

El carácter engañoso de la terminología actual empleada en la inmunología clínica

Juan Manuel Igea Aznar*

Resumen: La inmunología clínica se constituyó como ciencia hace poco más de cien años sobre un conjunto reducido de términos científicos, entre los que destacaron *inmunidad, alergia, hipersensibilidad, anafilaxia y atopia*. El significado de todos ellos ha cambiado notablemente desde su creación, pero su uso sigue vigente en la actualidad. Nos proponemos analizar la evolución histórica de todos estos términos y poner de manifiesto la disparidad entre su significado original y el actual. Además se reflexionará sobre las consecuencias actuales para la ciencia de tal discrepancia y las posibles formas de corregirla.

Palabras clave: alergia, anafilaxia, atopia, hipersensibilidad, historia de la medicina, inmunidad, terminología científica.

Deceptive terminology currently used in clinical immunology

Abstract: The science of clinical immunology was founded just over 100 years ago and was based on a limited set of scientific terms, specifically immunity, allergy, hypersensitivity, anaphylaxis and atopy. The meanings of all these terms have changed significantly since clinical immunology's beginnings, but their use is still valid today. Our goal is to analyze the historical evolution of each of these terms and highlight the disparity between their original and current meanings. We will also reflect on present-day consequences of this disparity for the science and possible ways to correct it.

Key words: allergy, anaphylaxis, atopy, history of medicine, hypersensitivity, immunity, scientific terminology.

Panace@ 2015; 16 (41): 28-39

Recibido: 20.IV.2015. Aceptado: 22.V.2015

0. Introducción

La inmunología clínica y su subespecialidad la alergología han disfrutado en las últimas décadas de un formidable desarrollo apoyado en gran medida en una tecnología precisa, fiable y muy resolutiva capaz de revelar los más intrincados secretos del sistema inmunitario, desde la organización de los genes que lo codifican hasta el funcionamiento complejo e interrelacionado de sus numerosos componentes bioquímicos y celulares.

Esta situación era muy diferente hace poco más de cien años cuando la inmunología iniciaba su andadura como ciencia. Los primeros inmunólogos utilizaban sistemas analíticos toscos e imprecisos muy diferentes a los actuales. Un abismo metodológico y tecnológico separa la inmunología actual de aquella ciencia incipiente pero, curiosamente, los términos que acuñaron y emplearon aquellos pioneros para nombrar los elementos y acciones del sistema inmunitario, y para razonar sobre ellos, son en esencia los mismos que emplean los inmunólogos actuales. Tal abismo ha dado lugar a un cambio radical en el conocimiento presente del funcionamiento de la inmunidad, lo que nos lleva a preguntarnos: ¿cómo es posible conciliar ese enorme desarrollo tecnológico y esa nueva base conceptual de la inmunología clínica con la tenacidad de su terminología básica? ¿Cómo pueden haber evolucionado tanto los métodos científicos y tan poco los términos que nuestra mente usa para diseñarlos y reflexionar sobre sus resultados?

La respuesta se encuentra en el cambio que el significado de esos términos básicos ha sufrido desde su acuñación hasta

la actualidad, una metamorfosis necesaria pero lamentablemente incompleta y en ningún modo gratuita. Los términos científicos se crearon a partir de las observaciones realizadas y de su interpretación realizada hace cien años, y los formantes de esos términos transmitían a esos primeros inmunólogos un conocimiento y una base para la reflexión que ahora han prescrito.

Desde la perspectiva racional de la que la medicina científica ha presumido siempre, las nuevas ideas deberían haber inducido un cambio en los términos, pero simplemente se les ha dejado sobrevivir y asignado nuevos significados. El resultado es que en nuestro actual siglo XXI disponemos de una terminología inmunológica con una estructura semántica diseñada para transmitir ideas anticuadas y que por ello podría incluso transmitir ideas engañosas a sus nuevos usuarios.

Abordaremos este conflicto desde una perspectiva histórica considerando por separado la evolución semántica de cinco términos clave para la inmunología clínica actual —inmunidad, alergia, hipersensibilidad, anafilaxia y atopia— y las consecuencias de la disparidad entre sus significados originales y el conocimiento actual. Y mientras lo hacemos no olvidaremos que el problema que planteamos aquí específicamente en el campo de la inmunología clínica está presente en la mayoría de los campos de la medicina: términos fundamentales que se acuñaron a partir de concepciones anticuadas sustentan la reflexión que hace avanzar la medicina actual.

* Clínica Alergoasma, Salamanca (España). Dirección para correspondencia: igea@alergoasma.es.

1. Inmunidad¹

El término *inmunidad* es sin duda el más importante en el léxico inmunológico y origen de la mayoría de los demás términos en este campo formados a partir del prefijo *immun-*. El término del que procede, *immūnitas*, apareció nada menos que en el antiguo Imperio Romano a partir del elemento negativo *in* y del sustantivo *mūnus* (tarea, deber, obligación), es decir, una palabra que expresa la negación de una obligación contraída previamente, algo así como un privilegio o una excepción a la regla que todos deben seguir. Una característica notable del término es que, a pesar de surgir en una época y un lugar en que la terminología griega y los médicos racionalistas griegos dominaban la medicina, su origen es latino.

La razón es que no se acuñó para simbolizar una observación médica, sino que la palabra apareció en el ámbito jurídico y militar para referirse a los sujetos que estaban exentos de ciertos servicios u obligaciones. El primer registro de *immūnitas* en tal contexto data aproximadamente del año 200 a. C., y tardó al menos varios decenios en ampliar su ámbito para simbolizar la exención de la enfermedad o de sus manifestaciones. La primera vez que apareció escrita con este sentido fue alrededor del año 60 a. C. en un libro de poesía titulado *Farsalia*; su autor, Marcus Annaeus Lucanus, había nacido en la vieja capital de Hispania, la ciudad que hoy llamamos Córdoba, por lo que podemos declarar con orgullo que un ciudadano nacido en la península ibérica fue el primero que escribió la palabra inmunidad en el ámbito de la enfermedad². Después de eso y durante varios siglos el término apareció en varios libros de naturalistas, filósofos e historiadores, pero nunca en libros escritos por médicos.

La razón de esta omisión del término *inmunidad* por parte de los médicos era que la enfermedad, sobre todo la producida en el seno de las numerosas plagas que asolaron el mundo antiguo, se interpretaba de forma generalizada como un castigo provocado por dioses o espíritus malignos, y en este contexto el que se libraba de la enfermedad era un privilegiado, una excepción, quizás por sus buenas acciones o por la benevolencia de los dioses, y por eso se podía decir que había sido eximido del castigo —luego era *immune*—. Una vez recuperado de la enfermedad, el sujeto había purgado su pecado y quedaba así protegido frente a una nueva plaga. La inmunidad era por tanto un estado beneficioso para el individuo en el que esta era un mero sujeto pasivo.

Esta idea teúrgica de la enfermedad era completamente ajena al criterio de los médicos racionalistas griegos y probablemente por eso ellos nunca utilizaron en sus escritos la palabra *inmunidad*. Pero no podemos dejar de sorprendernos por el hecho de que estos agudos observadores no se interesaran en sus escritos por el fenómeno de la insusceptibilidad de algunos sujetos frente a las epidemias que afectaban a la mayoría de los expuestos y frente al hecho de que sufrirlas una vez protegiera frente a un segundo ataque.

En los siglos siguientes no tenemos constancia de que ningún médico utilizara la palabra *inmunidad*, incluso los brillantes médicos árabes que en torno al siglo X estudiaron el fenómeno del contagio y de la resistencia a la enfermedad, hasta exactamente el año 1348. En esa fecha, el médico

italiano Dionysius Secundus Colle escribió en su libro *Ex libro vetusto Dionysii Secundi Colle a me Titiano Colle Filio Leonis Ingegnerii*: «Escapé immune de la plaga por la gracia de Dios», en referencia a la Muerte Negra que asoló Europa en aquellos años, aunque el uso de *immune* fue también aquí claramente teúrgico.

No obstante, las epidemias que recorrieron el mundo antiguo llevaron a la aceptación por el público general y los médicos de la existencia del fenómeno del contagio y de la protección frente a una ulterior enfermedad. De este modo numerosos y relevantes médicos formularon teorías sobre los mecanismos del contagio y de cómo el sujeto quedaba protegido de un segundo ataque, aunque la palabra inmunidad se utilizó muy pocas veces en este contexto, probablemente reflejo de su escaso uso en los textos grecolatinos clásicos de medicina originales o traducidos que ellos consultaban.

