



Mi Universidad

Resúmenes

Méndez Trejo Jesús Santiago

Parcial IV

Inmunología

Dr. Juan Carlos Gómez Vázquez

Medicina humana

Cuarto semestre

Comitán de Domínguez, 30 de mayo del 2025

Índice

Introducción.....	5
Hipersensibilidad tipo I	6
Hipersensibilidad tipo II.....	8
Hipersensibilidad tipo III.....	10
Hipersensibilidad tipo IV	13
Inmunodeficiencia Primaria	16
Inmunodeficiencias secundarias	20
Conclusión.....	23
Referencias bibliográficas	24

Introducción

El sistema inmunológico es una red compleja de células, tejidos y moléculas diseñada para proteger al organismo de agentes patógenos y sustancias extrañas. Sin embargo, en ciertas circunstancias, este sistema puede presentar respuestas desreguladas o deficientes, dando lugar a trastornos inmunopatológicos como las hipersensibilidades y las inmunodeficiencias.

Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican en cuatro tipos (I, II, III y IV) según los mecanismos inmunológicos involucrados y su tiempo de respuesta. La tipo I es una reacción inmediata mediada por IgE, asociada a alergias comunes como el asma y la rinitis alérgica. Las hipersensibilidades tipo II y III son mediadas por anticuerpos IgG e IgM, responsables de enfermedades como la anemia hemolítica y el lupus eritematoso sistémico, respectivamente. Por último, la tipo IV es una respuesta tardía mediada por linfocitos T, presente en condiciones como la dermatitis de contacto.

Por otro lado, las inmunodeficiencias pueden ser primarias (de origen genético) o secundarias (adquiridas), y se caracterizan por una función inmunitaria comprometida que aumenta la susceptibilidad a infecciones, enfermedades autoinmunes y neoplasias. Las primarias, como la inmunodeficiencia combinada grave (SCID), suelen manifestarse en la infancia, mientras que las secundarias pueden desarrollarse debido a factores como infecciones (VIH/SIDA), tratamientos inmunosupresores o desnutrición.

El estudio de estos mecanismos es esencial para el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas efectivas. En este documento, se explorarán las bases fisiopatológicas de estos trastornos, su presentación clínica y su impacto en la salud humana.

Hipersensibilidad tipo I

Definición:

La reacción de hipersensibilidad tipo I es una respuesta inmunitaria inmediata mediada por anticuerpos IgE específicos frente a alérgenos generalmente inocuos. En un individuo predispuesto, la exposición inicial al alérgeno conduce a la síntesis de IgE por linfocitos B bajo el influjo de citocinas Th2 (IL-4, IL-13), las cuales se asocian de forma estable a los receptores FcεRI de mastocitos y basófilos, “sensibilizándolos”. A exposiciones subsiguientes, la agregación de IgE unida provoca degranulación celular y liberación de mediadores preformados (histamina, proteasas) y de novo (leucotrienos, prostaglandinas, citocinas), desencadenando vasodilatación, aumento de permeabilidad vascular, contracción bronquial y reclutamiento celular.

Epidemiología:

Las enfermedades mediadas por hipersensibilidad tipo I han experimentado un aumento de prevalencia en las últimas décadas, especialmente en sociedades urbanizadas con menores exposiciones microbianas durante la infancia (“hipótesis higiénica”). Se estima que entre el 20 % y el 30 % de la población de países desarrollados padece alguna forma de atopía; la rinitis alérgica afecta aproximadamente al 10-25 % de los adultos, el asma bronquial alérgica al 5–10 % y la dermatitis atópica hasta al 15 % de la población infantil. El episodio de anafilaxia grave, aunque relativamente infrecuente (0,05–2 % de la población general), reviste especial importancia clínica por su potencial letalidad si no se interviene con urgencia.

Etiología:

Entre los alérgenos responsables destacan proteínas de bajo peso molecular presentes en pólenes, ácaros del polvo, epitelios de animales, alimentos comunes (p. ej., frutos secos, lácteos, mariscos) y venenos de himenópteros. La predisposición genética juega un papel determinante, con polimorfismos descritos en genes como IL-4R, STAT6 o el propio receptor FcεRIβ; a ello se añaden factores ambientales como la contaminación urbana, el tabaquismo pasivo, y cofactores inmunomoduladores procedentes de infecciones virales o exposiciones profesionales a irritantes respiratorios. Fisiopatología: Tras la fase de sensibilización se produce una fase efectora bifásica. La fase inmediata aparece en cuestión de minutos y se manifiesta por prurito, eritema y broncoconstricción, mientras que la fase tardía, que puede iniciar entre cuatro y ocho horas después, se caracteriza por un infiltrado inflamatorio persistente, mediado por eosinófilos, neutrófilos y monocitos atraídos al sitio de exposición por citocinas y quimiocinas liberadas por mastocitos activados.

Cuadro clínico:

Nivel cutáneo: Se observan con frecuencia prurito intenso, habones (urticaria) de bordes evanescentes que pueden confluir en placas de tipo morbiliforme, así como angioedema profundo que compromete dermis y tejido subcutáneo, y que con frecuencia afecta párpados y labios, pudiendo extenderse a extremidades y genitales.

