

Rev Chil Pediatr 77 (3); 239-246, 2006

## Nueva nomenclatura de las enfermedades alérgicas. Su aplicación a la práctica pediátrica

Eduardo Talesnik G.<sup>1</sup>, Rodrigo Hoyos B.<sup>2</sup>

### Resumen

Las enfermedades alérgicas son un grupo heterogéneo de enfermedades asociadas clásicamente a una reacción de hipersensibilidad tipo I, en cuya respuesta inmune, mediada por IgE, participan linfocitos CD4 polarizados a Th2, citoquinas, linfocitos B antígeno específicos, mastocitos y basófilos. Durante los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia de las enfermedades alérgicas en los países occidentales. El objetivo del presente artículo es exponer la opinión de comités de expertos internacionales en el área de alergia, quienes han propuesto una nueva nomenclatura para estas enfermedades, según la reacción de hipersensibilidad involucre o no un mecanismo inmune, y esté o no mediada por IgE.

(Palabras clave: alergia, hipersensibilidad, mecanismos, nomenclatura)

Rev Chil Pediatr 77 (3); 239-246, 2006

### Revision of the nomenclature for allergic diseases in pediatric practice

Allergic diseases represent an heterogeneous group of diseases related to Type I hypersensitivity reaction. Mechanisms involved in this IgE-mediated immune response includes polarized Th2 CD4 cells, cytokines, antigen specific B cells, mastocytes and basophiles. During recent years, an increase in the incidence of allergic diseases has been observed in occidental countries. The objective of the present article is to expose the recommendations of the international experts committees on allergic diseases, proposing a revised nomenclature for hypersensitivity, based on the presence of immune mechanism and IgE mediated response.

(Key words: allergy, hypersensitivity, mechanisms, nomenclature)

Rev Chil Pediatr 77 (3); 239-246, 2006

1. Departamento de Pediatría. Unidad Inmunología-Reumatología infantil. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Alumno de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a: Dr. Eduardo Talesnik G. E-mail: etalesni@med.puc.cl

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas son un grupo heterogéneo de enfermedades asociadas clásicamente a una reacción de hipersensibilidad tipo I, denominada también de hipersensibilidad inmediata, en que la respuesta inmune esta mediada por IgE y se ha relacionado a una respuesta de linfocitos CD4 polarizados a Th2. Los alergenos penetran por la piel o por las mucosas del árbol respiratorio o del tracto gastrointestinal, y son captados por células presentadoras de antígenos, las que estimulan a los linfocitos Th2 a secretar un patrón de citoquinas: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 en ausencia de IFN- $\gamma$  y TNF- $\beta$ . Las citoquinas IL-4 e IL-13 estimulan a linfocitos B antígeno específicos, para producir IgE específica, la que se une a receptores de alta afinidad de mastocitos y basófilos. Ante nuevas exposiciones, la producción de IgE es más rápida y existe mayor afinidad por el alergeno<sup>1-3</sup>.

Se puede distinguir una fase temprana que dura 1-2 horas en que se liberan diversas sustancias vasoactivas preformadas: histamina, triptasa, quinasa, heparina y de novo: leucotrienos, prostaglandina D2 y factor activador de plaquetas, lo que produce aumento de la permeabilidad vascular, broncoconstricción, aumento de la motilidad intestinal y quimiotaxis de neutrófilos. La fase tardía se inicia 2-4 horas después de la exposición y se observa acumulación de células inflamatorias: basófilos en la piel, eosinófilos, neutrófilos y células Th2<sup>1,2</sup>.

Las enfermedades alérgicas se presentan en distintos grupos etarios, con variadas manifestaciones clínicas en distintos órganos y sistemas, tales como la piel, el aparato respiratorio y el aparato digestivo<sup>2</sup>.