Una sola enfermedad, muy frecuente en el mundo antiguo y capaz de producir la muerte o de dejar secuelas desagradables en los supervivientes, la viruela, fue la responsable de que la palabra *inmunidad* conquistara un lugar preeminente en la literatura médica. La introducción en Europa en el siglo XVIII de los procedimientos preventivos eficaces de la variolización por Emanuel Timoni (1669-1720) y Jacobo Pilarino (1659-1718), con la imprescindible ayuda de Lady Mary Wortley (1689-1762) y de la inoculación de la viruela vacuna por Edward Jenner³ (1749-1823), devolvieron a la medicina el interés en el contagio y el fenómeno de la protección frente a él, y a lo largo del siglo XIX un número creciente de médicos publicaron sobre el tema y utilizaron la palabra *inmunidad*, especialmente sus equivalentes en inglés, francés y alemán.

El impulso definitivo llegó de la mano de Louis Pasteur, quien demostró ante la comunidad médica de manera definitiva que pequeños organismos invisibles a simple vista eran los causantes de algunas enfermedades y avanzó en el diseño de técnicas de inoculación de cultivos de esos microorganismos muertos para inducir inmunidad y proteger a los sujetos. Al principio se pensó que los microorganismos agotaban algún tipo de factor esencial para una nueva infección o que modificaban a su anfitrión de algún modo que hacía inviable un segundo ataque, y de ello derivaba la inmunidad —aún un tipo de inmunidad pasiva, aunque ya no dependiente de espíritus o demonios—, pero, a finales del siglo XIX y principios del XX, un grupo de científicos liderados por Élie Metchnikoff (1845-1916) demostró que la inmunidad se debía a la acción de las células defensivas del propio anfitrión, y otro grupo liderado por Paul Ehrlich (1854-1915) apuntaba a que esta se debía a factores humorales presentes en la sangre del anfitrión, teorías al principio en apariencia irreconciliables pero que finalmente se aceptaron como ciertas y complementarias y condujeron a que ambos autores compartieran el Premio Nobel de Medicina en 1908 por estos estudios.

Se demostraba así la existencia de mecanismos naturales activos en el anfitrión que nos defendían de esos microorganismos infecciosos y las enfermedades que provocaban, y con ello surgía un grupo cada vez más numeroso de científicos dedicados a estudiarlos: había nacido la ciencia de la inmunología, una ciencia agrupada en torno a la vieja palabra *in-*

munidad y su número creciente de derivados. Este homenaje espontáneo de la comunidad científica a una palabra que durante dos mil años había simbolizado una exención pasiva de una enfermedad entendida como un castigo es muy llamativo y paradójico y solo puede entenderse como fruto de un respeto reverencial a la tradición, una que en este caso tenía, no lo olvidemos, apenas cincuenta años (Igea, 2015).

Por otra parte, en los primeros años del siglo XX era patente la existencia de algunas enfermedades nuevas de difícil explicación. Por un lado estaban esas idiosincrasias a los pólenes, los alimentos y algunos fármacos, cada vez más frecuentes conforme el norte de Europa y Estados Unidos avanzaban en su progreso industrializador, y por el otro reacciones inesperadas e importantes —como la enfermedad del suero— a la inyección de los nuevos antisueros terapéuticos que la propia inmunología había inventado. El intento de estudiar estos nuevos procesos en modelos de animales experimentales condujo al hallazgo de nuevos fenómenos fisiopatológicos como la anafilaxia y la enfermedad de Arthus, entre otros (Igea, 2013).

El pediatra Clemens von Pirquet fue el primero en relacionar todas estas extrañas enfermedades y fenómenos experimentales con la recién descubierta inmunidad (von Pirquet y Shick, 1903) y finalmente de establecer de forma taxativa, en 1905, en su libro *Die Serumkrankheit*, que eran su única causa (von Pirquet y Schick, 1950). Quedaba así claro que la inmunidad no era siempre una exención de la enfermedad, sino que incluso podía ser su causa.

Dado el estado de la cuestión, algunos científicos con una preocupación especial por la terminología que usaban empezaron a sentirse incómodos con el viejo término *inmunidad*, ya excesivamente forzado. Fue el propio von Pirquet el que, pertrechado con un conocimiento profundo de las lenguas clásicas, intentó cambiar por primera vez en 1906 la terminología aunque sin éxito (v. apartado «2. Alergia»). En las siguientes décadas otros relevantes autores, como J. Freeman, P. G. H. Gell y R. R. A. Coombs, entre otros, criticaron severamente el término *inmunidad* y lo consideraron incluso un obstáculo para entender el sistema inmunitario.

Si bien en la primera mitad del siglo XX la inmunología avanzó notablemente, sobre todo en lo concerniente a sus mecanismos humorales, a partir de la segunda mitad este desarrollo incorporó a sus mecanismos celulares y alcanzó un ritmo exponencial. Cada vez estaba más claro que el fenómeno de la inmunidad era mucho más complejo que el representado por el sencillo símil militar —sistema defensivo que podía producir daños colaterales—. Fenómenos como la tolerancia, la definición de la identidad propia, la autoinmunidad controlada, la comunicación intercelular, la facilitación del comensalismo de ciertos microorganismos, el embarazo, el desarrollo embrionario, la regeneración de los tejidos y otros aún por definir parecen en la actualidad formar parte de las funciones de un sistema inmunitario compuesto por una red sumamente compleja de células, proteínas, tejidos y órganos.

La vieja y excesivamente simplista palabra *inmunidad* se ha ido quedando cada vez más pequeña y caduca. En dos mil años la inmunidad ha pasado de ser una exención pasiva de

la enfermedad a ser un proceso muy activo que colabora en el mantenimiento de la armonía interna y nos integra en nuestro ecosistema biológico. El sistema inmunitario es más que nunca ahora un «sistema comunitario». La disparidad conceptual está clara, pero en los últimos cincuenta años apenas ha habido voces que hayan considerado la adquisición de una nueva terminología o al menos reflexionado sobre la caducidad de la actual.

2. Alergia⁴

Como se ha mencionado en el apartado previo «Inmunidad», a principios del siglo XX el médico vienés Clemens von Pirquet (1874-1919) consideró que, ante los descubrimientos realizados sobre las enfermedades producidas por la propia inmunidad en aquella época, el fenómeno había perdido su carácter protector inmutable y por ello era imprescindible cambiar el viejo término *inmunidad*, un término que en su esencia transmitía una ‘exención de la enfermedad’.

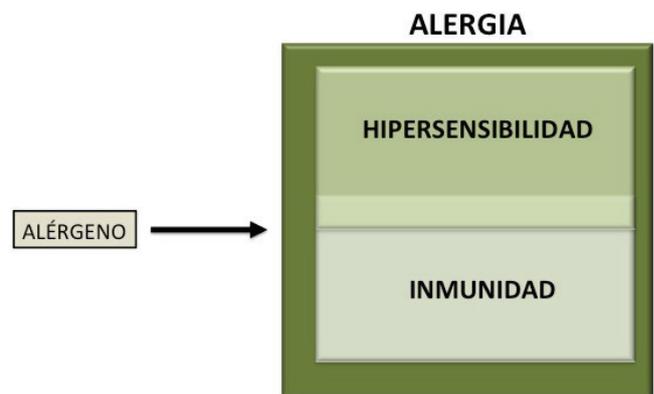


Figura 1. Representación gráfica de la idea original de la alergia tal y como la diseñó Clemens von Pirquet en 1906. El contacto del sujeto con un alérgeno —bacterias, virus, pólenes, alimentos, etc.— induce un cambio en la reactividad del sistema inmunitario que puede inducir una respuesta protectora —la inmunidad— o una respuesta lesiva —la hipersensibilidad—. Ambas respuestas son los extremos de un espectro amplio y pueden solaparse (basado en von Pirquet, 1906).

