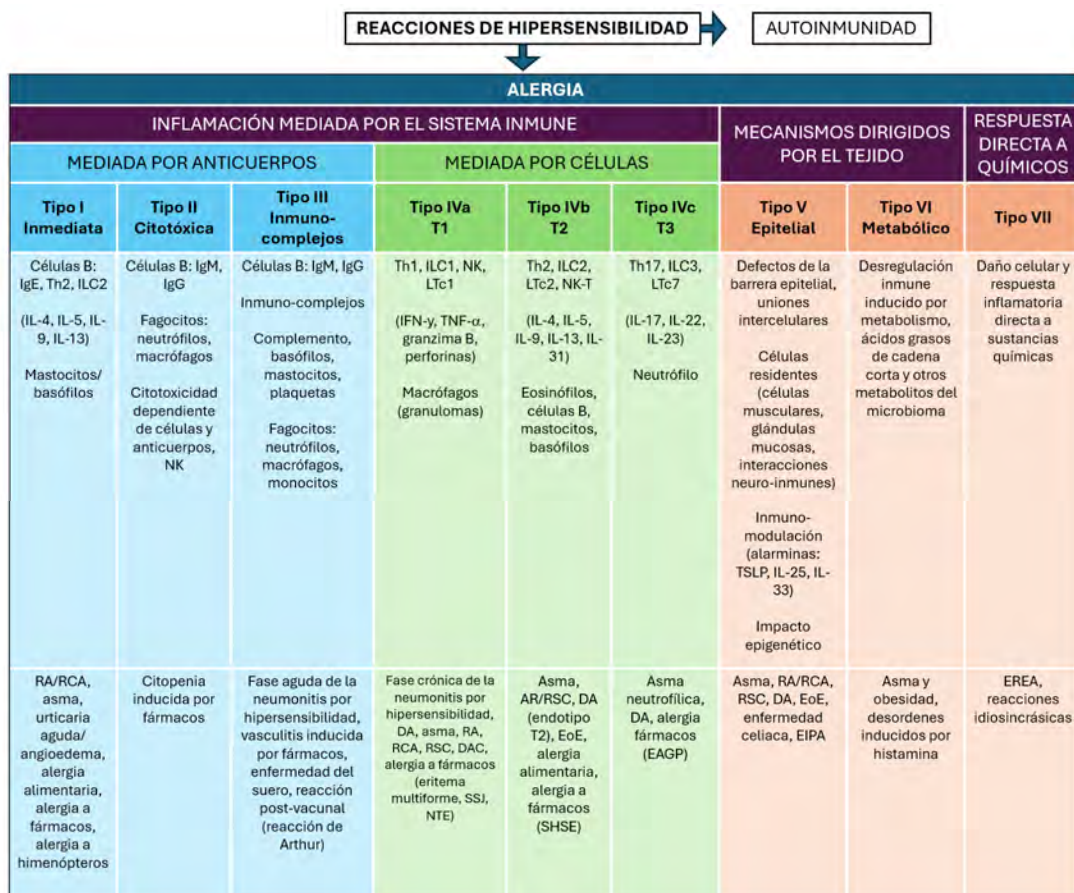


Figura 1. Nueva nomenclatura de las enfermedades alérgicas. Abreviaturas: DA, dermatitis atópica; DAC, dermatitis alérgica de contacto; EAGP, exantema agudo generalizado pustuloso; EIPA, enterocolitis inducida por proteínas; EoE, esofagitis eosinofílica; EREA, Enfermedad Respiratoria Exacerbada por AINE; IFN-γ, del inglés interferon-gamma; Ig, inmunoglobulina; IL, Interleucina; ILC, del inglés Innate lymphoid cells; LTc, linfocito T citotóxico; NK, del inglés Natural Killer; NTE, necrólisis tóxica epidérmica; RA, rinitis alérgica; RCA, rinoconjuntivitis alérgica; RSC, rinosinusitis crónica; SSJ, síndrome de Steven Jonson; Th, del inglés T helper cells; TNF-α, del inglés tumour necrosis factor-alpha; TSLP, del inglés thymic stromal lymphopoietin.

MECANISMOS DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS MÁS IMPORTANTES

2.1 | Respuesta de Tipo I o inmediata

Las reacciones de Tipo I, dependientes IgE, ocurren en rinitis alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, asma, dermatitis atópica, urticaria aguda/angioedema, alergia a alimentos, alergia a venenos y a fármacos.

Los alérgenos clásicos que inician la hipersensibilidad de tipo I son pólenes (árboles, gramíneas y malezas), ácaros del polvo doméstico (APD), esporas de hongos, proteínas de animales (gatos, perros, hámsteres, cobayas, plumas), venenos de insectos (abejas, avispas, hormigas), alimentos (frutos secos, leche, huevos, pescados, mariscos, legumbres, trigo, frutas, verduras), látex (guantes, globos y preservativos) y fármacos (betalactámicos y otros antibióticos, contrastes, anestésicos, vacunas, insulinas, anticuerpos monoclonales y otros medicamentos). La respuesta de Tipo I incluye dos fases.