Las enfermedades alérgicas se expresan debido a una compleja interrelación entre factores genéticos y ambientales, los mecanismos de la interrelación entre ambos están en etapa de investigación. El rol de los factores genéticos ha sido reconocido desde hace varias décadas, basado en la observación que sujetos alérgicos tienen una mayor incidencia de historia familiar de estas enfermedades. Un hijo tiene una probabilidad aproximada de 25-30% y 60-70% de desarrollar alergia, si uno o ambos padres, la presenta. El modelo de herencia correspondería a un desorden genético complejo, en que numerosos genes contribuyen a las

enfermedades, cada uno con grados variables de influencia en distintos individuos y no siempre los mismos alelos se asocian con un tipo determinado de alergia. Diversos factores ambientales, tales como la exposición a alergenos, humo de cigarrillo, contaminantes ambientales, agentes infecciosos y otros, contribuyen al desarrollo de alergia, debido a su capacidad de influir en la expresión de los distintos genes asociados a estas enfermedades. Los genes que regulan citoquinas de respuesta Th2, como IL4 e IL13 y el polimorfismo del gen CD14, relacionado a un receptor de endotoxinas, entre otros, han sido asociados al desarrollo y gravedad de la alergia (figura 1). Estudios efectuados en asma bronquial en gemelos, sugieren que aproximadamente el 50% del riesgo de desarrollar alergia es genético y el equivalente correspondería al medio ambiente<sup>1,4-8</sup>.

Durante los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia de las enfermedades alérgicas en los países occidentales<sup>2,9,10</sup>. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado importantes cambios en el patrón de la exposición a microorganismos en niños de los países occidentales, lo que se ha relacionado con el aumento de las enfermedades alérgicas, lo que se ha denominado la hipótesis de la higiene, la cual postula que durante el desarrollo del sistema inmune durante la infancia, no se produciría el cambio habitual de un patrón de respuesta inmune de tipo Th2 a Th1 y se ha demostrado la importancia de la disminución de la actividad de las células T reguladoras (Treg)<sup>3,11</sup>. Esto se ha relacionado con la menor exposición a diversos virus, bacterias y endotoxinas del medio ambiente, a los cuales los niños estuvieron expuestos en el pasado. La vacuna BCG se ha estudiado como un potencial inductor de respuesta inmune de tipo Th1 temprana y prevención de alergia, sin embargo, los resultados reportados no son concluyentes<sup>3,12</sup>.

Considerando lo confuso de la nomenclatura de las enfermedades alérgicas se ha hecho necesario buscar un consenso sobre la terminología a utilizar en estas afecciones. Comités de expertos internacionales en el área de alergia han propuesto una nueva nomenclatura para estas enfermedades, lo que se resume en los párrafos siguientes<sup>13,14</sup>. En la figura 2 se observa el diagrama de flujo de la nueva nomenclatura de alergia<sup>13</sup>.