Von Pirquet tenía una formación humanística profunda y leía en latín y griego, y esta es una de las razones que le llevaron a rechazar la terminología existente. Su propuesta la presentó en un artículo de solo dos páginas en alemán titulado *Allergie* (von Pirquet, 1906; v. fig. 1) en el que propuso empezar desde el principio y sustituir el viejo término *inmunidad* por el de *alergia*. Este último era un neologismo acuñado por él mismo en alemán a partir de los lexemas griegos *allos*, que significa ‘otro o diferente’, y *ergia*, que significa ‘energía’ o ‘acción’, en el sentido de «cambio de reactividad o de la capacidad de reaccionar» del anfitrión al antígeno; a este último antígeno que inducía tal cambio de reactividad lo denominó en consecuencia *alérgeno*. Con la palabra *alergia*, von Pirquet quería representar la capacidad del sujeto de reconocer un elemento extraño —vivo o no— y de responder frente a él; fruto de este reconocimiento el sujeto podía quedar protegido

de la enfermedad —en cuyo caso hablaríamos de *inmunidad* en el sentido clásico de ‘exención de la enfermedad’— o podía presentar signos y síntomas de enfermedad —es decir, un estado de hipersensibilidad—. Inmunidad e hipersensibilidad eran los dos extremos de un abanico de posibles respuestas en las que ambos componentes podían solaparse. El vienés incluyó entre las reacciones hipersensibles aquellas consideradas entonces idiosincrásicas —asma, fiebre del heno, urticaria y reacciones a medicamentos—, las reacciones anómalas a vacunas y antisueros y las manifestaciones producidas por la lucha del sistema defensivo contra los microorganismos invasores. Según von Pirquet, solo podría hablarse de inmunidad cuando la introducción de la sustancia extraña no produjera ningún tipo de manifestación. Como von Pirquet recalcó en su último trabajo sobre este tema (von Pirquet, 1911), el término *alergia* solo era aplicable a las reacciones inmunitarias y era un fenómeno que podía cambiar a lo largo del tiempo.

Como resultado de la propuesta de von Pirquet, durante los siguientes años muchos inmunólogos emplearon en sus comunicaciones científicas la palabra *alergia* como sustituto de ‘reacción inmunitaria’ y pareció que la nueva terminología empezaba a tomar cuerpo. Pero no todos los científicos de la época comprendieron la brillantez y sutileza de la propuesta terminológica, y pronto surgieron fuertes críticas al neologismo. Cuando en 1911 se revisó en la revista *The Lancet* la propuesta de von Pirquet, el editor escribió que *alergia* «no era una combinación feliz» (autor desconocido, 1911). El gran Paul Ehrlich usó una metáfora poco amable al referirse a las nuevas palabras *alergia* y *alérgeno*: «Pirquet ha puesto dos huevos en el campo de la investigación que con suerte podrían eclosionar en algo más adelante» (*apud* Freeman, 1950: 22). Charles Richet rechazó el nuevo término que creyó era competencia del suyo (anafilaxia) y por tanto consideraba innecesario (v. apartado «4. Anafilaxia») (Richet, 1912). Y siguieron muchas otras críticas, todas ellas fruto en realidad de la incomprensión de lo que von Pirquet había propuesto.

Pero el término *alergia* resultó atractivo a otros muchos miembros de la comunidad científica⁵, aunque, al igual que sus detractores, la mayoría no entendió su verdadero sentido⁶. Por eso, el nuevo término empezó pronto a adquirir popularidad pero con un significado pervertido, fruto de su interpretación más como una ‘alteración de la reactividad’ que ‘un cambio de la reactividad’ como pretendió originalmente von Pirquet. A primera vista parece que ambas interpretaciones son muy similares, y podrían encajar en la etimología de la palabra, pero no es lo mismo una reactividad que se altera —es decir, que deja de ser normal— que una reactividad que cambia —antes no se respondía a algo y ahora sí—. Por eso este error de interpretación llevó a aplicar *alergia* a ese grupo de enfermedades nuevas bajo las que parecía subyacer un error en la reactividad que provocaba respuestas clínicas intensas y anómalas a sustancias inocuas. Esta perversión empezó en 1912, cuando un influyente anatomopatólogo estadounidense, Ludwig Hektoen, publicó un famoso artículo en donde confundía los términos *alergia* y *anafilaxia* (Hektoen, 1912). Dos años más tarde, el también influyente bacteriólogo húngaro Robert Doerr empleó el término *alergia* como

denominación general de todas las enfermedades por hipersensibilidad (Doerr, 1914). A él le siguió dos años después un artículo publicado en la prestigiosa *The Lancet* en el que el serólogo B. P. Sormani empleó *alergia* como abreviatura de *hipersensibilidad* (Sormani, 1916).

A partir de ese momento, el uso pervertido de *alergia* como equivalente de *hipersensibilidad* empezó a generalizarse en artículos y libros científicos e incluso en escapó de este ámbito científico y llegó a periódicos y revistas generales, a la vez que en toda Europa y Norteamérica empezaban a aparecer clínicas y sociedades científicas de alergólogos. Quizás el triunfo y perversión oficiales del término *alergia* podríamos situarlo en el año 1929, cuando se creó la prestigiosa revista *Journal of Allergy*, que en el editorial de su primer número reconocía que *alergia* «no tenía un significado establecido en el uso científico... pero que el título de esta revista se corresponde con su uso médico actual» (autor desconocido, 1929). Lo cierto es que no es posible encontrar artículos científicos en inglés pasado el año 1945 en los que el término *alergia* se utilice en el sentido pirquetiano original.

Varias décadas más tarde se produjo un intento notable de recuperar el término original *alergia* de la mano de los inmunólogos británicos Philip G. H. Gell (1914-2001) y Robin Coombs (1921-2006). Ambos diseñaron una nueva clasificación de las reacciones de hipersensibilidad en cuatro tipos (I-IV) en su libro *Clinical Aspects of immunology* (Gell y Coombs, 1963) que contemplaba e integraba por primera vez los aspectos clínico, inmunológico y biológico de este tipo de reacciones. En esta clasificación prefirieron emplear la denominación general «reacciones alérgicas que producen daño tisular» frente a *hipersensibilidad*, un término demasiado ambiguo a su parecer. Pero, a pesar de que la clasificación de Gell y Coombs sigue todavía hoy en uso, el término general propuesto por ellos fue pronto sustituido por el más breve de *reacciones de hipersensibilidad*, que es el que prevalece en la actualidad.

El anticuerpo que mediaba todas esas nuevas enfermedades que habían llegado al mundo desarrollado con la industrialización, como la fiebre del heno, el asma alérgica, la alergia a los alimentos y otras, se encontraba en la sangre en cantidades ínfimas y por eso no pudo caracterizarse hasta finales de los años sesenta. En ese momento dos equipos independientes de investigadores (Ishizaka *et al.*, 1966 y Bennich *et al.*, 1967) descubrieron por fin y de forma independiente tal anticuerpo, al que la OMS llamó definitivamente IgE (Bennich *et al.*, 1968). Este descubrimiento supuso un fuerte impulso para el estudio y tratamiento de este grupo de enfermedades, que progresivamente acapararon para sí la denominación de *alérgicas*, una situación que ha llegado a nuestros días de modo mayoritario aunque con importantes matices y distinciones, como veremos más adelante.

3. Hipersensibilidad

Dentro del contexto de las reacciones clínicas producidas por la respuesta del sistema inmunitario frente a sustancias inocuas, el término *hipersensibilidad* —o su equivalente *suipersensibilidad*— fue el primero en aparecer en la literatura médica, antes incluso que *anafilaxia* y *alergia*. Quizás mu-

chos de los problemas que su uso conlleva en la actualidad se deban precisamente a su acuñación en un contexto de ignorancia casi completa de lo que era el sistema inmunitario.

La palabra fue acuñada por el bacteriólogo alemán Emil Adolf von Behring (1854-1917) cuando trabajaba en uno de los primeros éxitos terapéuticos de la inmunología: la obtención de antisueros de animales para tratar el tétanos y la difteria en el ser humano. Como hemos mencionado, era un momento en que el conocimiento sobre la capacidad defensiva de los organismos frente a las infecciones se limitaba a su capacidad de sintetizar antitoxinas específicas de naturaleza desconocida frente a toxinas bacterianas, la presencia en el suero de una sustancia inespecífica con propiedades bactericidas —el futuro complemento— y la presencia de leucocitos que engullían y destruían microbios —la teoría celular defendida por Élie Metchnikoff—. Lo que sí estaba claro para von Behring era que él había encontrado la forma de conseguir esas antitoxinas y de tratar con éxito por primera vez en la historia de la medicina enfermedades tan prevalentes y mortíferas como la difteria y el tétanos, lo que le valió nada menos que el primer Premio Nobel de Medicina, otorgado en 1901.