La *fase de sensibilización* depende de las señales de las células T2 (relacionadas con el tipo de hipersensibilidad IVb, que se describe a continuación), que regulan la producción IgE específica para el alérgeno. El mecanismo implica una interacción compleja entre sistema inmunitario innato y adaptativo. El proceso comienza con la primera exposición a un alérgeno. El alérgeno es internalizado por las células presentadoras de antígeno (CPA), como las células dendríticas (CD), los linfocitos B (LB) y los Mφ, que procesan y presentan los péptidos del alérgeno en su superficie, unidos a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (CMH-II) a las células T vírgenes. Se ha demostrado que las CD son el activador más potente de las células T vírgenes. Sin embargo, los LB y los Mφ también pueden contribuir a

la diferenciación de las células T vírgenes. Las citoquinas producidas por las CPA pueden variar en función de la naturaleza del antígeno/alérgeno que encuentran, el entorno local de citoquinas y el estado de activación de las propias CPA. Las moléculas de la superficie de las CD, los metabolitos secretados y las citoquinas promueven la activación y la diferenciación de las células T vírgenes en varios subconjuntos de células inmunitarias, como Th1, Th2, Th17, Tc1, Tc2, Tc17 y las células T reguladoras (T_{regs}). Las CD no inician una respuesta inmunitaria de tipo 2 típica, se activan por las alarminas liberadas por las células epiteliales, como la IL-25, la IL-33 y la linfopoyetina estromal tímica (TSLP: del inglés *thymic stromal lymphopoietin*). La IL-4 es producida por los MC y los basófilos, mientras que las ILC2 amplifican y mantienen la respuesta. Las ILC2 también pueden activarse por toxinas ambientales. Tras la activación, las ILC2 producen grandes cantidades de IL-5, IL-9 e IL-13, lo que favorece aún más la respuesta de las células T2, el reclutamiento de eosinófilos y la producción de mucosidad. Esto conduce a la diferenciación de las células T vírgenes en células Th2 y Tc2 (2). La IL-4 y IL-13 promueven el cambio de clase de la Ig y, por tanto, la producción de IgE específicas por parte de los LB que aumentan la migración tisular de las células Th2. Además, las citoquinas derivadas de las ILC2 pueden promover la reparación y la remodelación de los tejidos, contribuyendo a la inflamación crónica y al daño tisular en los casos de exposición persistente a alérgenos. Las células Th foliculares (ThF) son un subconjunto de células Th CD4+ que desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y la maduración de las respuestas de los LB, incluida la producción de anticuerpos de alta afinidad. Las células ThF dan señales a los LB en los centros germinales. Estas señales ayudan a los LB a un cambio de clase, lo que inicia la producción de IgE.

La respuesta de hipersensibilidad de tipo I se produce debido a una respuesta reguladora inmunitaria deficiente, en las células reguladoras ILC

(ILC_{regs}), las células T_{regs}, las células B_{regs} y las células T reguladoras foliculares (TrF).

La fase efectora: Los MC y los basófilos expresan el receptor de alta afinidad de la IgE (FcεRI) para la región Fc de la IgE. La sIgE, el miembro menos abundante de los anticuerpos, se une irreversiblemente a FcεRI en la superficie de los MC y los basófilos, sensibilizando estas células al alérgeno. Como resultado, los MC, tanto los subtipos mucosos como los del tejido conectivo, y los basófilos están recubiertos de IgE específica. Tras la exposición posterior al alérgeno, el alérgeno entrecruza dos IgE adyacentes en la superficie celular, lo que provoca la degranulación de las células. El proceso de degranulación libera mediadores pre almacenados como la histamina, la heparina, las proteasas (triptasa) y algunas citoquinas, así como mediadores recién generados como las prostaglandinas, los leucotrienos y los nucleótidos de adenosina. Tras la activación, un MC puede liberar lentamente (degranulación gradual) o liberar rápidamente (degranulación anafiláctica) mediadores, citoquinas y quimiocinas que inducen la inflamación, desde los gránulos de almacenamiento al microentorno tisular local. Estos mediadores causan los síntomas característicos de una reacción alérgica, incluyendo la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad vascular, la contracción del músculo liso, la estimulación de los nervios sensoriales y la producción de mucosidad. La IgE regula aún más al alza el FcεRI en los MC, lo que permite que más IgE se una a los receptores y aumente la liberación de mediadores tras el entrecruzamiento del alérgeno. Además, los MC pueden activarse por otros estímulos no relacionados con la IgE, descritos en la sección tipo VII.

La disminución de los niveles de IgE y el aumento de IgG₄ específica pueden ocurrir como parte de la respuesta adaptativa del sistema inmunitario para evitar las reacciones alérgicas después de la exposición repetitiva a

alérgenos, como en la inmunoterapia con alérgenos (ITA). La ITA puede cambiar la respuesta inmunitaria de una respuesta dominada por las células T2 que favorece la producción de IgE a una respuesta T1 o T_{reg}, con la producción de otras inmunoglobulinas como la IgA y la IgG₄ (3). El cambio de clase se asocia con diferentes citoquinas, como el IFN- γ , la IL-10 y el factor de crecimiento tumoral-beta (TGF- β). La IgA y la IgG₄ pueden competir con la IgE por la unión al alérgeno (actividad bloqueante) sin causar la activación de los MC o los basófilos. La IgG₄ también puede suprimir la producción de IgE por los LB, ya sea directamente o inhibiendo la actividad de las células Th2 (3). La IgA en las secreciones mucosas puede unirse a los alérgenos, formando complejos inmunitarios que impiden que los alérgenos atraviesen la barrera mucosa y entren en la circulación (exclusión inmunitaria). La IgA puede neutralizar la actividad biológica de los alérgenos uniéndose a ellos e impidiendo que induzcan una respuesta inmunitaria.