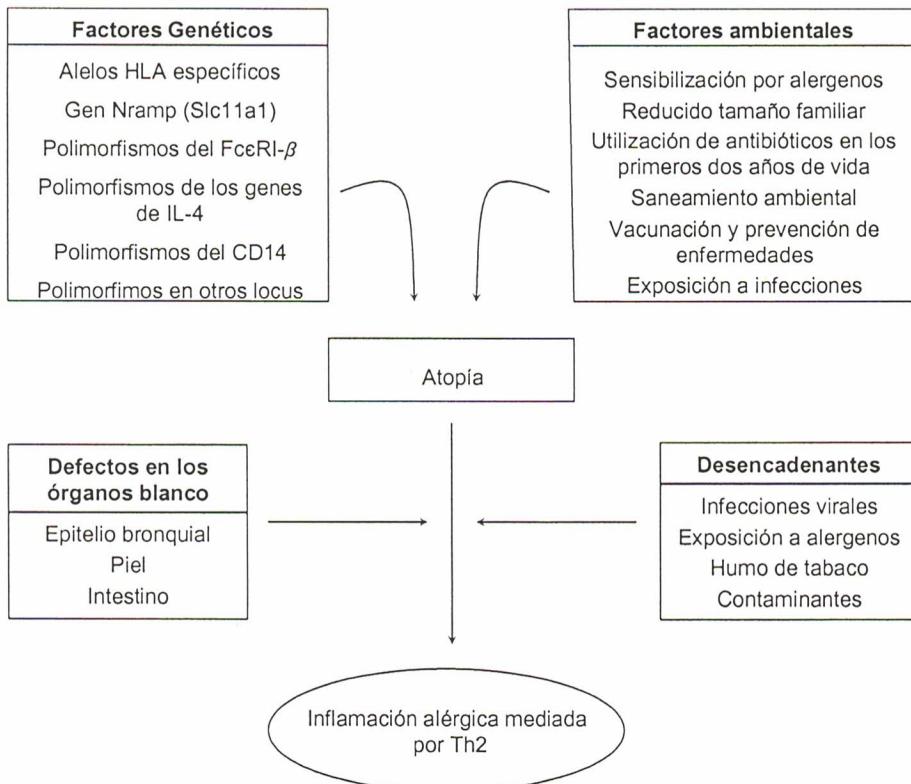


Figura 1. Interrelación de factores ambientales y genéticos en la patogenia de las enfermedades alérgicas.

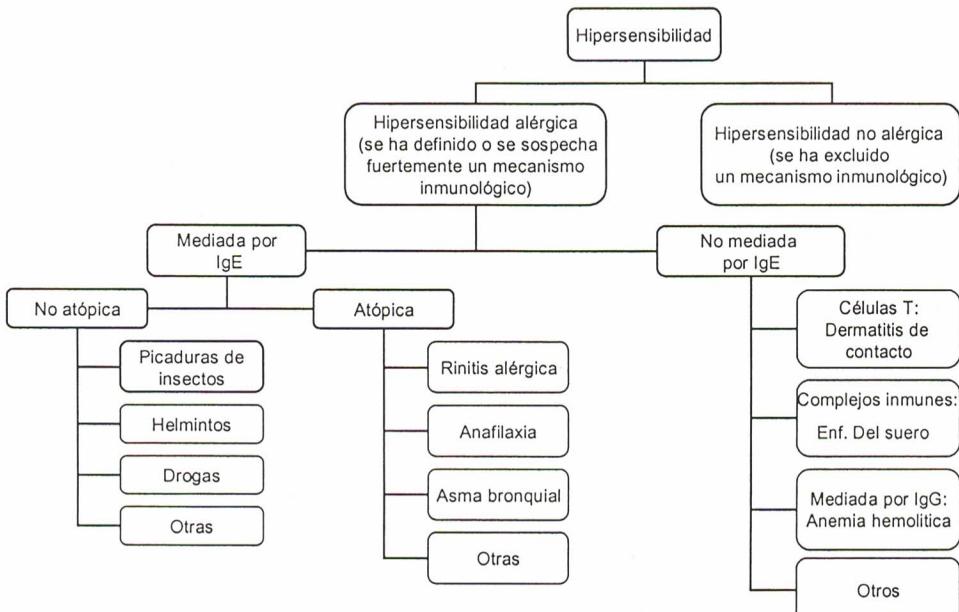


Figura 2. Nomenclatura de Alergia<sup>13</sup>.

### Hipersensibilidad

El término hipersensibilidad se debe utilizar para describir síntomas y signos clínicos objetivamente reproducibles e iniciados por la exposición a un estímulo definido a una dosis tolerada por personas normales. En este contexto, el que la reacción sea reproducible, significa que se puede evidenciar una relación razonable entre la sintomatología y los factores ambientales a los cuales el paciente adjudica sus síntomas.

Cuando no se puede reconocer un mecanismo inmunológico, como en la hipersensibilidad a aspirina, se propone el uso del término hipersensibilidad no alérgica.