El término *hipersensibilidad*, según refirió el propio von Behring algunos años después (von Behring, 1914), lo acuñó exactamente en 1893. Él y su ayudante en aquel momento, Alexander Wladimiroff, observaron que una cabra había reaccionado de modo mucho más fuerte de lo habitual a una dosis de toxina tetánica una décima parte inferior a la inicial, algo similar a lo que ya habían advertido algún tiempo antes en caballos al administrarles dosis repetidas de toxina diftérica. En los animales utilizados para obtener antisueros terapéuticos eran frecuentes las reacciones leves a la inyección repetida de estos preparados bacterianos en forma de febrícula o apatía, pero no los cuadros de fiebre alta, postración e incluso muerte. Por ello y de una manera muy intuitiva llamó a este fenómeno *Überempfindlichkeit* —del alemán *über-*, en exceso o por encima, y *Empfindlichkeit*, sensibilidad, que se tradujo después como ‘hipersensibilidad’ o ‘supersensibilidad’—. El sentido del término estaba muy claro, algunos animales eran excesivamente sensibles a la toxina, reaccionaban exageradamente a cantidades ínfimas. No era un término nuevo, porque en alemán ya se había usado al menos desde 1840 en textos de neurología para referirse a estados de exceso de sensibilidad nerviosa a estímulos externos. Curiosamente, sus equivalentes inglés (*hypersensitivity*), francés (*hypersensibilité*) y español (*hipersensibilidad*) nunca se habían empleado antes, y empezaron a usarse a partir de 1900 precisamente en el contexto inmunológico como equivalentes del término alemán.

Von Behring se interesó mucho por el fenómeno de la *Überempfindlichkeit*. En primer lugar porque lo relacionó con las reacciones adversas frecuentes e importantes que se veían en los pacientes tratados con sus antisueros, y en segundo lugar porque estas reacciones de hipersensibilidad aparecían en animales que sin embargo producían buenas cantidades de antitoxina. Esto último le resultó paradójico, dado que el animal estaba inmunizado y podía transferir esta inmunidad a otros por medio de su suero —hay que recordar que el término *inmunidad* para estos primeros investigadores era sinónimo de

estado de protección— pero se mostraba no obstante sensible a su efecto morboso⁷. Von Behring especuló incluso con la idea de utilizar estos animales hipersensibles para generar una antitoxina extraordinariamente potente (Linton, 2005).

En los siguientes años von Behring y su colega T. Kitashima trabajaron en este asunto enigmático de la hipersensibilidad al que no supieron dar una explicación, y abandonaron esta línea de investigación alrededor de 1900. Solo años más tarde, y después de que otros autores, como Arthus, Richet y von Pirquet, entre otros (Igea, 2013), publicaran sus trabajos y de que este último señalara el papel del propio sistema inmunitario en estas reacciones adversas (v. apartados «2. Alergia» y «4. Anafilaxia»), von Behring llegó a la conclusión de que su hipersensibilidad era un fenómeno análogo al de la anafilaxia local o general y a la alergia y especuló sobre sus mecanismos fisiológicos (von Behring, 1912). Siguieron dos años en que von Behring trabajó de nuevo en el tema de la hipersensibilidad y que culminaron con la publicación tres años antes de su muerte de un extenso artículo que abordaba sobre todo los aspectos terminológicos del tema (von Behring, 1914). El contenido del artículo tiene actualmente escaso interés, pero merece la pena recordar su definición romántica y poco precisa de todo ese magma de reacciones adversas tan en boga en aquel momento —idiosincrasia, anafilaxia, hipersensibilidad, disposición y diátesis (a von Behring no le gustaba la palabra *alergia*)— y que él consideró «una inclinación individual anómala a las expresiones patológicas de la vida».

El término *hipersensibilidad* tuvo desde el principio mucho éxito, probablemente fruto de su sencillez y su carácter intuitivo, y pronto fue adoptado de forma generalizada como un término global para definir todas aquellas enfermedades provocadas por el propio sistema inmunitario como respuesta a sustancias inocuas. Por ejemplo, Otto Prausnitz (1876-1923) y Heinz Küstner (1897-1963) utilizaron *Überempfindlichkeit* para denominar al fenómeno que subyacía a su famoso experimento de transmisión de la alergia al pescado a través del suero (Prausnitz y Küstner, 1921). Pero fueron los estadounidenses Coca y Cooke los que dieron el impulso definitivo al término, eso sí, en inglés, y propusieron de forma definitiva dar a *hipersensibilidad* esta acepción generalizadora tras desear *alergia* por su ambigüedad inicial (v. apartado «2. Alergia»). Estos autores la definieron «en su sentido inmunológico... como una predisposición en el hombre y en los animales mediada por un mecanismo especial» (Coca y Cooke, 1923), e hicieron hincapié especial en tal mecanismo, que podían ser anticuerpos pero también otros mediadores desconocidos.

Como se señala en el apartado «2. Alergia» de este artículo, en 1963 Gell y Coombs intentaron abandonar, sin éxito, el término *hipersensibilidad* por demasiado ambiguo. Hoy en día es universal la aceptación de hipersensibilidad como un término general para cualquier reacción anómala, sea inmunitaria o no, frente a cualquier sustancia inocua que resulte en enfermedad.

4. Anafilaxia

En los albores de la inmunología, un polifacético y brillante fisiólogo parisino llamado Charles Richet (1850-1935)

y su colega Paul Portier (1866-1962) estudiaron la forma de inmunizar a perros frente a toxinas de animales marinos. En su intención estaba el conseguir un antisuero frente a la picadura de esos animales pero también el estudiar la individualidad biológica y la personalidad humoral a través del modo en que cada animal reaccionaba a la toxina. En el curso de esa investigación se toparon con un fenómeno inesperado: los perros que habían recibido antes una inyección de la toxina reaccionaban de forma rápida y violenta a una dosis no mortal de la misma toxina. El fenómeno obedecía a unas leyes fijas y Richet, obsesionado también con el darwinismo, pensó que se trataba de un mecanismo de defensa de la especie que protegía su integridad química contra la posible corrupción ejercida por sustancias extrañas, aun a costa de la muerte del individuo.

Richet también era un hombre muy preocupado por el lenguaje, por lo que acuñó un nuevo término para simbolizar el fenómeno fisiológico (Portier y Richet, 1902): *afilaxia*, de las partículas griegas *a*, ‘sin’, y *phylaxis*, ‘protección’, en el sentido de que las inyecciones repetidas, en lugar del proteger al animal como era habitual (*phylaxis*), le producían un efecto adverso grave —es decir, lo contrario—. A Richet no le pareció eufónica la voz *afilaxia* y la cambió por *anafilaxia*, sin advertir que de este modo cambiaba el significado etimológico del término, porque el prefijo griego *ana-* hace referencia a ‘nuevo y excesivo’ (Portier, 1952). Richet no advirtió que en realidad su neologismo pasaba ahora a significar «una protección excesiva o repetida».

Este error de Richet en la acuñación del término no tuvo consecuencias entre los investigadores franceses, quizás menos estudiosos de las lenguas clásicas, pero sí entre los investigadores alemanes e ingleses, que vieron en *anafilaxia* el valor de algo que se repite con intensidad y que casaba muy bien con los experimentos que lo indujeron, de administración repetida de una sustancia exógena que provocaba una reacción intensa⁸, algo ajeno a la intención inicial de sus autores. De hecho Richet y Portier sugerían en su artículo de 1902 que la causa del fenómeno de la anafilaxia podía ser una «inmunidad disminuida», sin darse cuenta de que la nombraban con un término que significaba exactamente lo contrario.

El malentendido se salvó por azar, porque tan solo un año después el también francés Nicolas Maurice Arthus (1862-1945) publicó un experimento en el que demostraba que la inyección repetida de suero de caballo en conejos les producía una reacción gangrenosa local que llamó *anafilaxia local* porque le parecía una versión local de la anafilaxia de Richet y que relacionó con la aparición de una sensibilidad específica aumentada al suero equino (Arthus, 1903). Al final resultaba que una hipersensibilidad aún mal definida era la causa de la anafilaxia, y así el nombre mal acuñado resultaba encajar, aunque de manera algo forzada.

Como mencionamos antes, el neologismo de Richet entró rápidamente en competición con la *alergia* de von Pirquet, aunque ambos designaban fenómenos diferentes (v. «Alergia»). Pero queda claro que ni Richet ni la mayoría de los primeros inmunólogos entendían la diferencia. No obstante, los términos buscaron su propio camino en la mente de sus usuarios científicos: como la *anafilaxia* se había estudiado en

animales de experimentación, este término se acabó aplicando de forma generalizada a las reacciones de hipersensibilidad inmediatas que se producían en estos animales, y, dado que la *alergia* se había estudiado en el contexto de las enfermedades observadas espontáneamente en el ser humano (v. editorial del primer número de *Journal of Allergy*, de autor desconocido, 1929), este término se acabó aplicando a las reacciones de hipersensibilidad humanas.