La activación, la migración y la prolongación de la vida media de los eosinófilos contribuyen a la reacción alérgica de fase tardía y a la cronicidad de la inflamación, lo que implica mecanismos de hipersensibilidad de tipo IVb. Por lo tanto, la regulación recíproca de los mecanismos de tipo I y de tipo IVb es crucial en el desarrollo de la alergia durante la sensibilización y la fase crónica de la enfermedad alérgica.

2.2 | Reacción de tipo II o reacción de citotoxicidad celular mediada por anticuerpos

Las reacciones de Tipo II son típicamente reacciones inducidas por fármacos que se consideran una causa de citopenia alérgica. Sin embargo, las reacciones de Tipo II son un evento patogenético esencial en varias enfermedades autoinmunes, como trombocitopenia inmunitaria, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, enfermedad de Biermer,

síndrome de Goodpasture, enfermedad hemolítica del recién nacido (eritroblastosis fetal), miastenia grave, pénfigo y reacciones de transfusión.

En una reacción alérgica de Tipo II, un fármaco o su metabolito primero se une a proteínas en la membrana celular. Posteriormente, los anticuerpos y el complejo fármaco-proteína de membrana se unen y activan el complemento o son unidos por el fragmento Fc gamma receptor (FcγR) en la célula efectora como una NK, eosinófilo, Mφ o NEU, induciendo finalmente la citólisis. Los mecanismos de sensibilización que conducen al desarrollo de IgG no están claros y podrían deberse al mimetismo molecular. De manera similar, en las reacciones autoinmunes de Tipo II, los complejos de anticuerpos fármaco se unen a la membrana celular sobre autoantígenos y activan el complemento o una célula efectora a través del receptor Fc, lo que resulta en citólisis.

Los anticuerpos primarios involucrados en las reacciones alérgicas de Tipo II son IgG e IgM. Las inmunoglobulinas dañan las células por varios mecanismos (4): 1) Activación de la vía clásica del sistema del complemento; 2) Citotoxicidad celular; 3) Opsonización de la célula fármaco-diana por complemento y fagocitosis por Mφ y NEU; y 4) Activación de eosinófilos.

La activación del complemento y el reclutamiento de células inmunitarias conducen a la liberación de mediadores inflamatorios, y enzimas proteolíticas, lo que resulta en un mayor daño tisular.

2.3 | Reacciones de tipo III o reacciones mediadas por complejos inmunes

Las reacciones alérgicas de tipo III incluyen la fase aguda de la neumonitis por hipersensibilidad (también denominada alveolitis alérgica extrínseca), la vasculitis inducida por fármacos, la enfermedad del suero y la reacción de

Arthus. Las reacciones de Tipo III se asocian con varias enfermedades autoinmunes, incluyendo el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la glomerulonefritis postestreptocócica.

Las reacciones de hipersensibilidad alérgica de Tipo III están mediadas por anticuerpos IgM e IgG que se unen a antígenos solubles, por ejemplo, fármacos, venenos u otros alérgenos, para formar complejos antígeno-anticuerpo. Como resultado de la reducción de la eliminación debido a la disminución de la función del sistema de activación de monocitos (MO) o al aumento de la producción de complejos antígeno-anticuerpo (como en infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes o neoplásicas), los complejos inmunes se depositan en varios tejidos, como pequeños vasos sanguíneos, capilares, líquido sinovial articular, glomérulos renales y alvéolos pulmonares, que son porosos y permiten que los complejos inmunes entren en tejidos y causen inflamación. Esto conduce a la activación extravascular del complemento, que libera quimiocinas para NEU, causando inflamación y daño tisular.

Además, las vías independientes del complemento involucran los complejos inmunes, que se someten a fagocitosis frustrada patológica. La agregación subsiguiente de eventos relacionados con el complejo inmune puede resultar en necrosis fibrinoide local con trombosis agravante de la isquemia en las paredes de los vasos tisulares (5).

2.4 | Reacciones de tipo IV o reacciones mediadas por células

Los linfocitos T de memoria que interactúan con ILC, NK-T, NK, NEU, eosinófilos y Mφ impulsan las reacciones de Tipo IV. Históricamente, estas reacciones se llamaron de tipo retardado, debido a que los síntomas se desarrollan horas o días después de la exposición. Varios subconjuntos de

células T median las respuestas de Tipo IV a través de vías específicas, mostrando un alto grado de heterogeneidad que refleja las distintas características fenotípicas. Algunos mecanismos de la enfermedad solo pueden explicarse por la cooperación de subtipos de hipersensibilidad de Tipo IV.

2.4.1 | Tipo IVa - Respuesta inmunitaria T1

Las manifestaciones clínicas típicas de la reacción de tipo IVa son la DAC, la fase crónica de la neumonitis por hipersensibilidad (también denominada alveolitis alérgica extrínseca) y la enfermedad celíaca. Las reacciones de tipo IVa también pueden ser esenciales para los endotipos no T2 de asma, RA, RSC o DA. Estos mecanismos también explican las reacciones alérgicas no inmediatas a los fármacos, que se producen por un hapteno con el fármaco con proteína transportadora.