Sistema respiratorio: Presenta un espectro que va desde congestión nasal, estornudos y rinorrea en la rinitis alérgica, hasta obstrucción bronquial grave con sibilancias, tos paroxística y disnea progresiva en el asma, pudiendo evolucionar en minutos a broncoespasmo refractario en el contexto de anafilaxia.

Sistema cardiovascular: La histamina y otros mediadores inducen vasodilatación sistémica, aumento de permeabilidad capilar y fuga de plasma, provocando hipotensión arterial, taquicardia refleja y, en casos severos, colapso circulatorio con shock anafiláctico, asociado a síncope y alteración del estado de conciencia

Gastrointestinal: Reacciona con espasmo de la musculatura lisa y aumento de secreciones, manifestándose como dolor cólico intenso, náuseas, vómitos explosivos y diarrea secretora, que pueden llevar a desequilibrio hidroelectrolítico en exposiciones alimentarias agudas

Ocular: Es frecuente el prurito conjuntival, hiperemia, edema de párpados y lagrimeo abundante; con la exposición crónica pueden desarrollarse signos de conjuntivitis alérgica papilar gigante.

Diagnostico:

Se fundamenta en la anamnesis detallada y en la confirmación de sensibilización específica. Las pruebas cutáneas (prick test e intradérmicas) ofrecen alta sensibilidad y especificidad, proporcionan resultados en 15–20 min y permiten evaluar múltiples alérgenos simultáneamente. La cuantificación de IgE sérica específica mediante técnicas tipo ImmunoCAP o RAST completa la evaluación, mientras que las pruebas de provocación controlada (nasal, bronquial u oral) se reservan para casos con hallazgos contradictorios o reacciones alimentarias complejas. En situaciones de anafilaxia, la medición de triptasa sérica durante las primeras horas puede certificar la degranulación mastocitaria aguda.

Tratamiento:

Farmacológico: El abordaje inicial se basa en la evitación rigurosa del alérgeno, junto a la educación al paciente y su entorno. En cuanto a la terapia sintomática, los antihistamínicos H₁ de segunda generación constituyen el pilar para prurito y urticaria. En rinitis y asma, los glucocorticoides intranasales o inhalados disminuyen la inflamación crónica y reducen la frecuencia de exacerbaciones; los β₂-agonistas de acción corta y larga proporcionan broncodilatación rápida y mantenimiento, respectivamente. Los estabilizadores de mastocitos (cromoglicato) tienen un rol secundario y profiláctico en exposiciones previsibles. En pacientes con alergias alimentarias o vacunas, la inmunoterapia específica subcutánea o sublingual induce tolerancia mediante el aumento de IgG bloqueantes y la desviación de la respuesta Th₂ a un perfil regulador (Treg). Ante la anafilaxia, la adrenalina intramuscular (0,3–0,5 mg) es la piedra angular, repetible cada 5–15 min según la respuesta clínica, complementada con fluidoterapia, oxígeno, antihistamínicos H₁/H₂ y corticoides sistémicos para prevenir la fase tardía.

No farmacológico: Incluye medidas de evitación ambiental específicas (uso de fundas impermeables en la cama, purificadores de aire, control de humedad para mitigar ácaros), reestructuración dietética supervisada por alergólogo o nutricionista en alergias alimentarias, y programas de educación continua que promuevan el autocontrol de síntomas y el empleo adecuado de autoinyectores de adrenalina. La modificación de hábitos de vida, con reducción de la exposición al humo de tabaco y la mejora de la ventilación en espacios cerrados, refuerza los resultados terapéuticos a largo plazo.

Hipersensibilidad tipo II

Definición:

La hipersensibilidad tipo II se caracteriza por la producción de anticuerpos IgG o IgM dirigidos contra antígenos localizados en la superficie celular o en componentes de la matriz extracelular. La unión de estas inmunoglobulinas a su diana antígenómica desencadena la vía clásica del complemento, con formación de complejos de ataque a la membrana (MAC) y generación de fragmentos C3b que favorecen la opsonización y fagocitosis por macrófagos, principalmente en bazo e hígado. Además, la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC) por células NK, vía receptor FcγRIII, contribuye al daño tisular, y la modulación funcional de receptores (bloqueo o estimulación) amplía el espectro patogénico, como ocurre en miastenia gravis o enfermedad de Graves, respectivamente.

Epidemiología:

La incidencia de trastornos tipo II es menor que la de las reacciones de tipo I, si bien su repercusión clínica puede resultar severa. Por ejemplo, la anemia hemolítica autoinmune presenta una frecuencia estimada de 1–3 casos por 100 000 habitantes al año, la púrpura trombocitopénica autoinmune de 2 5/100 000/año y el síndrome de Goodpasture apenas 1–2 casos por millón cada 12 meses. La miastenia gravis afecta a unos 5–10/100 000 habitantes, con mayor prevalencia en mujeres jóvenes y un pico adicional en varones de edad avanzada.

Etiología:

Incluyen el reconocimiento de antígenos celulares nativos (eritrocitos en las anemias hemolíticas, plaquetas en trombocitopenias, receptor nicotínico de acetilcolina en miastenia), la formación de hapténos tras exposición a fármacos (penicilinas, quinidina, cefalosporinas) y la generación de anticuerpos por mimetismo molecular tras infecciones (episodios postestreptocócicos). En enfermedad de Graves, la estimulación patológica del receptor TSH por IgG anti-TSH-R ilustra cómo la hipersensibilidad tipo II puede manifestarse tanto por destrucción tisular como por activación funcional anómala.