Esta distinción, que duró varias décadas, resultó finalmente artificiosa, y el descubrimiento de los mecanismos comunes que mediaban ambos fenómenos, sobre todo el de los anticuerpos IgE en los años sesenta (Ishizaka *et al.*, 1966; Bennich *et al.*, 1967), acabó en parte con ella. El matiz diferenciador que en cambio sí guardó *anafilaxia* tuvo que ver con el grado de rapidez y gravedad de los síntomas que presentaban habitualmente los animales de experimentación en que se estudiaba, mucho más acusado generalmente que el de las enfermedades alérgicas humanas. Por eso al final *anafilaxia* adquirió un matiz más clínico, el de definir las reacciones de hipersensibilidad inmunitaria graves, generalizadas e inmediatas, ya sucedieran en animales o en seres humanos, dado que el mecanismo subyacente era el mismo. Este es precisamente el criterio establecido por el Comité de Revisión de la Terminología de la World Allergy Organization (Johansson *et al.*, 2004), aunque en la práctica *anafilaxia* sigue siendo un término muy ambiguo en el ámbito clínico (Ring y Behrendt, 1999).

5. Atopia

La introducción y posterior perversión del término *alergia* llenó de una gran confusión la nomenclatura de la inmunología clínica (v. «Alergia»). En la segunda década del siglo XX los inmunólogos tenían que enfrentarse en su práctica habitual a conceptos como alergia, hipersensibilidad a la infección, idiosincrasia, dermatitis de contacto, fiebre del heno y enfermedad del suero, todos ellos de base inmunitaria, sin una clara delimitación entre todos ellos. El gran bacteriólogo húngaro Robert Doerr (1871-1952) fue uno de los primeros en intentar poner orden en este magma terminológico (Doerr, 1914), considerando primero que todo se englobaba bajo la denominación de *alergia*, para finalmente sacar de ese grupo a las idiosincrasias (Doerr, 1922).

Pero de Estados Unidos llegó una clasificación más elaborada de la mano de Arthur F. Coca (1875-1959) y Robert A. Cooke (1880-1960), que a mediados de los años veinte publicaron una serie de artículos muy referenciados que intentaron dar forma a este grupo de conceptos (Coca y Cooke [1923] y Coca [1926]). Comenzaron desaconsejando, no sin cierta razón, el uso del término *alergia* debido a sus variados y conflictivos usos y consideraron más adecuado como término general para todos estos procesos inmunitarios el de *hipersensibilidad*. La clasificación exacta, y ya caduca, de estos procesos de hipersensibilidad no tiene interés aquí, pero sí el nombre que acuñaron para definir un extraño grupo de enfermedades que ellos consideraron «raras o extrañas», que eran la fiebre del heno y el asma.

Coca y Cooke las consideraban extrañas debido a su carácter fuertemente familiar, la inexistencia de precipitinas en

la sangre de los pacientes, su posible aparición en respuesta a sustancias no antigénicas —como los pólenes, considerados entonces así—, la imposibilidad de conseguir una desensibilización completa —al contrario de lo que ocurría en la anafilaxia experimental descrita en los animales— y a la inexistencia de datos concluyentes de que pudieran transferirse de forma pasiva. Parecían enfermedades por hipersensibilidad pero las peculiaridades mencionadas, muchas de ellas fruto de la carencia de los métodos de medida adecuados, las diferenciaban de la anafilaxia, la enfermedad del suero o la hipersensibilidad a las infecciones.

Por eso acudieron en busca de un catedrático de griego y sánscrito de la Universidad de Columbia, Edward Delavan Perry⁹ (1854-1938), y le pidieron un nuevo nombre para referirse a ellas. En 1923, Perry recuperó el término griego antiguo *atopia* derivado de *a-*, ‘fuera de’, y *topos*, ‘lugar’, es decir, ‘fuera de lugar’, ‘extravagante’ o ‘raro’ (Chase, 1979)¹⁰. El término comenzó a utilizarse pronto en la literatura médica, pero no se hizo sin controversias. En los siguientes años diversas escuelas defendieron el carácter atópico o extravagante de este grupo de enfermedades, grupo al que se añadió diez años más tarde a la dermatitis atópica¹¹. Pero otras escuelas mostraron su rechazo. Finalmente, los avances científicos quitaron la razón a Cooke y Coca, y este último desaconsejó públicamente el uso de *atopia* y en cambio aconsejó el de *alergia* (Igea, 2007).

En cualquier caso, el neologismo *atopia* también resultó atractivo a la comunidad científica y esta continuó utilizándolo como equivalente a *alergia* independientemente del deseo de su creador. Sin embargo, cada autor adjudicó un matiz diferente al término. Jack Pepys consideró *atopia* —o, como él decía, *alergia atópica*— la presencia de la recién descubierta IgE, productora o no síntomas (Pepys, 1975); G. A. Settipane exigía la presencia clínica de rinitis, asma o eccema (Settipane *et al.*, 1972) y Eriksson, por su parte, necesitaba que hubiera síntomas de alguna de las anteriores y al menos una prueba cutánea positiva a un alérgeno (Eriksson, 1987). En las dos últimas décadas el término ha adoptado progresivamente en la literatura médica el matiz de predisposición personal o familiar a padecer una enfermedad alérgica, algo completamente ajeno a la intención de sus autores, y así la define la última publicación del Comité de Revisión de la Nomenclatura de la World Allergy Organization: «Tendencia personal o familiar, habitualmente presente en la infancia o adolescencia, a presentar sensibilización y producir IgE en respuesta a alérgenos frecuentes, habitualmente proteínas. Como consecuencia estos enfermos pueden tener asma, rinoconjuntivitis o eccema» (Johansson *et al.*, 2004).

En resumen, un término científico insólito acuñado sobre una idea desfasada, desaconsejada por su autor posteriormente y que ahora tiene significados diferentes y solapados para grupos diferentes de profesionales, y que a pesar de todo continúa en uso activo en la arena clínica e investigadora.

6. Estado de la terminología de la inmunología clínica en el siglo XXI

Ya entrado el siglo XXI, el Comité de Revisión de la Nomenclatura de la World Allergy Organization lo señaló de for-

ma muy clara en la primera línea de su informe (Johansson *et al.*, 2004): «La terminología usada para caracterizar las reacciones alérgicas y similares a ellas es confusa».

En libros de texto, guías diagnósticas y terapéuticas consensuadas y artículos de investigación y revisión escritos en el siglo XXI en que se emplean los términos científicos que hemos mencionado a lo largo de este artículo, encontramos interpretaciones variadas dependiendo del ámbito profesional —alergia, inmunología, dermatología, pediatría, etc.—, del centro de trabajo de sus usuarios o del país del que estos procedan. La hipersensibilidad puede ser una reacción de origen inmunitario o referirse a cualquier tipo de reacción adversa inmunitaria o no, y es frecuente encontrarla definida como una ‘reacción exagerada’, algo que nada tiene que ver con su mecanismo fisiopatológico, que no es exagerado ni insuficiente, simplemente el resultado de la puesta en marcha de mecanismos de respuesta inmunitaria; un error inducido claramente por el prefijo *hiper-*. La alergia puede referirse solo a reacciones inmunitarias mediadas por anticuerpos IgE o por otros mecanismos, y es frecuente encontrarla mal definida como una ‘reactividad alterada’ por una interpretación errónea muy frecuente de su etimología (en realidad ‘cambio de reactividad’). Además el término *alergia* ha entrado desde hace décadas en el lenguaje popular y, como es de esperar, en ese ámbito se utiliza de un modo aún más ambiguo, lo que contribuye de forma notable a fomentar la confusión del término en todos los demás ámbitos. La voz *anafilaxia* se asocia de forma casi universal a reacciones sistémicas y graves, al menos en eso hay un acuerdo general, pero no lo hay sobre si debe emplearse solo en el contexto de reacciones inmunitarias mediadas por IgE exclusivamente o por cualquier otro mecanismo.