Las reacciones de tipo IVa se consideran respuestas T1, mediadas por células Th1 y Tc1 de memoria, que adquieren su fenotipo tras la exposición a IL-12, IL-23 e IFN- γ proporcionadas por CPA. Las células Th1 producen grandes cantidades de IFN- γ , linfotoxina y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α : del inglés *tumour necrosis factor-alpha*), que contribuyen a muchos mecanismos de la enfermedad, incluyendo la formación de granulomas, la síntesis de IgG₁ e IgG₃ por los LB y la activación de la citotoxicidad de las células T. La respuesta inmunitaria de memoria es amplificada por las células inmunitarias innatas, incluyendo ILC1 y los M ϕ activados clásicamente, entre otros. Los M ϕ activados liberan mediadores inflamatorios, como proteasas y citoquinas proinflamatorias, contribuyendo al daño tisular en el lugar de exposición al antígeno. El daño tisular conduce a las manifestaciones clínicas, que pueden variar dependiendo del antígeno y el tejido afectado. Además, en el asma o la DA dependientes de T2 (hipersensibilidad de tipo VIb), después

de migrar a los bronquios o la piel, las células Th2 pueden cambiar su fenotipo para producir citoquinas efectoras T1: IFN- γ , TNF- α y señales de apoptosis del epitelio bronquial o de los queratinocitos seguida de la remodelación. Las células Tc1 citotóxicas de memoria CD8+ también participan en las reacciones de tipo IVa, especialmente en las reacciones alérgicas no inmediatas a los fármacos (6).

Las células T citotóxicas de memoria suelen diferenciarse tras la exposición al IFN- γ liberado por las CPA y las células Th1. Las células Tc producen grandes cantidades de IFN- γ , que media muchos mecanismos inflamatorios. La activación de las células Tc de memoria difiere de la de las células Th de memoria, la lisis de la célula que expresa el antígeno en el contexto de las moléculas CMH-I. Se ha demostrado que las células T CD8+, que son claves en la defensa inmunitaria antiviral, también pueden desencadenar la inflamación alérgica crónica y la remodelación. El rinovirus, el virus sincitial respiratorio, el virus de la gripe, el virus de la parainfluenza, el metapneumovirus humano o los coronavirus (Sars-Cov-2) activan las células Tc1, que producen IFN- γ y granzimas (inducen apoptosis), lo que provoca daño tisular e hiperreactividad bronquial.

2.4.2 | Tipo IVb - Respuesta inmunitaria T2

Es la reacción alérgica clásica con inflamación crónica: RA, RSC, asma y DA (endotipo T2), AA, esofagitis eosinofílica (EoE) o DAC. Las células Th2, ILC2, las células NK-T, los eosinófilos y un subconjunto de M ϕ son centrales en esta respuesta inmunitaria.

Estas reacciones están mediadas por las células Th2, que adquieren su fenotipo tras la exposición a IL-4, basófilos o NK-T. Las células Th2 producen IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31 y eotaxinas I-III. La IL-4 y IL-13 son las citoquinas

primordiales e inducen un cambio de clase a IgE en los LB por mecanismos directos (de IgM) e indirectos (de IgG₁). La IL-13 es responsable de la remodelación tisular acompañada a la cronicidad, mientras que la IL-5 dirige la expansión de los eosinófilos, la eosinofilia y el reclutamiento de eosinófilos en la inflamación y su supervivencia en tejidos. Los eosinófilos liberan sus proteasas endógenas, causando mayor lesión tisular y alteración de la barrera. La IL-31 es la principal citoquina en el prurito (7). Es producida por las células Th2, pero también por Mφ y CD. Su receptor se expresa en las neuronas sensoriales, las células epiteliales o los queratinocitos. Las respuestas inmunitarias Th2 suelen ir acompañadas de células Th9 específicas para el alérgeno, que se diferencian tras la exposición a IL-4 y TGF-β. Las células Th9 producen IL-9, que mejora la síntesis de IgE y es un factor de crecimiento importante para MC en la médula ósea, eosinófilos y basófilos. La respuesta inmunitaria de memoria en las reacciones de tipo IVb se amplifica mediante la activación de células innatas como MC, basófilos, ILC2, eosinófilos o Mφ activados. Las células ILC2 pueden producir citoquinas como IL-5, IL-13, IL-9 para mediar la protección T2 contra los helmintos, causando inflamación y homeostasis tisular. Las ILC2 se activan en respuesta a IL-33 y/o IL-25 de las células epiteliales. Interactúan con las vías T2, reclutan eosinófilos y basófilos y, activan las CPA que mantienen una respuesta T2. Los MC, basófilos y las ILC-2 proporcionan IL-4 implicada en la diferenciación de las células Th2. Además, la IL-4 es producida por un subconjunto único de células T-NK invariables (iNK-T) (NK-T2), contribuyendo a la activación de las células T2 CD4+ y CD8+ y a la iniciación y la inflamación T2. Al mismo tiempo, la IL-4 y IL-13 inducen una activación alternativa de Mφ que se convierten en supresores de las actividades vinculadas a T1. Un subconjunto de Mφ maneja las funciones T2 y la homeostasis tisular (pudiendo producir IL-13).