### Atopía

La atopía es una tendencia familiar o personal, usualmente durante la niñez o adolescencia, a sensibilizarse y producir anticuerpos de tipo IgE en respuesta a la exposición a alergenos comunes, usualmente proteínas, y desarrollar síntomas típicos como bronquitis obstructiva, rinoconjuntivitis o eczema/dermatitis.

La atopía es heredable, así el riesgo de desarrollar alergia mediada por IgE es de 60-70%, para un niño con ambos padres atópicos y de 5-10%, si ninguno de ellos lo es. Como no hay marcadores genéticos, los individuos atópicos no pueden ser identificados antes de desarrollar una sensibilización IgE antígeno específica. La presencia de estos anticuerpos constituye un factor de riesgo para el desarrollo de estas enfermedades, sin embargo, la presencia de sensibilización IgE específica no necesariamente significa una enfermedad clínicamente activa. Se propone que el término atopía sólo sea utilizado para describir los rasgos clínicos y la tendencia ya descrita, y no para denominar enfermedades. Las primeras manifestaciones de atopía en niños, son por lo general síntomas "alérgicos", como diarrea, estornudos y compromiso cutáneo. Sólo en una etapa posterior se podrá detectar la IgE específica asociada a los síntomas clínicos de la alergia. Estos síntomas en un individuo atópico deben ser nombrados atópicos, como es el caso del asma atópico.

No se puede catalogar de atópico a un paciente en el cual no se ha podido documentar la sensibilización por IgE, medida como examen cutáneo de hipersensibilidad inmediata (test cutáneo por técnica de prick test) positivo o la presencia de anticuerpos

IgE específicos. Sin embargo, estos no constituyen por si mismos un diagnóstico de atopía. Así por ejemplo el encontrar un examen cutáneo de hipersensibilidad inmediata positivo a alimentos tiene un valor predictivo positivo de alergia a alimentos menor del 50%<sup>15</sup>.

### Alergia

La alergia es una reacción de hipersensibilidad iniciada por mecanismos inmunológicos específicos y puede ser mediada por anticuerpos o por células. En la mayoría de los pacientes, los síntomas alérgicos son mediados por anticuerpos del tipo IgE, y se les debe catalogar como alergia mediada por IgE; sin embargo, es posible que en alergia mediada por IgE de evolución crónica, la reacción inflamatoria que causa los síntomas esté dominada por linfocitos alergeno específicos.

La alergia no mediada por IgE puede ser por una reacción de hipersensibilidad tipo II de Gell y Coombs, y los anticuerpos pueden ser del tipo IgG o IgM, como en la anemia hemolítica inducida por fármacos (penicilina o metil dopa). La hipersensibilidad de tipo III se ha observado en la enfermedad del suero inducida por cefaclor, con depósito de complejos inmunes y activación de complemento, y la tipo IV mediada por linfocitos antígeno específico; ha sido descrita en la dermatitis de contacto y en exantemas maculopapulares inducidos por fármacos<sup>16</sup>.

La inhalación crónica de grandes cantidades de material que contiene proteínas, como los derivados de *Actynomyces*, puede provocar inflamación de la vía aérea, lo que se denomina alveolitis. Se propone la utilización del término alveolitis alérgica para estos tipos de enfermedades.

### Alergenos

Un alergeno es un antígeno que estimula una reacción de hipersensibilidad por mecanismos inmunológicos. Muchos alergenos son proteínas solubles que funcionan en su estado natural como enzimas y que comúnmente tienen cadenas laterales compuestas por carbohidratos. Sus propiedades alergénicas pueden estar relacionadas con su actividad enzimática y con sus propiedades aerodinámicas, las que a su vez, dependen del tamaño de la partícula.

Algunos alergenos frecuentes en los países occidentales son: Der p1 y Der p2 del

polvo de habitación (*Dermatophagoides pteronyssinus*); Fel d1 del gato (*Felis domesticus*); varios antígenos de árboles y varios de pastos como Phl p1 y Phl p5 (*Phleum pratense*), Ara h1, 2 y 3 alergenos del maní.