Entre todos ellos, quizás *inmunidad* y *atopia* sean los vocablos que menos confusión generan en la comunidad científica a pesar de haber perdido ambos completamente su sentido original. Actualmente, el principal problema en el uso de estos dos términos es que el médico desconoce su etimología y la información impresa en su estructura semántica. Así, el usuario pierde información sobre la evolución de ideas muy importantes en la inmunología y en la medicina en general. Fruto de ello surgen paradojas curiosas, como que se utilice la palabra *inmunidad* cuando el sistema inmunitario reconoce un microorganismo y reacciona frente a él con el resultado de una protección, pero se hable de *sensibilidad* cuando el mismo sistema reconoce una sustancia inocua y el resultado es una reacción adversa. Dos palabras distintas para el mismo proceso de reconocimiento inmunitario y de respuesta, aunque el resultado clínico sea distinto. Esta dicotomía no deja de ser la consecuencia de haber rechazado hace cien años el uso del término *alergia* en el sentido pirquetiano original y de permitir que *inmunidad* acoja un significado ambivalente —protector y lesivo—. Lo cierto es que la comunidad científica se niega en su inconsciente a asociar la palabra *inmunidad* a una reacción adversa o enfermedad, porque en su significado original siempre implicaba protección y salud, aunque desconozca las razones. Pero este mecanismo de salvaguarda inconsciente está en la base de que muchos médicos

no tengan aún claro que muchas de las manifestaciones de muchas enfermedades infecciosas son el fruto de la inmunidad, y no de la acción del microorganismo infeccioso.

En resumen, la inmunología del siglo XXI, con su gran desarrollo tecnológico y científico, utiliza unos términos básicos caracterizados por la imprecisión, la multiplicidad de significados y la posibilidad de inducir a confusión. En este nuevo siglo en que cada vez se celebran más simposios y congresos multidisciplinarios es muy difícil que, por ejemplo, oftalmólogos y alergólogos se entiendan hablando sobre conjuntivitis alérgicas, o que lo hagan dermatólogos y alergólogos hablando de dermatitis alérgicas o atópicas, e incluso que lo hagan alergólogos españoles y alemanes, porque es muy probable que cada colectivo entienda algo distinto al usar los términos *alergia*, *hipersensibilidad* o *atopia*. Solo matizaciones y aclaraciones adicionales pueden reducir las diferencias conceptuales entre ambos. Esta situación contrasta fuertemente con el ánimo de exactitud y precisión de la medicina científica actual. Métodos sofisticados que obtienen datos muy precisos y que, sin embargo, se analizan, relacionan y discuten con una terminología ambigua.

7. Un intento de solución

La solución a esta situación la propuso en 2003 el mencionado Comité de Revisión de la Nomenclatura de la World Allergy Organization (Johansson *et al.*, 2004; v. fig. 2). Lo formó un grupo muy notable de líderes de opinión en el ámbito de la inmunología clínica y la alergología, y de su trabajo resultó una declaración consensuada sobre una propuesta terminológica inequívoca y universal.

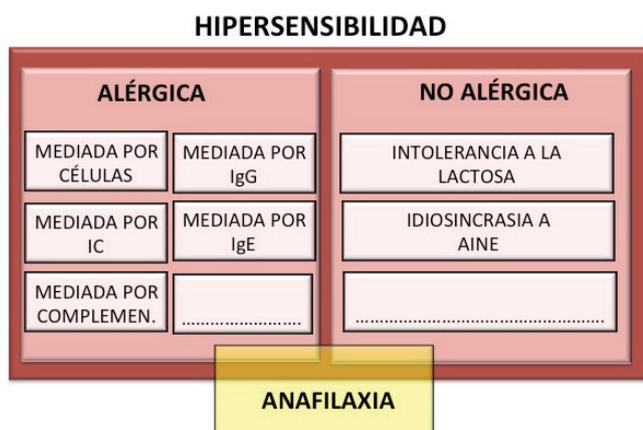


Figura 2. Representación gráfica de la terminología propuesta por el Comité de Revisión de la Nomenclatura de la World Allergy Organization en 2003. El término *hipersensibilidad* engloba a todos los demás, y a su vez puede deberse a mecanismos alérgicos —equivalentes a inmunitarios— o no. En este último caso pueden intervenir mecanismos enzimáticos, farmacológicos y de muchos otros tipos. El término *anafilaxia* se basa más en criterios clínicos que fisiopatológicos, y por tanto puede deberse a mecanismos de hipersensibilidad alérgicos y no alérgicos (basado en Johansson *et al.*, 2004).

La declaración proponía utilizar el término *hipersensibilidad* para describir los síntomas y signos reproducibles

de forma objetiva iniciados por la exposición a un estímulo definido a una dosis tolerada por personas normales. La hipersensibilidad podía deberse a cualquier mecanismo fisiopatológico, fuera inmunitario o no. Cuando el mecanismo era inmunitario proponía utilizar la palabra *alergia*, que por ello correspondía a una reacción de hipersensibilidad desencadenada por mecanismos inmunitarios específicos de cualquier tipo —células inmunitarias, anticuerpos IgE o de otro isotipo, inmunocomplejos, complemento o cualquier otro—. Según esta clasificación, si nos referimos a una rinitis alérgica producida por anticuerpos IgE específicos deberemos llamarla *rinitis alérgica mediada por IgE* o, si nos referimos a una dermatitis de contacto producida por una reacción inmunitaria celular, deberemos llamarla *dermatitis de contacto alérgica por mecanismo celular*. El mero calificativo de *alérgico* deja sin determinar el mecanismo inmunitario subyacente preciso.

A la *atopia* se la definió como una tendencia personal o familiar a sensibilizarse y a producir anticuerpos IgE en respuesta a exposiciones ordinarias a los alérgenos. Es una definición muy útil para el trabajo clínico e investigador habitual porque caracteriza a una población creciente de sujetos con una predisposición génica a producir este tipo de anticuerpos frente a sustancias inocuas presentes en el ambiente como son algunos pólenes, epitelios de animales, ácaros y alimentos.

Finalmente, la *anafilaxia* adquirió un matiz fundamentalmente clínico al definirla sobre todo su expresión inmediata, generalizada y peligrosa para la vida, ya fuera o no de origen inmunitario. Esta última distinción se determinará añadiendo los adjetivos *alérgica* o *no alérgica*, y en el primer caso habrá que consignar el mecanismo si lo conocemos. El consenso no contemplaba por tanto el uso del término *anafilactoide* muy usado en la literatura médica actual para referirse a la anafilaxia no alérgica.

El documento no hacía ningún comentario sobre la utilización del término *inmunidad* ni sobre la idea compleja que hoy implica tan alejada de la inicial. Sí dio en cambio recomendaciones sobre otros términos no recogidos en nuestro artículo, como *eccema*, *dermatitis*, *urticaria* o *hipersensibilidad farmacológica* entre otros, que quedan fuera de nuestro interés presente y no se abordarán.

La preocupación terminológica y la iniciativa que la World Allergy Organization puso en marcha en 2003 fue meritoria y sensata, pero desgraciadamente la confusión terminológica en el ámbito de la inmunología clínica y la alergología ha permanecido sin muchos cambios desde entonces. Muchos profesionales continúan hoy usando *hipersensibilidad* como equivalente a reacciones inmunitarias perjudiciales a pesar de lo dictado por la mencionada organización. *Alergia* es el término más ambiguo y para muchos médicos puede encajar en cualquier reacción adversa o enfermedad de origen desconocido mejor o peor relacionada con una sustancia presente en el ambiente. Revisando las principales guías profesionales editadas por comités internacionales constatamos cómo en el campo de las enfermedades respiratorias *alergia* es sinónimo exclusivamente de reacción inmunitaria mediada por

IgE (Bousquet *et al.*, 2012; GINA, 2014), en el campo de las enfermedades dermatológicas el criterio varía según nos refiramos a urticarias (Powell *et al.*, 2007) o a dermatitis (Johansen *et al.*, 2011) y en el campo de las reacciones adversas a los medicamentos y a los alimentos bajo *alergia* engloba cualquier tipo de mecanismo de hipersensibilidad (Join Task Force on Practice Parameters, 2010; Soares-Weiser *et al.*, 2013). Por su parte, *inmunidad* es un término caduco pero vigente que ya ningún comité se plantea cambiar, y *atopia*, a pesar de ser repudiado por su propio autor, ha encontrado su camino y es el único que se emplea ahora de forma bastante uniforme en el ámbito médico, lo que no puede decirse del adjetivo *atópico*, que se utiliza en ocasiones para indicar una cierta asociación a las enfermedades alérgicas pero que muchos entienden como indicación incuestionable de un origen alérgico de la propia enfermedad a la que califica, hecho no siempre constatado (v. apartado «5. Atopia»).