Los eosinófilos son las células centrales en las respuestas inmunitarias de tipo IVb-T2 y contribuyen a la inflamación alérgica crónica. Los eosinófilos circulan y migran a lugares de inflamación y de infección por helmintos. Los eosinófilos se activan por varias citoquinas (como la IL-5) liberadas por Th2 y MC. También se activan en respuesta a quimiocinas como la eotaxina-1, la eotaxina-2, el ácido 5-hidroxi-eicosatetraenoico y el ácido 5-oxo-eicosatetraenoico y la IL-13. Los eosinófilos activados liberan gránulos citotóxicos que contienen proteína básica mayor, proteína catiónica eosinofílica, neurotoxina derivada de eosinófilos y peroxidasa eosinofílica. Los eosinófilos pueden someterse a citólisis, donde los gránulos se exponen directamente al entorno extracelular, con efectos directos de daño tisular. Además, producen trampas extracelulares que causan daños celulares (8).

La hipersensibilidad de tipo IVb y de tipo I se superponen en la fase final, cuando se desencadena la síntesis de IgE. Las células T2, a través de IL-4, IL-13 inducen la síntesis de IgE. Sin embargo, el principal mecanismo efector relacionado con el tipo IVb implica la activación de eosinófilos a través de la IL-5. La hipersensibilidad de tipo IVb y de tipo V se superponen en la activación de las células epiteliales y la apertura de barreras epiteliales e inflamación bronquial.

2.4.3 | Tipo IVc - Respuesta inmunitaria T3

Las células Th17, Tc17, ILC3 y otras células productoras de IL-17A e IL-17F han sido implicadas en la inflamación neutrofílica y la patogenia de la DA y el asma neutrofílica.

En las respuestas de tipo IVc, las células Th17, que pertenecen al linaje de células T *helper*, producen citoquina IL-17 que regulan los efectores innatos y la inflamación local induciendo otras citoquinas y quimiocinas proinflamatorias

capaces de reclutar NEU y Th2. Las células Th17 de memoria adquieren su fenotipo tras la exposición a IL-6, IL-21, IL-23 y TGF- β desde las CPA. Las principales citoquinas producidas por las células Th17 son IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 y el factor estimulante de colonias de granulocitos-M ϕ . La IL-17A y la IL-17F son producidas por las células T CD4+ y CD8+, las células T gamma delta y las NK en respuesta a la IL-1 β y la IL-23. Su función predeterminada es contra hongos y bacterias mediante la producción de péptidos antimicrobianos, el reclutamiento de NEU y la función de la barrera epitelial. La IL-17A y la IL-17F activan las ILC3 y las células estromales para producir IL-8, que recluta NEU. Por lo tanto, la infiltración tisular por NEU es la clave distintiva de la hipersensibilidad de tipo IVc. Además del “estallido respiratorio” y la liberación de enzimas, que causan necrosis, las trampas extracelulares de neutrófilos (compuestas de ADN) están asociadas con el daño local (9). Mecanismo similar que tienen eosinófilos (respuesta tipo IVb).

La respuesta T3 puede ser amplificada por las células innatas, especialmente ILC3. La inflamación de tipo IVc suele acompañar a las reacciones de tipo IVa. Sin embargo, en algunas patologías, prevalece la activación de las células Th17 de memoria.

2.4.4 | Otros tipos de Hipersensibilidad de tipo IV

Interacción Fármaco-Receptor Inmunitario: Algunos fármacos pueden unirse directamente a receptores inmunitarios (receptores LT o moléculas HLA) en lugar de requerir la modificación del fármaco o la presentación de péptidos. Esta unión directa activa LT, promoviendo citoquinas y citotoxicidad, lo que explica algunas reacciones de hipersensibilidad a fármacos que involucran asociaciones HLA específicas.

Nuevos subtipos de reacciones tipo IV: El texto plantea la posibilidad de clasificar aún más las reacciones de hipersensibilidad tipo IV basándose en las células T efectoras involucradas. Por ejemplo, las células Th9 y Th22 podrían definir subtipos distintos.

Rol de IL-9 en la inflamación alérgica: La IL-9 es una citoquina pleiotrópica producida por células Th9 y otros subconjuntos celulares (células T CD4+, MC, ILC2) que tiene múltiples efectos en la respuesta inmune, incluyendo la promoción de la inflamación alérgica y la exacerbación del asma. También influye en la diferenciación de Th17 y células T_{regs}, aumenta la producción de IgE e IgG y mejora el crecimiento de los MC.

Rol de IL-22 en asma y dermatitis atópica: Las Th22 secretan IL-22, que puede actuar como factor protector en las primeras etapas del asma y DA, promoviendo la proliferación y la regeneración tisular. Sin embargo, también puede actuar en la DA crónica.

En resumen, se destaca la complejidad de las reacciones de hipersensibilidad, la importancia de considerar interacciones fármaco-receptor inmunitario directas y la actividad multifacética de las citoquinas IL-9 e IL-22 en la modulación de la respuesta inmune en enfermedades alérgicas.