Algunas drogas pueden ser reconocidas por células T en una forma MHC dependiente, esto también ocurre en la dermatitis de contacto, en la que los alergenos clásicos son químicos de bajo peso molecular como el cromo y el níquel, que actúan como haptenos y reaccionan con células T.

#### *Nomenclatura de enfermedades alérgicas*

##### a) Rinitis

La rinitis alérgica se caracteriza por episodios de estornudos, prurito, rinorrea y obstrucción nasal; los síntomas son el resultado de una reacción inmune de hipersensibilidad, en la mayoría de tipo IgE, la que debiera ser denominada como rinitis alérgica mediada por IgE. Resulta útil subdividirlas según la duración de sus síntomas y así la OMS ha recomendado dejar de usar los términos estacional y perenne, y reemplazarlos por rinitis alérgica intermitente cuando los síntomas duran menos de 4 días por semana y menos de 4 semanas, y rinitis alérgica persistente cuando los síntomas duran más de 4 días por semana y más de 4 semanas. Se acepta el uso de rinitis alérgica estacional para describir los síntomas cuando son relacionados con las estaciones de más altos niveles de polinización como es el caso de la rinitis alérgica inducida por polen<sup>17</sup>.

Todas las otras formas de rinitis deben ser clasificadas como rinitis no alérgicas, incluyendo la hipersensibilidad a aspirina, aquellas inducidas por fármacos y el abuso de descongestionantes tópicos.

##### b) Conjuntivitis

La conjuntivitis con frecuencia acompaña a la rinitis, al igual que ésta se divide en una forma alérgica y no alérgica. En la conjuntivitis alérgica mediada por IgE debido a su frecuente asociación con rinitis alérgica, se acepta el uso del término rinoconjuntivitis y también puede ser subdividida en intermitente y persistente. La conjuntivitis alérgica persistente puede ser subdividida en base a sus características morfológicas en queratoconjuntivitis vernal y queratoconjuntivitis atópica, la última de las cuales, representa

la manifestación ocular de la dermatitis atópica<sup>18</sup>.

Todas las otras formas de conjuntivitis se clasifican como conjuntivitis no alérgicas y pueden acompañar con frecuencia a la rinitis no alérgica. Ha sido descrita la conjuntivitis alérgica de contacto a lágrimas artificiales, la que involucra mecanismos de activación de linfocitos T.

##### c) Asma

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la cual participan varios tipos celulares, en particular mastocitos, eosinófilos y linfocitos T. En individuos susceptibles esta inflamación causa episodios recurrentes de sibilancias, disnea, tos u opresión torácica, particularmente durante la noche o al amanecer. Estos síntomas se asocian habitualmente a limitación del flujo aéreo variable, a lo menos parcialmente reversible espontáneamente o con tratamiento. La inflamación también causa hiperreactividad bronquial asociada a una variedad de estímulos<sup>19</sup>.

El asma resultante de reacciones inmunitarias se denomina asma alérgica; en la mayoría de los casos es iniciada por anticuerpos del tipo IgE, cuyo nombre es asma mediada por IgE, la que representa alrededor del 80% de los casos de asma en niños y cerca del 40-50% de los adultos.

Otras formas de asma deben ser denominadas asma no alérgica. Los mecanismos que la inician no están bien definidos, pero ocurren cambios inflamatorios muy similares a los observados en el asma alérgica. Se debe dejar de utilizar los términos extrínseco, intrínseco, exógeno y endógeno para distinguir los subtipos de asma.

##### d) Alteraciones cutáneas

La nomenclatura de los aspectos dermatológicos de la alergia es la más controvertida y ha sido difícil establecer consensos con respecto a ellos.