Fisiopatología:

La patogenia se basa en la formación de anticuerpos IgG o IgM dirigidos contra antígenos propios expresados en la membrana celular o en componentes de la matriz extracelular. La unión de estos anticuerpos a su diana promueve la activación de la vía clásica del complemento, generando fragmentos C3b que facilitan la opsonización y fagocitosis por macrófagos en bazo e hígado, así como la formación del complejo de ataque a membrana (MAC) que perfora la membrana celular, provocando lisis directa. Paralelamente, las células NK, mediante su receptor FcγRIII, reconocen la fracción Fc de los anticuerpos unidos y liberan perforinas y granzimas, intensificando la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC). Además, en determinadas enfermedades autoinmunes, los anticuerpos ejercen efectos funcionales directos: pueden bloquear la actividad de receptores (por ejemplo, anti-AChR en miastenia gravis) o, de manera paradójica, activar receptores (como los anti-TSH-R en enfermedad de Graves), modulando la función celular sin causar lisis espontánea. Este conjunto de mecanismos da

lugar a la destrucción o disfunción de las células blanco, con liberación de antígenos intracelulares que perpetúan la respuesta inmune y contribuyen a la cronicidad del proceso inflamatorio.

Cuadro clínico:

Sistema hematológico: la anemia hemolítica autoinmune cursa con debilidad, palidez mucocutánea, ictiosis ligera, esplenomegalia y colelitiasis por pigmentos biliares; los pacientes pueden presentar taquicardia compensatoria y disnea de esfuerzo moderado a severo. La trombocitopenia inmunitaria revela petequias difusas, púrpura palpable, equimosis espontáneas y epistaxis recidivante, con riesgo elevado de sangrados mucocutáneos vegetantes.

Sistema nervioso: Como en la miastenia gravis, el cuadro inicial incluye oftalmoplejía bilateral (ptosis fluctuante, diplopía), seguida de disfagia, disartria y debilidad proximal de cinturas, agravadas por el esfuerzo y aliviadas con el reposo y los inhibidores de colinesterasa.

Renal y pulmonar: El síndrome de Goodpasture combina hemoptisis masiva y síndrome nefrótico o nefrótico rápidamente progresivo, con edema periférico, hipertensión maligna y proteinuria, reflejo de la destrucción de membrana basal glomerular y alveolar.

Endocrino: Como en la enfermedad de Graves, donde la estimulación anómala del receptor TSH produce tirotoxicosis con palpitaciones, intolerancia al calor, pérdida de peso, temblor fino y exoftalmos infiltrativo. Por último, en reacciones citotóxicas farmacológicas, la presentación puede incluir fiebre, rash maculopapular diseminado y linfadenopatías, como parte de un síndrome sistémico inflamatorio con daño multiorgánico inducido por haptenos.

Diagnostico:

El diagnóstico se cimienta en la prueba de Coombs directa e indirecta para detectar anticuerpos adheridos a eritrocitos o libres en suero, en la identificación de anticuerpos específicos (anti-AChR, anti-GBM, anti-TSH-R) mediante ELISA o inmunofluorescencia, y, cuando procede, en estudios histológicos que revelan depósitos lineales de IgG y C3 a lo largo de membranas basales.

Hipersensibilidad tipo III

Definición:

La hipersensibilidad tipo III es una respuesta inmunitaria exagerada mediada por complejos antígeno anticuerpo solubles (generalmente IgG, a veces IgM) que se forman en el torrente circulatorio y se depositan en la pared de vasos sanguíneos o tejidos diana. Estos inmunocomplejos activan la vía clásica del complemento y reclutan neutrófilos, provocando inflamación aguda y daño tisular. A diferencia de los tipos I-II, no dependen de IgE o citotoxicidad directa, sino de la fijación de complemento y liberación de enzimas líticas por leucocitos. El fenómeno ocurre típicamente entre 4 y 10 días después de la exposición antigénica inicial. Las manifestaciones clásicas involucran inflamación vascular con necrosis fibrinoide en sitios de depósito de los complejos.

Epidemiología:

Estas reacciones son relativamente infrecuentes en la población general. Por ejemplo, la incidencia reportada de enfermedad del suero clásica tras la administración de antivenenos es muy baja (alrededor de 0.1–0.2% en algunas series). La frecuencia global depende del contexto: los trastornos autoinmunes asociados (como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide) tienen prevalencias del orden de decenas por 100.000 habitantes, mientras que cuadros agudos inducidos por fármacos o vacunaciones heterólogas son raros. En general, la hipersensibilidad tipo III se observa con mayor frecuencia en adultos jóvenes y en mujeres cuando está ligada a enfermedades autoinmunes. Los casos agudos tienden a ser aislados (por ejemplo, reacciones a vacunas o antitoxinas), mientras que la exposición continua a un antígeno (ocupacional, ambiental o autoinmune) puede conducir a cuadros crónicos de moderada intensidad.