2.5 | Tipo V - Defecto de la barrera epitelial

En los últimos años, se han logrado avances significativos en la comprensión de los diferentes fenotipos y endotipos de las enfermedades inflamatorias mucosas/cutáneas, como la RA, RCA, RSC, DA, el asma, el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, la EoE y la enfermedad celíaca. El proceso inflamatorio puede reflejar la alteración de la función de barrera (cutánea o mucosa), más que de una desregulación

inmunitaria primaria. El deterioro de la función de barrera epitelial facilita la activación del sistema inmunitario y conduce a la inflamación crónica. Los elementos estructurales del estrato córneo, las proteínas de unión estrecha en dermis y la mucosa, las antiproteasas protectoras, la expresión de productos antimicrobianos, el transporte de iones, protones, agua o materiales antimicrobianos y otros mecanismos son los alterados en este defecto.

El concepto de hipersensibilidad de tipo V se introduce para señalar la relevancia de los defectos de barrera en los procesos patológicos. Su importancia permite una mejor comprensión de los endotipos y biomarcadores, facilitando enfoques personalizados y de precisión. Esto es particularmente importante para optimizar el desarrollo de terapias biológicas, en especial las anti-alarminas. Las mutaciones en la filagrina, una proteína de unión a la queratina esencial para la homeostasis epidérmica, predisponen significativamente a la DA, en individuos con y sin IgE específicas a alérgenos. El deterioro de la barrera epitelial también puede surgir de fenómenos inflamatorios. Se ha demostrado que la IL-13 derivada de las Th2 y las ILC2 interrumpe las uniones estrechas epiteliales.

La activación y la migración tisular de las ILC2 y las Th2 dependen de las alarminas, especialmente L-33, IL-25 y TSLP. Curiosamente, la actividad proteasa de algunos aeroalérgenos, como APD, podría explicar la activación de las células epiteliales de las vías respiratorias, liberación de IL-33, estimulación de ILC2, producción de IL-13 y alteración de las uniones estrechas epiteliales. Estos fenómenos vinculados pueden ocurrir sin linfocitos o activación de la inmunidad adaptativa. Las uniones estrechas en la mucosa en los pacientes con RA y asma también están interrumpidas. Esto muestra cómo el defecto de barrera también puede ocurrir en la hipersensibilidad de tipo IVb clásica. La relación entre los mecanismos de

hipersensibilidad en piel y mucosa, como la integridad epitelial puede verse amortiguada por defectos intrínsecos, pero los fenómenos inflamatorios también pueden causar un deterioro de la función de barrera, lo que activa aún más el sistema inmunitario. Como factor importante en la hipersensibilidad de tipo V, la implicación directa de los factores ambientales se ha demostrado en modelos y tejidos humanos. La exposición directa a contaminantes atmosféricos, productos químicos y otros factores ambientales en el exposoma puede alterar las barreras epiteliales y afectar al microbioma y al sistema inmunitario. Cuando las barreras epiteliales se ven alteradas, las sustancias y los microbios pueden pasar a tejidos más profundos, y desencadenan una respuesta inmunitaria/inflamatoria que puede iniciar o agravar enfermedades crónicas a través de las vías del inflamoma. Se han demostrado defectos de la barrera epitelial no sólo en las respuestas T2 sino también en las respuestas no T2 en la RSC con pólipos nasales (RSCcPN) y el asma no T2.

En la citotoxicidad química, los individuos con barreras epiteliales “con fugas” exhiben inflamación local en sus células epiteliales, lo que se conoce como “epitelitis”. La epitelitis es el evento inicial que atrae a las células proinflamatorias a la zona dañada de la barrera epitelial. Comienza con exposición a contaminantes y sustancias tóxicas, infecciones víricas y enzimas en los alérgenos. Principalmente las alarminas, IL-25, IL-33 y TSLP y numerosas quimiocinas son liberadas por las células epiteliales activando al sistema inmunitario, particularmente el Tipo IVb y de la respuesta T2.

La disbiosis microbiana tiene lugar en zonas de barrera epitelial inflamatoria con fugas. Una microbiota sana en la superficie de la barrera mucosa regula la homeostasis. Sin embargo, la reducción de la biodiversidad y las alteraciones en la composición y el metabolismo de la microbiota intestinal y cutánea se asocian a afecciones inflamatorias, asma, enfermedades

alérgicas, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes de tipo 1 y obesidad. La disbiosis se refiere a un desequilibrio en los microorganismos que residen en tejidos, con la disbiosis microbiana y la translocación bacteriana vinculadas al desarrollo y la exacerbación de las enfermedades alérgicas y autoinmunes.

2.6 | Tipo VI - Desregulación inmunitaria inducida metabólicamente

La obesidad es una variable distintiva para clasificar los subtipos de asma. El asmático obeso, más propenso a ser mujer, con asma de inicio en la edad adulta, y resistente a los corticosteroides, tiene un mayor riesgo de hospitalización y enfermedad grave. La obesidad altera la dinámica de la pared torácica, la respuesta inflamatoria directamente (a través de la liberación de mediadores inflamatorios del adipocito) o indirectamente (debido a cambios dietéticos, con grasas procesadas y bajos niveles de fibra). La obesidad se asocia a aumento de NEU y eosinófilos, aumento de reactantes de fase aguda, quimiocinas y citoquinas proinflamatorias innatas, así como a los derivados del tejido adiposo (leptina). Si bien los adipocitos estresados e hipóxicos contribuyen a la inflamación, los M ϕ activados son muy importantes en esta disfunción metabólica.