Se define como dermatitis a la inflamación local de la piel y el término eczema se ha propuesto para reemplazar el término provisional de síndrome de eczema/dermatitis atópica. El término eczema describe un agregado de varias alteraciones cutáneas con ciertas características clínicas en común, que involucran una sensibilidad genéticamente determinada. En niños y adultos jóvenes con una constitución atópica, la inflamación sub-

yacente es dominada por anticuerpos IgE y se debe utilizar el término eczema atópico cuando se demuestra sensibilización mediada por IgE. La ocurrencia de eczema sin signos de una constitución atópica es común en preescolares y estos niños tienen menos riesgo de desarrollar asma durante la adolescencia. Sin embargo, el eczema no atópico puede también evolucionar a eczema atópico.

#### i) Dermatitis de contacto

La dermatitis de contacto corresponde a una reacción inflamatoria de la piel producida por contacto con químicos de bajo peso molecular o irritantes. Cuando estas reacciones son mediadas por mecanismos inmunológicos, predominantemente por linfocitos Th1, se denomina dermatitis alérgica de contacto. Algunos alergenos típicos son: níquel, cloro, perfumes, cosméticos, desodorantes ambientales, esencias de alimentos, medicamentos tópicos, preservantes, pinturas, bloqueadores solares y plantas, principalmente prímulas. Si la exposición ocurre por vía oral se denomina dermatitis alérgica de contacto sistémico. Cuando no están involucrados mecanismos inmunológicos se denominan dermatitis de contacto no alérgicas, pero también es apropiado el uso de términos como dermatitis de contacto por irritantes o tóxicos<sup>13,14</sup>.

Un subgrupo de dermatitis de contacto corresponde a la dermatitis de contacto con proteínas, lo cual es probablemente una reacción asociada a IgE causada por la absorción de proteínas a través de piel dañada y se debe denominar dermatitis alérgica de contacto con proteínas asociada a IgE.

Otras formas de dermatitis incluyen la dermatitis numular y la dermatitis fotosensible, pero también a enfermedades clasificadas como eczemas: el eczema dishidrótico y el eczema seborreico.

#### ii) Urticaria

La urticaria se caracteriza por la presencia de placas eritematosas solevantadas y pruriginosas, que habitualmente aparecen y desaparecen en minutos u horas o pueden permanecer por 1 o más días. Cuando la urticaria es mediada por un mecanismo inmunológico debe ser denominada urticaria alérgica, la que con frecuencia se relaciona con IgE y se denomina urticaria mediada por IgE. También hay una forma de urticaria aguda mediada por complejos inmunes. La urticaria aguda se puede deber a hipersen-

sibilidad a alimentos, fármacos, picadura de insectos, contacto con látex, asociada a infecciones virales, bacterianas y parasitarias y por mecanismos físicos.

La urticaria aguda dura menos de 6 semanas y la forma crónica es la que excede ese tiempo, y debe ser denominada urticaria no alérgica hasta la comprobación de algún tipo de mecanismo inmunológico. La urticaria crónica se ha relacionado a mecanismos autoinmunes, urticaria física y vasculitis urticarial. También se ha asociado a infecciones crónicas y ha sido descrita una forma idiopática. Se han encontrado anticuerpos anti IgE en algunos pacientes con urticaria crónica<sup>20</sup>.

Se ha descrito urticaria mediada por IgE luego del contacto tópico con el alergeno, como ocurre en alergia al látex por uso de guantes y también por lamidos de perro en alergia a estos animales. En estos casos se debe utilizar el término urticaria alérgica de contacto, mediada o no mediada por IgE. La forma no inmunológica debe denominarse urticaria no alérgica de contacto<sup>13,14</sup>.

#### e) Hipersensibilidad a alimentos

Se define como reacción adversa a alimento a cualquier reacción anormal debido a la ingesta de un alimento y debe ser clasificada como hipersensibilidad a alimentos. Cuando se demuestran mecanismos inmunológicos, debe ser denominada alergia a alimentos y puede ser o no ser mediada por IgE. Todas las otras formas de "intolerancia a alimentos" deben ser denominadas hipersensibilidad no alérgica a alimentos<sup>21</sup>.