Etiología:

Cualquier antígeno soluble capaz de formar complejos inmunes puede desencadenar este tipo de reacción. Entre los antígenos exógenos destacan proteínas heterólogas de origen animal (antisueros, antivenenos, algunas vacunas, antitoxinas). También se han documentado reacciones tras anticuerpos monoclonales de origen animal (por ejemplo, globulina antitimocítica, anticuerpos anti-CD3). Infecciones persistentes son fuente continua de antígeno: la hepatitis B crónica o la endocarditis bacteriana generan producción sostenida de inmunocomplejos. Numerosos fármacos actúan como antígenos o haptens en este contexto: cefalosporinas, penicilinas, sulfonamidas, antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina), allopurinol, captopril, entre otros, se han asociado a reacciones tipo III. Finalmente, los autoantígenos endógenos en enfermedades autoinmunes (anti-DNA en lupus, factor reumatoide en artritis reumatoide, antigliadinas en celiaquía) forman inmunocomplejos capaces de depositarse localmente.

Fisiopatología:

Tras la sensibilización antigénica inicial, se generan anticuerpos específicos que, al encontrar antígeno libre, forman inmunocomplejos circulantes. La relación antígeno:anticuerpo es clave: si el antígeno está en exceso o en proporción equimolar se generan complejos de tamaño medio que son poco solubles y se depositan en vasos pequeños (arteriolas, glomérulos) o en espacios tisulares de filtración (riñón,

sinovios). Una vez depositados, estos complejos activan la vía clásica del complemento, generando C3a y C5a. Las anafilotoxinas resultantes reclutan neutrófilos y macrófagos al sitio de depósito. Los neutrófilos adheridos intentan fagocitar el complejo, pero suelen liberar enzimas proteolíticas (colagenasa, elastasa) y radicales libres extracelulares, lo que daña el endotelio vascular y la matriz tisular. Este daño se manifiesta histológicamente como necrosis fibrinoide y vasculitis leucocitoclástica. La magnitud de la respuesta depende del tipo de anticuerpo (isotipo IgG vs IgM), la glucosilación de los anticuerpos y el tamaño/carga del complejo.

Cuadro clínico:

Las manifestaciones son sistémicas y variables según el órgano comprometido. Es típico el inicio retardado de síntomas generales (fiebre, malestar, artralgias) junto con signos inflamatorios focales.

Piel: Puede verse vasculitis cutánea con púrpura palpable, máculas purpúricas o nódulos eritematosos (p. ej. eritema nodoso).

Articulaciones: Se produce artritis migratoria o sinovitis no erosiva. **Riñón:** Se presenta glomerulonefritis (hematuria microscópica o macroscópica, proteinuria, hipertensión) inducida por depósitos de inmunocomplejos en glomérulos.

La vía de entrada antigénica condiciona la distribución: la exposición intravenosa masiva puede dar lugar a vasculitis sistémicas con afectación multiorgánica (fenómenos de Hipersensibilidad tipo III generalizada), mientras que la inhalación crónica de antígenos (agentes orgánicos en neumonitis por hipersensibilidad) produce un síndrome pulmonar con tos, disnea y opacidades intersticiales inflamatorias.

En inyecciones locales de antígeno se describe el fenómeno de Arthus: necrosis aguda cutánea en el sitio de inoculación. En todos los casos predomina el infiltrado neutrofilico peri-inmune y la activación de complemento en los vasos afectados

Diagnostico:

El diagnóstico se basa en la combinación de la historia (exposición a antígeno formador de inmunocomplejos) y hallazgos compatibles en laboratorio e histología. En analíticas se suele observar hipocomplementemia (niveles bajos de C3 y C4) por consumo en la formación de complejos, lo cual orienta hacia procesos tipo III (enfermedades sistémicas como lupus, crioglobulinemia, endocarditis). También pueden detectarse crioglobulinas en sangre o anticuerpos específicos según la enfermedad asociada (p. ej. anti-DNA en lupus). El diagnóstico definitivo requiere a menudo biopsia del órgano comprometido: la inmunofluorescencia directa del tejido (riñón, piel, etc.) muestra depósitos granulares de inmunoglobulinas y complemento en las paredes vasculares o membranas basales. El microscopio electrónico revela densos depósitos electrónicos a nivel subendotelial, mesangial o subepitelial.

Tratamiento:

El manejo requiere eliminar el estímulo antigénico y controlar la inflamación.

Farmacológico: La intervención primaria es suspender el antígeno causal (por ejemplo, retirar el fármaco desencadenante o evitar exposición al alérgeno). Para el alivio sintomático se emplean AINE y antihistamínicos en cuadros leves-moderados. En reacciones severas, sistémicas o progresivas se administran glucocorticoides (prednisona, metilprednisolona) para suprimir la respuesta inmune y la inflamación vascular. En enfermedades asociadas crónicas (como LES o AR), se utilizan inmunosupresores e inmunomoduladores (ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, micofenolato, antipalúdicos, etc.) y biológicos (anticuerpos anti-TNF, rituximab) para reducir la formación de nuevos inmunocomplejos. En algunos casos agudos muy graves (síndrome renal agudo con glomerulonefritis necrotizante), se considera plasmaféresis para eliminar inmunocomplejos circulantes.