En los asmáticos obesos, existe un efecto aditivo sobre el aumento de mediadores proinflamatorios y la inflamación alérgica, así como la modificación del microbioma intestinal, nasal, oral y pulmonar, vinculado con las respuestas inflamatorias. Existen características inmunitarias e inflamatorias asociadas tanto al asma como a la obesidad. La desregulación metabólica en la diabetes y obesidad está vinculada a alteraciones de la barrera epitelial (10). Las células inmunitarias activadas, pueden migrar a órganos distantes, causando inflamación. Además, la “micro inflamación circulante”, consistente en reactantes de fase aguda, quimiocinas y citoquinas, puede causar una carga metabólica.

Paralelamente a los cambios metabólicos, se observa una alteración de la microbiota intestinal, junto con una respuesta inflamatoria persistente en el intestino y el tejido graso. La disbiosis puede conducir a una respuesta inmunitaria desregulada y aumentar el riesgo de enfermedades crónicas (alergias o autoinmunidad). La histamina ha demostrado regular la respuesta inmunitaria y es sintetizada por ciertas bacterias, como *Lactobacillus* y *Escherichia*, en el microbioma intestinal. El receptor de histamina de tipo 2 es esencial en la modulación de Th2 y T_{regs}. Se han identificado múltiples metabolitos inmuno-modificadores (metabolitos del triptófano, ácidos grasos de cadena corta) y la desregulación de estos puede contribuir al desarrollo de alergias.

2.7 | Tipo VII - Respuesta celular e inflamatoria directa a sustancias químicas

Las reacciones de tipo VII se producen en pacientes con RA, RCA, asma, DA, urticaria aguda/angioedema y alergia a fármacos.

Las reacciones idiosincrásicas incluyen la hipersensibilidad por reacción cruzada a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Estas reacciones incluyen al menos tres fenotipos diferentes dependiendo de la presencia o ausencia de enfermedad respiratoria o cutánea subyacente: enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA), en pacientes con RA y/o asma con o sin poliposis nasal; enfermedad cutánea exacerbada por AINE, en pacientes con UC espontánea; y urticaria aguda/angioedema por AINE, en sanos. Recientemente, se han descrito otros fenotipos que consisten en la presencia simultánea de síntomas cutáneos y respiratorios por AINE. El mecanismo de estas reacciones se debe a la inhibición de la ciclooxigenasa (COX)-1 y a la liberación de mediadores eicosanoides.

La EREA (tríada de Widal o de Samter), es caracterizada por la tríada: asma, RSCcPN e hipersensibilidad a la aspirina y otros AINE. El ácido araquidónico es un ácido graso precursor en la síntesis de eicosanoides, incluyendo prostaglandinas (PG) y leucotrienos. En la EREA, existe un desequilibrio en el metabolismo del ácido araquidónico, que conduce a una sobreproducción de leucotrienos y a una disminución de COX-2 y PGE₂. Los AINE inhiben las enzimas COX-1 y COX-2 responsables de la síntesis de PG y leucotrienos. Esta inhibición exacerba aún más el desequilibrio, lo que resulta en una respuesta inflamatoria más pronunciada. Los leucotrienos son los mediadores inflamatorios cardinales en la EREA. Causan broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular, producción de mucosidad y reclutamiento de células inflamatorias. Las plaquetas se activan fácilmente en la EREA, liberando tromboxano A₂ y factor activador de plaquetas. El desequilibrio entre Th2 y T_{regs} hace que se secreten citoquinas con inflamación eosinofílica. La remodelación epitelial en la EREA de metaplasia de células caliciformes resulta en una red de vías inflamatorias desreguladas y cambios en los MC epiteliales que mantienen la inflamación T2. En el contexto de las interacciones farmacológicas, las reacciones mediadas por receptores acoplados a proteína G (GPCR) expresados en MC son un ejemplo relevante. Un GPCR novedoso, el MRGPRX2 (*Mas-related GPCR X2*), ha sido identificado recientemente como un mediador de reacciones anafilactoides. MRGPRX2 se activa de forma independiente de IgE por diversos ligandos, incluyendo péptidos inflamatorios y ciertos fármacos asociados a reacciones de tipo alérgico, como los relajantes musculares (atracurio, mivacurio, tubocurarina y rocuronio) y las fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino y ofloxacino), entre otros. Los antibióticos antimicóticos, aminoglucósidos y sulfonamidas inducen la desgranulación de MC a través de este receptor. Además, la expresión de MRGPRX2 se sobre expresa en pacientes con UC.

También, los MC pueden activarse por varios compuestos a través de sus receptores acoplados a la proteína G (por ejemplo, la morfina y los contrastes) por los canales iónicos o, en el caso de los MC mucosos, por estímulos hiperosmolares (como en el asma inducida por ejercicio o por lesiones físicas) a través de los receptores de reconocimiento de patrones que se desencadenan por patrones moleculares asociados a daños, por patógenos microbianos a través receptores asociados a patógenos. Además, los componentes del complemento también pueden activar los receptores de membrana de los MC para ejercer también diversas funciones.