La iniciativa de la World Allergy Organization fue meritoria y necesaria, pero falta el impulso final para su implantación. Es precisa, por tanto, la unión y coordinación de todos los organismos nacionales y supranacionales y de los comités científicos de los diferentes países para adherirse a sus recomendaciones terminológicas y exigir su utilización en todos los proyectos, iniciativas, ensayos, guías diagnósticas y terapéuticas y estudios publicados sobre el tema. En este último sentido sería muy útil la colaboración de los comités editoriales de las revistas de inmunología clínica y alergología, que podrían exigir no solo unos métodos precisos y un buen inglés en los artículos que publican, sino también el respeto a una terminología universal y consensuada. Y no debería haber ninguna sociedad científica nacional que careciera de un comité de terminología científica que velara por el cuidado de un aspecto tan primordial del pensamiento y la comunicación científica, situación hoy por hoy infrecuente.

Podríamos acabar preguntándonos qué pensarían los autores de todos los términos que hemos evaluado en el presente trabajo sobre la situación actual de las palabras que con tanto cuidado diseñaron. Quizás algunos sentirían un inconfesable orgullo por la popularidad que sus términos llegaron a alcanzar. Pero es seguro que personajes creativos, exigentes y observadores como ellos, provistos de una preocupación notable por los términos que utilizaban y por la precisión de su pensamiento, sentirían insatisfacción por su deriva y confusión actuales. Es probable que sintieran que tal estado de las cosas ha ralentizado de un modo u otro la comprensión y el avance de la ciencia que ellos contribuyeron a crear. Aquellos que no prestan atención a la terminología científica pensarán probablemente que, sea como fuere, la ciencia ha seguido progresando y lo sigue haciendo a pesar de utilizar estas herramientas de pensamiento y comunicación caducas y confusas. Pero desconocemos si un abordaje terminológico cuidado hubiera acelerado esa progresión, la hubiera dirigido hacia objetivos más directos e importantes o, al menos, hubiera hecho que los médicos en ejercicio hubieran entendido mejor las enfermedades que diagnostican y tratado así mejor a sus pacientes. Confiemos en que un futuro no muy lejano nos traiga una terminología científica cuidada y precisa que obvie plantearnos tales dudas.

Agradecimientos

Mi agradecimiento al doctor Juan Fraj Lázaro, alergólogo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y miembro del Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, por su revisión exhaustiva del artículo, sus interesantes aportaciones y la sensatez en su modo de ver la medicina con que nos ilumina a todos.

Notas

1. El lector puede encontrar un estudio más completo y exhaustivo de la historia del término *inmunidad* en Igea (2015).
2. Antes hubo varias referencias a la idea de la inmunidad pero el término como tal nunca apareció escrito. Tucídides (460-395 a. C.) relató cómo algunos atenienses eran resistentes a la plaga que asoló la ciudad en su época, varios autores griegos y romanos relataron los intentos del rey griego Mitridates VI de hacerse resistente a los venenos consumiéndolos en pequeñas cantidades y hay varios registros de la protección de apicultores y encantadores de serpientes frente a sus venenos debido al contacto repetido con ellos.
3. Tanto la variolización como la intervención de Jenner consistían en introducir un material infeccioso en el anfitrión con el fin de prevenir la viruela. En el primer caso tal material consistía en costras desecadas de lesiones de auténtica viruela humana y en el segundo de lesiones de viruela de las vacas. Todos estos autores emplearon el término *inoculación* (de lat. *in*, 'dentro', gr. *oculum*, 'ojo', y latín *ation*, 'acción'), que significa 'introducir dentro del ojo', y que se usaba en latín clásico para referirse la acción de injertar ramas de una planta en incisiones realizadas en forma de ojo en el tronco de otras. El término *vacuna* llegaría años más tarde y surgiría de forma espontánea como abreviatura de *inoculación de la viruela vacuna*, referido a la intervención ideada por Jenner.
4. El lector puede encontrar un estudio más completo y exhaustivo de la historia del término *alergia* en Igea (2013).
5. John Freeman, uno de los pioneros de la alergología pero contrario a la palabra *alergia*, dijo que el término era como una mujer bella, de la que un hombre idealista piensa intuitivamente que además debe ser buena e inteligente (Freeman, 1950).
6. El propio von Pirquet expresaba en su última monografía sobre la alergia que era consciente de que su idea de la alergia no había sido entendida (von Pirquet, 1911).
7. Esta aparente paradoja tardaría tiempo en explicarse. El animal reaccionaba a la inyección de la toxina formando anticuerpos protectores que podían transferirse de forma pasiva a otros, lo cual era independiente de que el animal produjera además otros tipos de anticuerpos que daban lugar a una reacción de hipersensibilidad inmunitaria. En aquel momento von Behring no fue capaz de discernir esta diferencia, ni siquiera desde el punto de vista clínico, ya que los efectos morbosos de la toxina y los desencadenados por la hipersensibilidad eran distintos.
8. Esta aguda observación pertenece al profesor de lenguas clásicas de la Universidad de Salamanca Francisco Cortés. En la entrada correspondiente a *anafilaxia* del diccionario *Dicciomed* del que es coordinador presenta un interesante y completo análisis de este error y de sus consecuencias. Cita, por ejemplo, que en una revista de pediatría editada en Leipzig de 1906 (*Jahrbuch für Kinderheilkunde*), el autor tradujo *anafilaxia* por *Überempfindlichkeit* o hipersensibilidad, y que la primera mención en el *Oxford English*

Dictionary del término *anafilaxia*, en el año 1907, la definió como «increased susceptibility» (Cortés Gabaudan, 2011).

9. E. D. Perry procedía de una familia de alemanes emigrantes y se había formado en la propia Universidad de Columbia, en la que trabajó cincuenta años, y en el famoso centro de estudios clásicos de Tübingen (Alemania). Fue un maestro muy carismático muy recordado por sus cursos sobre los poetas médicos, Platón y Tucídides (Briggs, 1994). Curiosamente, a este último autor se atribuye el primer registro escrito de la idea de la inmunidad —no del término— frente a la enfermedad en su libro *Historia de la guerra del Peloponeso* del 430 a. C. —aunque nunca empleó *inmunidad*, una palabra de cuño posterior—.
10. El término no era completamente nuevo. El mismo doctor Coca nos refirió en su artículo de 1923 que «La palabra griega *atopia* de la cual se derivó el término, se utilizaba en el sentido de enfermedad extraña». Francisco Cortés Gabaudan (2011) nos amplía este tema en *Dicciomed* y nos explica que el sustantivo *atopia* derivaba del adjetivo *atópico*, una palabra ya utilizada por Hipócrates (siglo IV a. C.) y Galeno (siglo II d. C.) cuando querían referirse al comportamiento extraño de una enfermedad. Esta aclaración coloca el término entre los más antiguos de la medicina, por encima incluso de la milenaria *inmunidad*.
11. En 1928 Abraham Walzer denominó *eccema atópico* a una conocida enfermedad caracterizada por lesiones eccematosas y pruriginosas recurrentes presente sobre todo en sujetos con asma y rinitis alérgica y que había recibido nombres muy diversos —*neurodermatitis difusa* de Brocq, *prurigo diatésico* de Besnier, etc.— en una discusión que siguió a una conferencia impartida por el doctor Coca en la American Academy of Medicine de Nueva York. Algunos años después, Wise y Sulzberger (1933) acuñaron el término ya definitivo de *dermatitis atópica* para denominarla.

Anexo. Tabla sinóptica

Tabla 1. Principales características de los términos más importantes de la inmunología clínica. *Alergia*, *hipersensibilidad* y *anafilaxia* son neologismos de origen griego acuñados en los últimos ciento veinticinco años. En marcado contraste encontramos los términos *inmunidad*, de origen latino, con más de dos mil años de antigüedad, y que es un préstamo del ámbito jurídico y militar; y *atopia*, un término griego recuperado de la medicina antigua que también tiene más de dos mil años.