No farmacológico: Es fundamental evitar la fuente antigénica. Esto incluye retirar o sustituir el fármaco causal y minimizar la exposición ocupacional o ambiental al antígeno (uso de guantes, mascarillas, filtros). En el compromiso renal o pulmonar, se aplican medidas de soporte general: controlar la presión arterial, diuresis para edema, oxigenoterapia en insuficiencia respiratoria, etc. En manifestaciones cutáneas, el cuidado local con emolientes y vendajes oclusivos puede facilitar la cicatrización.

Hipersensibilidad tipo IV

Definición:

La hipersensibilidad tipo IV, o hipersensibilidad retardada, es una reacción inmunitaria mediada exclusivamente por células T, sin participación de anticuerpos. Se presenta típicamente 48–72 horas después de la exposición al antígeno. En esta respuesta participan linfocitos T CD4+ sensibilizados (generalmente perfil Th1) y, en algunos subtipos, linfocitos T citotóxicos CD8+. La exposición inicial al antígeno (un hapteno o péptido proteico) activa a las células presentadoras de antígenos, que procesan y presentan el hapteno a los linfocitos T en los ganglios linfáticos. En la reexposición, los linfocitos T específicos se activan y secretan citocinas proinflamatorias (IFN- γ , IL-2, TNF- α) y/o ejercen citotoxicidad directa contra células diana infectadas o alteradas. Esta reacción celular difiere de las mediadas por anticuerpos (tipos I–III) y explica su aparición tardía y su carácter focal.

Epidemiología: Las reacciones tipo IV son muy frecuentes en la población. Un ejemplo clásico es la alergia de contacto: se estima que alrededor del 20% de las personas están sensibilizadas a algún alérgeno cutáneo (con el níquel como el más común). La prevalencia de dermatitis de contacto aumenta con la edad y es mayor en mujeres. Dermatitis exantemáticas retardadas ocurren en 2–4% de hospitalizados. En contraste, las formas graves de hipersensibilidad retardada (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) son raras (1–13 casos por millón al año). Estas últimas se dan más en adultos mayores o inmunodeprimidos. Por otro lado, la reactividad a plantas urticantes (hiedra venenosa, roble) afecta a la mitad de la población en áreas endémicas. En general, la epidemiología depende del alérgeno: muchos adultos jóvenes sufren dermatitis de contacto leve, mientras que exposiciones crónicas ocupacionales (tabaco, resinas) pueden inducir neumonitis granulomatosa.

Etiología:

Los antígenos típicos son haptens de bajo peso molecular o proteínas intracelulares. Entre ellos están los alérgenos de contacto (metales [níquel, cromo, mercurio], resinas epoxi, caucho, productos cosméticos), algunos medicamentos (por vía tópica o sistémica) y sustancias químicas (lauril sulfato, formaldehído). También se incluyen antígenos microbianos intracelulares: proteínas de *Mycobacterium tuberculosis*, hongos (coccidioides), parásitos, que al infectar células epiteliales o macrófagos generan respuesta retardada. Por último, los antígenos intrínsecos en autoinmunidad (p. ej. autoantígenos renales en nefritis por lupus) o inmunopatologías crónicas (granulomas en sarcoidosis, Crohn) desencadenan este tipo de reacción. En las reacciones a fármacos, muchos compuestos actúan como haptens cutáneos (anticonvulsivantes, sulfonamidas, antituberculosos, alopurinol, antimicrobianos).

Fisiopatología:

Inicialmente, el alérgeno (portador de hapteno) es captado y procesado por células presentadoras (células de Langerhans en piel, macrófagos en otros tejidos) y presentado a linfocitos Th1 en ganglios linfáticos. Estas células generan memoria inmunológica. Tras la reexposición, los linfocitos Th1 liberan IFN- γ y TNF- α , activando macrófagos cercanos. Los macrófagos a su vez secretan mediadores proinflamatorios (óxido nítrico, enzimas lisosomales) que lesionan las células vecinas. Con el tiempo, los macrófagos activados se transforman en células epitelioides y gigantes que forman granulomas rodeados por linfocitos, con el objetivo de aislar el antígeno persistente. Paralelamente, los linfocitos

CD8+ reconocen células hospedadoras que muestran péptidos antigénicos en MHC I, induciendo apoptosis celular mediante mecanismos de perforina/granulicina o Fas/FasL. El conjunto de estas acciones celulares da lugar a inflamación focal intensa, que tarda 1–3 días en manifestarse (por eso “retardada”).

Cuadro clínico:

Clínicamente, el tipo IV produce inflamación local y lesiones retardadas en el sitio de contacto con el antígeno.

En la piel característicamente aparece eritema, edema y prurito local en 1–3 días, evolucionando a pápulas, vesículas o ampollas (dermatitis de contacto).

En mucosas o epitelios expuestos pueden observarse úlceras superficiales con necrosis epidérmica (p.ej. en farmacosen­sibilidades como el penfigoide).

Exposiciones sistémicas a fármacos o vacunas causan exantemas maculopapulares generalizados. Las infecciones con formación de granulomas (tuberculosis, lepra, sarcoidosis) cursan con lesiones nodulares o masas (granulomas) que causan síntomas locales: por ejemplo, tos crónica y fiebre en tuberculosis pulmonar.

En reacciones graves por fármacos (SJS/TEN) se produce necrosis extensa de epidermis y mucosas. En todos los casos hay un infiltrado inflamatorio mononuclear denso (linfocitos T y macrófagos) acompañado de edema y daño a células endoteliales. No hay manifestaciones inmediatas (urticaria, anafilaxia), sino signos diferidos que reflejan la acción celular localizada.