COMENTARIO FINAL

Este documento representa un avance significativo en la comprensión y el manejo de las enfermedades alérgicas. El modelo de clasificación actual, aunque previamente útil, ya no refleja la complejidad de la fisiopatología subyacente. La propuesta de la EAACI de integrar mecanismos inmunológicos, endotipos y vías patogénicas es esencial en la práctica clínica. Esta iniciativa facilita el acceso a una comprensión más profunda de las enfermedades alérgicas, permitiendo a los médicos trascender la simple observación de síntomas y adoptar un enfoque integrador de la clínica y la fisiopatología en el cuidado de sus pacientes. Proporciona herramientas para mejorar la precisión diagnóstica, predecir la respuesta terapéutica y, en última instancia, ofrecer tratamientos que aborden las causas subyacentes de la enfermedad. A modo de puntos clave destacamos:

- Reacción de Tipo I: MC, basófilos, Th2, ILC2, CPA. Las interacciones entre células y mediadores (IgE) son esenciales para comprender alergias inmediatas.

- Reacción de Tipo II: LB, NK, M ϕ , NEU. Reconocer cómo estos efectores lisan células diana mediado por anticuerpos es fundamental.
- Reacción de Tipo III: NEU, M ϕ , complemento. Centrarnos en cómo estas células son atraídas a los depósitos de complejos inmunes causando daño tisular.
- Reacción de Tipo IV: LT (Th1, Th2, Th17), M ϕ , NK, eosinófilos. Comprender su activación en diferentes subtipos permite intervenciones más dirigidas.
- Reacción de Tipo V: Interacciones que alteran barreras epiteliales, con activación subsecuente de células inmunes innatas y adaptativas.
- Reacción de Tipo VI: M ϕ , adipocitos, que dirigen la inflamación metabólica con impacto en desregulación inmune.
- Reacción de Tipo VII: Activación directa MC a través múltiples receptores.

No obstante, se debe reconocer que la adopción de esta nueva nomenclatura no será inmediata. Requerirá inversión en tecnología diagnóstica, formación continua del personal sanitario y una adaptación de los procesos de pensamiento en la práctica clínica diaria. Siendo fundamental el trabajo multidisciplinar entre investigadores, clínicos y gestores sanitarios para asegurar que esta nueva visión se traduzca en mejoras tangibles. Otras limitaciones del artículo son la extensión y complejidad con una densidad de su contenido que pueden dificultar su asimilación por parte de clínicos con tiempo limitado. También la definición de algunas patologías, como RSC con o sin pólipos nasales, podrían beneficiarse de una mayor especificidad y claridad dentro del nuevo esquema. Y pensando en futuro la continua evolución de la evidencia en estas patologías, la clasificación propuesta

podría requerir actualizaciones futuras para reflejar los últimos avances. En conclusión, este documento trasciende de una actualización teórica y representa un llamado a la acción. Invita a impulsar la transformación de la alergología hacia un modelo más preciso, personalizado y centrado en las necesidades del paciente.

REFERENCIAS

1. Han X, Krempski JW, Nadeau K. Advances and novel developments in mechanisms of allergic inflammation. *Allergy*. 2020;75(12):3100-3111.
Doi: 10.1111/all.14632.
2. Möller KJ, Wegner L, Malsy J, et al. Expanded ILC2s in human infant intestines promote tissue-growth. *Mucosal Immunol*. 2023;16(4):408-421.
Doi: 10.1016/j.mucimm.2023.04.004
3. Bellinghausen I, Khatri R, Saloga J. Current strategies to modulate regulatory T cell activity in allergic inflammation. *Front Immunol*. 2022;13:912529.
Doi: 10.3389/fimmu.2022.912529
4. Dai W, Cheng J, Leng X, Hu X, Ao Y. The potential role of necroptosis in clinical diseases (review). *Int J Mol Med*. 2021;47(5):89.
Doi: 10.3892/ijmm.2021.4922
5. Shushakova N, Skokowa J, Schulman J, et al. C5a anaphylatoxin is a major regulator of activating versus inhibitory FcγR in immune complex-induced lung disease. *J Clin Invest*. 2002;110(12):1823-1830.
Doi: 10.1172/JCI16577
6. McLaughlin TA, Khayumbi J, Ongalo J, et al. CD4 T cells in *Mycobacterium tuberculosis* and *Schistosoma mansoni* Co-infected individuals maintain functional TH1 responses. *Front Immunol*. 2020;11:127.
Doi:10.3389/fimmu.2020.00127
7. Datsi A, Steinhoff M, Ahmad F, Alam M, Buddenkotte J. Interleukin-31: the “itchy” cytokine in inflammation and therapy. *Allergy*. 2021;76(10):2982-2997.
Doi:10.1111/all.14791
8. Valent P, Klion AD, Roufosse F, et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy*. 2023;78(1):47-59.
Doi: 10.1111/all.15544

- 9 Keir HR, Chalmers JD. Neutrophil extracellular traps in chronic lung disease: implications for pathogenesis and therapy. *Eur Respir Rev.* 2022;31(163):210241. Doi: 10.1183/16000617.0241-2021
- 10 Russo S, Kwiatkowski M, Govorukhina N, Bischoff R, Melgert BN. Meta-inflammation and metabolic reprogramming of macrophages in diabetes and obesity: the importance of metabolites. *Front Immunol.* 2021;5(12):746151. Doi: 10.3389/fimmu.2021.746151