TÉRMINO	FECHA DE ACUÑACIÓN	AUTOR	IDIOMA DE ORIGEN	SIGNIFICADO ORIGINAL	SIGNIFICADO ACTUAL
Inmunidad	Alrededor de 200-100 a. C	Desconocido	Latín; préstamo de término jurídico y militar	Exención pasiva de la enfermedad	Protección activa frente a la enfermedad basada en mecanismos muy complejos que interactúan entre sí
Alergia	1906	Clemens von Pirquet	Griego; neologismo	Cambio de reactividad del sistema inmunitario	Variable. Predomina el del grupo de enfermedades o reacciones adversas producidas por la respuesta del sistema inmunitario frente a sustancias inocuas
Hipersensibilidad	1893	Emil von Behring	Alemán; neologismo a partir de término neurológico	Reacción excesiva a dosis normalmente toleradas de una sustancia	Aparición de signos y síntomas objetivos por la exposición a dosis normalmente toleradas de una sustancia cuyo mecanismo es inmunitario o no —según ámbito profesional del que emplea el término—
Anafilaxia	1902	Charles Richet	Griego; neologismo	Falta de protección inducida por la administración repetida de una sustancia	Variable. Predomina el de reacción generalizada peligrosa para la vida que puede ser o no de mecanismo inmunitario
Atopia	Alrededor de 500 a. C.	Edward Delavan Perry, por indicación de Arthur Coca y Robert A. Cooke	Griego; recuperado de término griego utilizado en medicina antigua desde al menos el siglo IV a. C.	Enfermedad extraña e infrecuente —aplicado a subgrupo de enfermedades alérgicas—	Tendencia a producir anticuerpos IgE frente a sustancias inocuas en las cantidades habituales con el resultado de enfermedad

Referencias bibliográficas

- Arthus, M. (1903): «Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin», *Comptes Rendus des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, 50: 20.
- Autor desconocido (1911): «Library Table», *The Lancet*, 1: 746-747.
- Autor desconocido (1929): «Announcement», *Journal of Allergy*, 1: 1.
- Bennich, H. y S. G. O. Johansson (1967): «Studies on a new class of human immunoglobulins: II Chemical and physical properties», en J. Killander (ed.): *Gammaglobulins. Structure and control of biosynthesis*. Estocolmo: Almqvist & Wiksell, pp. 199-205.
- Bennich, H.; K. Ishizaka, S. G. O. Johansson, D. S. Rowe, D. R. Stanworth y W. D. Terry (1967): «Immunoglobulin IgE, a new class of human immunoglobulin», *Bulletin of World Health Organization*, 38: 151-152.
- Bousquet, J.; H. J. Schunemann, B. Samolinski, P. Demoly, C. E. Baena-Cagnani y C. Bachert (2012): «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs», *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130: 1049-1062.
- Briggs, W. W. (1994): *Biographical Dictionary of North American Classicists*. Westport: American Philological Association, p. 497.
- Chase, M. W. (1979): «Irreverent recollections from Cooke and Coca, 1928-1978», *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 64: 306-319.
- Coca, A. F. (1926): «Relation of atopic hypersensitiveness (hay fever, asthma) to anaphylaxis», *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 1: 116-118.
- Coca, A. F. y R. A. Cooke (1923): «On the classification of the phenomena of Hypersensitiveness», *Journal of Immunology*, 3: 163-182.
- Cortés Gabaudan, F. (coord.) (2011): *Dicciomed.usal.es. Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico*. <<http://dicciomed.usal.es/>> [consulta: 11.III.2015].
- Doerr, R. (1914): «Neuere ergebnisse der anaphylaxieforschung. Ergebnisse Immunitätsforsch», *Hygiene Bakteriologie Immunitätsforschung und Experimentellen Therapie*, 1: 257-276.
- Doerr, R. (1922): «Die Anaphylaxieforschung in Zeitraume von 1914-21», *Hygiene Bakteriologie Immunitätsforschung und Experimentellen Therapie*, 5: 71-84.
- Eriksson, N. E. (1987): «Allergy screening in asthma and allergic rhinitis», *Allergy*, 42: 189-195.
- Freeman, J. (1950): *Hay-Fever: a key to the allergic disorders*. Londres: William Heinemann Medical Books, p. 22.
- Gell, P. G. H. y R. R. A. Coombs (1963): *Clinical aspects of immunology*. Oxford: Blackwell, p. 575.
- GINA Report (2014): «Global strategy for asthma management and prevention», actualización de 2014. <<http://www.ginasthma.org>> [consulta: 2.III.2015].
- Hektoen, L. (1912): «Allergy or anaphylaxis in experimental and disease», *Journal of the American Medical Association*, 58: 1081-1088.
- Igea Aznar, J. M. (2007): «¿Atópico o alérgico?», *Panace@*, 8 (25): 86-87. <http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n25_entremeses-igea.pdf> [consulta: 2.III.2015].
- Igea Aznar, J. M. (2013): «The history of the idea of allergy», *Allergy*, 68: 966-973.
- Igea Aznar, J. M. (2015): «From the Old *Immunitas* to the Modern Immunity: Do we Need a New Name for the Immune System?», *Current Immunology Reviews*, 11: 55-65.
- Ishizaka, K.; T. Ishizaka y M. M. Hornbrook (1966): «Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity», *Journal of Immunology*, 97: 75-85.
- Johansen, J. D.; M. Hald, B. L. Andersen, G. Laurberg, A. Danielsen, C. Avnstorp, B. Kristensen, O. Kristesen, K. Kaaber, J. Thormann, T. Menné y N. Veien (2011): «Classification of hand eczema: clinical and aetiological types. Based on the guideline of the Danish Contact Dermatitis Group», *Contact Dermatitis*, 65: 13-21.
- Johansson, S. G. O.; T. Bieber, R. Dahl, P. S. Friedmann, B. Q. Lanier, R. F. Lockey, C. Motala, J. A. Ortega, T. A. E. Platts-Mills, J. Ring, F. Thien, P. van Cauwenberge y H. C. Williams (2004): «Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003», *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113: 832-836.
- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology (2010): «Drug allergy: an updated practice parameter», *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 105: 259-273.
- Linton, D. S. (2005): «Anaphylaxis and Other Types of Hypersensitivity», en E. von Behring (ed.): *Infectious Diseases, Immunology, Serum Therapy*. Filadelfia: American Philosophical Society, pp. 328-329.
- Lockey, R. F.; P. B. Turkeltaub, I. A. Bair-Warren, C. A. Olive, E. S. Olive y B. C. Peppe (1988): «The hymenoptera venom study I, 1079-1982: dermatographies and history-sting data», *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 82: 370-381.
- Pepys, J. (1975): «Atopy», en P. G. H. Gell, R. R. A. Coombs y P. J. Lachmann (eds.): *Clinical aspects of immunology* (3.ª ed.). Oxford: Blackwell Scientific, pp. 877-902.
- Portier, P. (1952): «Naissance de l'anaphylaxie», *Presse Médicale*, 60: 679-680.
- Portier, P. y C. Richet (1902): «D l'action anaphylactique de certains venins», *Comptes Rendus des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, 54: 170-172.
- Powell, R. J.; G. L. Du Toit, N. Siddique, S. C. Leech, A. T. Dixon y British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) (2007): «BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angioedema», *Clinical and Experimental Allergy*, 37: 631-650.
- Prausnitz, C. y H. Küstner (1921): «Studien über die Ueberempfindlichkeit», *Zentralblatt für Bakteriologie*, 86: 160-169.
- Richet, C. (1912): *L'Anaphylaxie*. París: Libraire Felix Alcan.
- Ring, J. y H. Behrendt (1999): «Anaphylaxis and anaphylactoid reactions: classification and pathophysiology», *Clinical Reviews in Allergy and Clinical Immunology*, 17: 387-399.
- Settipane, G. A.; G. J. Newstead y G. K. Boyd (1972): «Frequency of hymenoptera allergy in an atopic and normal population», *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 50: 146-150.
- Soares-Weiser, K.; S. S. Panesar, T. Rader, Y. Takwoingi, T. Werfel, A. Muraro, K. Hoffmann-Sommergruber, G. Riberts y A. Sheikh (2013): «The diagnosis of food allergy: protocol for a systematic review», *Clinical and Translational Allergy*, 3: 1-5.
- Sormani, B. P. (1916): «Prophylactic vaccination against hay fever», *The Lancet*, I: 348-350.

- Von Behring, E. A. (1912): *Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der infektiöskrankheitin*. Berlin: Springer, p. 131.
- Von Behring, E. A. (1914): «Ueber, Udiosyncrasie, Anaphylaxie, Toxin-Ueberempfindlichkeit, Disposition und Diatheseæ», *Schmidt's Jahrbücher*, 319: 113-124.
- Von Pirquet, C. (1906): «Allergie», *Munchener Medizinische Wochenschrift*, 30: 1457-1458.
- Von Pirquet, C. (1911): «Allergy», *Archives of Internal Medicine*, 7: 383-436.
- Von Pirquet, C. y B. Shick (1903): «Zur Theorie der Inkubationszeit», *Wiener Klinische Wochenschrift*, 16: 1244.
- Von Pirquet, C. y B. Schick (1950): *Die Serumkrankheit*. Leipzig/Viena: Franz Deuticke.
- Wise, F. y M. B. Sulzberger (1933): «Footnote on problem of eczema, neurodermatitis and lichenification», en F. Wise y M. B. Sylzberger (eds.): *Year Book of Dermatology and Syphology*. Chicago: Year Book Publishers, pp. 38-39.