Diagnostico:

Se basa en la sospecha clínica ante la correlación de una exposición antigénica y signos retardados. Las pruebas cutáneas son útiles: el test de parche (epicutáneo) aplica el antígeno sospechoso sobre la piel y se observa la reacción local a las 48–72 h. Un resultado positivo apoya el diagnóstico de alergia de contacto (p.ej. níquel, timolol, aromas). En tuberculosis se utiliza la prueba de Mantoux (PPD) para evidenciar reacción tipo IV (medición de induración tras 2–3 días). La biopsia de la lesión revela infiltrado linfocitario y macrófago perivascular, con ocasional formación de granulomas (en necrobiosis lipoídica, sarcoidosis) o necrosis epidérmica (en vasculitis asociadas). No existen marcadores serológicos específicos; sin embargo, se descartan otras causas (anticuerpos IgE elevados, autoanticuerpos, etc.) y se utilizan estudios generales (hemograma, función hepática y renal) para evaluar la severidad. En la práctica, el diagnóstico se consolida al confirmar la reacción retardada en pruebas provocativas controladas o al identificar los cambios histológicos de inflamación mediada por células T.

Tratamiento:

El tratamiento combina retirada del alérgeno y moduladores inmunitarios.

Farmacológico: En manifestaciones limitadas se usan corticosteroides tópicos (ej. clobetasol) y antihistamínicos para control sintomático. En formas moderadas-graves se prescriben corticoides sistémicos (prednisona oral o metilprednisolona IV) para reducir la respuesta T inflamatoria. Otros inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus tópico, metotrexato, azatioprina, etc.) se emplean en reacciones extensas, crónicas o rebeldes. En casos de necrólisis epidérmica grave (SJS/TEN) puede indicarse inmunoglobulina IV y cuidados intensivos.

No farmacológico: Es esencial eliminar la causa: retirar el medicamento culpable y evitar el contacto con sustancias sensibilizantes. Se educa al paciente sobre alérgenos comunes y se emplean barreras físicas (guantes, ropa protectora). Además, se aplican cuidados de soporte: proteger la piel afectada con apósitos oclusivos, mantener hidratación adecuada, y en reacciones sistémicas graves dar soporte vital (hidratación IV, nutrición, manejo de electrolitos). En reacciones pulmonares o renales secundarias a hipersensibilidad, se suspenden exposiciones laborales y se brinda tratamiento de sostén (oxígeno, diálisis) según lo requerido.

Inmunodeficiencia Primaria

Definición:

Las inmunodeficiencias primarias (también llamadas “errores innatos de la inmunidad” o PIDs) son trastornos genéticos del sistema inmunitario presentes típicamente desde el nacimiento. Se deben a mutaciones (heredadas o de novo) que afectan el desarrollo o la función de uno o más componentes del sistema inmune. Hay cientos de defectos monogénicos descritos, con herencia autosómica recesiva, dominante o ligada al X (las ligadas al X suelen manifestarse en varones). En conjunto, más de 430 PIDs han sido catalogadas en los últimos años. Estos síndromes suelen manifestarse en la infancia con susceptibilidad anómala a infecciones, aunque algunas formas atenuadas (por ejemplo, inmunodeficiencia común variable) se diagnostican en adultos

Epidemiología:

Aunque consideradas enfermedades raras, las inmunodeficiencias primarias son más frecuentes de lo que se creía. Se estima que existen más de 6 millones de casos en el mundo, de los cuales el 70-90% permanece sin diagnosticar. La prevalencia global real podría llegar hasta ~1% de la población cuando se incluyen formas leves subclínicas. Informes recientes sugieren que cerca de 1 de cada 10.000 a 1 de cada 2.000 personas padece algún tipo de PID. La incidencia y distribución varían según la población; en algunos países con alta consanguinidad la prevalencia es notablemente mayor. En conjunto, las inmunodeficiencias primarias afectan a todos los grupos étnicos, con ligero predominio en varones debido a la proporción de defectos ligados al cromosoma X.

Etiología:

Los PIDs se originan en defectos monogénicos que impactan una o varias líneas inmunitarias. Por ejemplo, mutaciones en genes de linfocitos B (p. ej. BTK en agammaglobulinemia ligada al X), en linfocitos T (p. ej. adenosindeaminasa en SCID), en factores de crecimiento o receptores (p. ej. IL-2R γ en SCID ligada al X) o en proteínas del complemento (p. ej. C3, C1 inhibitorio). Muchos PIDs son heredados de forma autosómica recesiva o dominante, y los ligados al X se presentan casi exclusivamente en varones. En algunos síndromes la causa genética puede ser compleja, pero en todos se identifican defectos en moléculas clave (receptores, enzimas, factores de transcripción, etc.) que alteran la maduración o función de células B, T, NK, fagocíticas o del complemento. En la práctica se clasifican según el componente inmunitario afectado:

1. Inmunidad humoral (defectos de linfocitos B/anticuerpos)
2. Inmunidad celular (linfocitos T)
3. Inmunidad combinada (T+B)
4. Fagocitos (neutrófilos/macrófagos)
5. Complemento.