#### f) Hipersensibilidad a fármacos

Todas las reacciones adversas a fármacos se engloban bajo el término hipersensibilidad a fármacos. Al comprobar que hay mecanismos inmunológicos involucrados, las reacciones se deben denominar como alergia a fármacos. Al añadir adjetivos como inmediata y retardada se indica el tiempo hasta la aparición de síntomas, y se orienta sobre el mecanismo inmunológico involucrado al agregar mediada por IgE o por linfocitos, respectivamente. La alergia a fármacos mediada por IgE corresponde a una pequeña proporción de los casos al ser comparada con la forma de hipersensibilidad no alérgica. Los mecanismos inmunológicos de alergia a fármacos son habitualmente muy difíciles de identificar<sup>22</sup>.

g) Hipersensibilidad a las picaduras de insectos

La hipersensibilidad a veneno y saliva de insectos mediada por un mecanismo inmunológico debe ser referida como alergia a veneno o saliva, como en la alergia al veneno de abejas. Si se quiere resaltar el rol de la IgE se le puede denominar alergia a veneno mediada por IgE. Otras reacciones deben agruparse bajo el término hipersensibilidad a veneno de insecto no alérgica<sup>13,14</sup>.

h) Anafilaxia

La anafilaxia es una reacción alérgica sistémica severa que amenaza la vida, inducida por distintos estímulos, de inicio súbito, que dura habitualmente menos de 24 horas e involucra uno o más órganos y produce síntomas como edema laríngeo, urticaria, estridor, angioedema, obstrucción de la vía aérea inferior, vómitos, diarrea, hipotensión o colapso cardiocirculatorio. Es provocada por la liberación sistémica de histamina y otros mediadores farmacológicos y las causas más frecuentes son: alergia a alimentos mediadas por IgE (Ej: maní, nueces, pescados), picaduras de himenópteros, fármacos y látex. Existe también anafilaxia inducida por ejercicio y una forma idiopática<sup>23</sup>.

El término anafilaxia alérgica debe usarse cuando la reacción es mediada por un mecanismo inmunológico ya sea IgG, complemento o células del sistema inmune; si es mediada por IgE se la puede denominar anafilaxia mediada por IgE. La anafilaxia de cualquier causa no inmune debe llamarse anafilaxia no alérgica. El término reacción anafilactoide no debe utilizarse.

Como ha sido comentado por especialistas en el tema, esta nomenclatura tiene el mérito de estandarizar la terminología e incorporar los mecanismos fisiopatológicos a la clasificación de estas enfermedades. Sin embargo, adolece de limitaciones como la compleja clasificación de la alergia cutánea<sup>24,25</sup>.

También se ha destacado la vigencia de la clasificación de Gell y Coombs, con los 4 tipos de reacciones de hipersensibilidad, la que desde su publicación en el año 1963 ha sido utilizada por varias generaciones de médicos, pero también ha sido cuestionada. Esta clasificación describe el rol de los distintos componentes del sistema inmune que inician cada una de estas reacciones y sus

efectos. Ha sido resaltada su utilidad para describir la alergia, sin excluir que este involucrado más de un mecanismo en forma simultánea o secuencial. Esta clasificación puede ser complementaria a la nueva nomenclatura propuesta, así la alergia no mediada por IgE puede corresponder a las reacciones de hipersensibilidad tipo II mediadas por anticuerpos, tipo III por complejos inmunes y tipo IV de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos<sup>24-27</sup>.

La nueva nomenclatura propuesta debería ser modificada en el futuro para lograr su plena incorporación en la práctica pediátrica, a la luz de la generación de nuevos conocimientos acerca de los mecanismos involucrados en estas enfermedades.