Fisiopatología:

Tras la sensibilización antigénica inicial, se generan anticuerpos específicos que, al encontrar antígeno libre, forman inmunocomplejos circulantes. La relación antígeno:anticuerpo es clave: si el antígeno está en exceso o en proporción equimolar se generan complejos de tamaño medio que son poco solubles y se depositan en vasos pequeños (arteriolas, glomérulos) o en espacios tisulares de filtración (riñón, sinovios). Una vez depositados, estos complejos activan la vía clásica del complemento, generando C3a y C5a. Las anafilotoxinas reclutan neutrófilos y macrófagos al sitio de depósito. Los neutrófilos adheridos intentan fagocitar el complejo, pero suelen liberar enzimas proteolíticas (colagenasa, elastasa) y radicales libres extracelulares, lo que daña el endotelio vascular y la matriz tisular. Este daño se manifiesta histológicamente como necrosis fibrinoide y vasculitis leucocitoclástica. La magnitud de la respuesta depende del tipo de anticuerpo (isotipo IgG vs IgM), la glucosilación de los anticuerpos y el tamaño/carga del complejo. El defecto genético conduce a una alteración funcional del sistema inmune. Por ejemplo, en deficiencias de células B (p. ej. agammaglobulinemias) no se producen anticuerpos suficientes, lo que impide la opsonización y neutralización de gérmenes extracelulares. En deficiencias de células T (p. ej. SCID, síndrome de DiGeorge) hay linfopenia T grave y falla en responder virus, hongos y ciertos intracelulares. Las alteraciones combinadas (p. ej. síndrome de Omenn) implican inmunidad humoral y celular defectuosa, provocando infecciones muy severas desde la infancia. Los defectos en fagocitos (p. ej. granulomatosis crónica, deficiencia de adhesión leucocitaria) impiden la fagocitosis o la generación de “burst” oxidativo, favoreciendo abscesos profundos y patógenos catalasa-positivos. Las deficiencias de complemento (p. ej. ausencia de C3 o inhibidor de C1) afectan la lisis de patógenos y la eliminación de complejos inmunes; típicamente predisponen a septicemias por bacterias encapsuladas como *Neisseria*, *Streptococcus pneumoniae* y *H. influenzae*. En todos los casos, la falta de componentes inmunitarios esenciales produce infecciones inusuales, autoinmunidad y/o inflamación excesiva. Por ejemplo, hasta un 60% de los PID's se diagnostican en varones (p¹X), y muchos defectos del complemento son autosómicos recesivos. La falta de regulación inmunitaria también explica el riesgo elevado de autoinmunidad y malignidad.

Cuadro clínico:

El hallazgo cardinal es la susceptibilidad a infecciones recurrentes, severas o atípicas, a menudo desde la infancia. Los pacientes suelen presentar infecciones piogénicas repetidas del tracto respiratorio superior e inferior (otitis, sinusitis, neumonías) por gérmenes encapsulados como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae*. También son frecuentes las diarreas persistentes (por ejemplo, *Giardia*, rotavirus) y las infecciones inusuales por enterovirus o micobacterias. En defectos de células T y combinados aparecen infecciones oportunistas por virus (CMV, adenovirus, herpes virus), hongos (*Candida*, *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus*) y protozoos (*Cryptosporidium*). Los defectos de fagocitos se manifiestan con abscesos cutáneos profundos, celulitis recurrente, gingivitis y neumonías necrotizantes por *Burkholderia*, *Serratia marcescens*, *Aspergillus*, etc.. En deficiencias de complemento clásico los episodios típicos son meningitis o sepsis por *Neisseria* o neumonía meningocócica recurrente.

Adicionalmente, aproximadamente un 25% de pacientes desarrolla manifestaciones autoinmunes (anemia hemolítica, trombocitopenia autoinmunes, artritis lúpica, etc.). También son frecuentes la linfoproliferación (adenopatías, esplenomegalia) y un riesgo aumentado de neoplasias (linfomas B, leucemias u otros cánceres) debido a la desregulación inmune. Un signo de alarma es la presencia de

infecciones graves recidivantes en un mismo individuo o familiar (los llamados “Warning Signs” de la inmunodeficiencia).

Diagnostico:

La sospecha clínica se confirma con estudios inmunológicos básicos y específicos. Inicialmente se solicita hemograma completo con subpoblaciones linfocitarias, cuantificación de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM e IgE) y anticuerpos específicos a vacunas previas. Un IgG marcadamente bajo o títulos inadecuados tras inmunización sugieren un defecto de anticuerpos. Se evalúa la respuesta funcional con inmunizaciones piloto (tétanos, polisacáridos neumocócicos) y, si es necesario, test de isoaglutininas. Si se sospechan defectos celulares, se realiza citometría de flujo de linfocitos T, B y NK. Para fagocitos se valoran pruebas de función (por ej. ensayo de reducción de nitroazul de tetrazolio o DHR) y para el complemento se hace CH50/AH50. También se descartan causas secundarias con tests dirigidos: se pide serología de VIH (descartar SIDA) y se evalúa nutrición, riñón, hígado y fármacos concomitantes. La confirmación definitiva suele ser genética: panel de genes de inmunodeficiencia o secuenciación de exoma/genoma que identifique la mutación causal. En pediatría es común el tamizaje neonatal para SCID mediante determinación de TRECs en sangre de talón, lo que permite diagnóstico precoz de linfopenias severas antes de la clínica franca.