## REFERENCIAS

- 1.- Abbas AK, Lichtmann AH: Immediate Hypersensitivity. En Abbas AK, Lichtmann AH. Cellular and Molecular Immunology, Philadelphia: Saunders Fifth edition 2003; 432-52.
- 2.- Kay AB: Allergy and Allergic diseases. N Engl J Med 2001; 344: 30-7.
- 3.- Romagnani S: Immunologic influences on allergy and the Th1/Th2 balance. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 395-40.
- 4.- Lilly CM: Diversity of asthma: evolving concepts of pathophysiology and lessons from genetics. J Allergy Clin Immunol 2005; 115 (4Suppl): S526-31.
- 5.- Steinke JW, Borish L: Genetics of allergic diseases. Med Clin N Am 2006; 90: 1-15.
- 6.- Martínez F: Gene-environment interaction in asthma and allergies: a new paradigm to understand disease causation. Immunol Allergy Clin N Am 2005; 25: 709-21.
- 7.- Hopp RJ, Bewtra AK, Watt GD: Genetic analysis of allergic diseases in twins. J Allergy Clin Immunol 1984; 73: 265-70.
- 8.- Utham JW, Holt PG: Environmental and development of atopy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005; 5: 167-72.
- 9.- Austin JB, Kaur B, Andresson HR, Burr M, Harkins LS, et al: Hay fever, eczema, and wheeze: a nationwide UK study (ISAAC, international study of asthma and allergies childhood). Arch Dis Child 1999; 81: 225-30.
- 10.- Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Waterhouse L, Matthews S: Rhinitis in 10 years-old children and early life risk factors for its development. Acta Paediatr 2002; 91: 1334-8.
- 11.- Liu AH, Murphy JR: Hygiene hypothesis: Fact

- or fiction?. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 471-8.
- 12.- *Barlan IB, Baceciler N, Akdis M, Akdis CA*: Role of bacillus Calmette-Guerin as an immuno-modulator for the prevention and treatment of allergy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 6: 552-7.
- 13.- *Johansson SGD, Houribane JO'B, Bousquet J, et al*: A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
- 14.- *Johansson SGD, Bieber T, Dahl R, Friedman PS, Lanier BQ, et al*: Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-5.
- 15.- *Bock SA, Lee WY, Remigio L*: Appraisal of skin tests with food extracts for diagnosis of food hypersensitivity. *Clin Allergy* 1978; 8: 599-64.
- 16.- *Guzmán MA*: Alergia a fármacos. En Guzmán MA Alergias, guía clínica. Primera edición. Santiago: Editorial Mediterráneo 2004: 131-54.
- 17.- *Demoly P, Allaert FA, Lecasble M, Bousquet J*: PRAGMA. Validation of the classification ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). *Allergy* 2003; 58: 672-5.
- 18.- *Ano SJ, Abelson MB*: Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospect for future treatments. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 118-22.
- 19.- *National Asthma Education and Prevention Program*: Expert Panel Report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma, NIH publication no 97-4057. Available from : National Heart, lung and Blood Institute, National Institute of Health: Bethesda, MD, 1997.
- 20.- *Greaves M*: Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 664-72.
- 21.- *Sampson H*: Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
- 22.- *Borish L, Tilles SA*: Immune mechanism of drug allergy. *Immunol Allergy Clinics NA* 1998; 18: 717-30.
- 23.- *Ellis AK, Day JH*: Diagnosis and management of anaphylaxis. *CMAJ* 2003; 169: 307-12.
- 24.- *De Weck AL*: A revised nomenclature for allergy-reflexions of an old-timer. *Allergy* 2002; 57: 747-50.
- 25.- *Muñoz-López F*: Nomenclature: terminology on the line. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004; 32: 183-5.
- 26.- *Gell PGH, Coombs RRA*: Clinical aspects of Immunology, 2º ed Oxford: Blackwell Science 1963; 575-96.
- 27.- *Rajan TV*: The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol* 2003; 24: 376-9.