Tratamiento:

Farmacológico: El manejo de las inmunodeficiencias primarias depende del defecto específico, pero incluye:

1. Reposición de inmunoglobulina endógena: la terapia con inmunoglobulina humana policlonal (IVIG o SCIG) es el tratamiento de elección en defectos de anticuerpos y aumenta las defensas antibacterianas
2. Antibióticos profilácticos: según el déficit, p. ej. trimetoprim-sulfametoxazol para prevenir *Pneumocystis jirovecii* en linfopenia T, penicilina o macrólidos para infecciones neumocócicas recurrentes.
3. Esteroides e inmunosupresores: en cuadros con autoinmunidad activa (anemia hemolítica autoinmune, uveítis, etc.), se usan corticosteroides, rituximab o agentes modificadores de la enfermedad.
4. Factores estimulantes: factor estimulante de colonias (G-CSF) en neutropenias congénitas, interferón gamma en granulomatosis crónica crónica.
5. Tratamientos biológicos específicos: p. ej. inhibidores del C5 (eculizumab) en deficiencia del complemento con hemoglobinuria paroxística.
6. Trasplante de médula ósea: es la única terapia curativa para formas graves de inmunodeficiencia combinada (SCID) u otras PIDs mutilantes; debe considerarse precozmente en lactantes con SCID, síndrome Wiskott-Aldrich grave, síndromes de HLH/ALPS severos, etc.
7. Terapia génica: en ensayos clínicos o protocolos aprobados para algunos PIDs (ej. SCID por defecto de ADA o γ -cadena, síndrome de Wiskott-Aldrich, CGD ligado al X) ha ofrecido curación molecular.

No farmacológico: Incluye medidas preventivas y de apoyo. Se recomienda mantener inmunizaciones al día con vacunas inactivadas (influenza anual, neumococo conjugado, meningococo, rotavirus atenuada en algunas inmunodeficiencias moderadas, etc.), evitando vacunas atenuadas vivas en defectos de células T severos. Es clave profilaxis ambiental e higiene estricta para prevenir infecciones (limpieza de heridas, evitar contacto con personas infectadas). Se indica nutrición adecuada y vigilancia de crecimiento en niños. Se debe proveer asesoría genética a la familia. En ciertos casos se hospitaliza al paciente en condiciones de aislamiento (por ej. cámara estéril en un recién nacido con SCID) hasta corregir el déficit. El seguimiento es multidisciplinario para controlar secuelas (fisioterapia respiratoria, terapia ocupacional, etc.) y detectar complicaciones (insuficiencia pulmonar crónica, bronquiectasias, etc.).

Inmunodeficiencias secundarias

Definición:

Las inmunodeficiencias secundarias son el deterioro adquirido del sistema inmune debido a factores externos o enfermedades subyacentes. A diferencia de las primarias, el sistema inmune inicial es normal y la inmunodeficiencia surge por procesos tales como infecciones crónicas, tratamientos médicos o enfermedades asociadas. Este deterioro puede ser reversible (si se corrige la causa) o persistente si la agresión continúa o es irreversible. Clínicamente se manifiesta con el mismo perfil de infecciones frecuentes o atípicas que en las PIDs, pero el contexto (edad de inicio, comorbilidades, medicamentos) orienta al diagnóstico secundario.

Epidemiología:

Las inmunodeficiencias secundarias son mucho más prevalentes que las primarias. Por ejemplo, casi 40 millones de personas viven con infección por VIH/SIDA a nivel mundial, lo cual representa la forma más conocida de inmunodeficiencia adquirida. Además, el envejecimiento poblacional y la mayor incidencia de neoplasias conlleva un incremento de pacientes inmunocomprometidos. El uso masivo de inmunosupresores (corticoides, agentes biológicos, quimioterapia) en enfermedades autoinmunes y trasplantes amplifica aún más su frecuencia. Estudios recientes indican que en adultos las inmunodeficiencias secundarias exceden a las primarias en incidencia, y su prevalencia continúa en aumento debido a factores demográficos y terapéuticos modernos.

Etiología:

Existen múltiples causas de inmunodeficiencia secundaria. Las más importantes son:

Infecciones crónicas: la infección por VIH es la causa clásica de SIDA, caracterizada por depleción de linfocitos T CD4 y susceptibilidad a infecciones oportunistas. Otras infecciones crónicas (hepatitis B/C, tuberculosis extensa) también pueden deprimir la inmunidad.

Malnutrición: tanto la desnutrición calórico-proteica como la deficiencia de micronutrientes (zinc, vitamina A, D, selenio) comprometen todas las líneas inmunitarias. De hecho, la malnutrición grave es la causa número uno de inmunodeficiencia secundaria en el mundo.

Pérdida proteica: enteropatías protein-loss (enteritis con pérdida de Ig y linfocitos por mucosa) o síndrome nefrótico (pérdida urinaria de Ig) conducen a hipogammaglobulinemia adquirida.

Inmunosupresión farmacológica: fármacos como glucocorticoides sistémicos, quimioterápicos, inmunosupresores antirreumáticos (metotrexato, ciclofosfamida), agentes biológicos (anti-TNF, anti IL, anti-CD20) o terapias de ablación (radioterapia, quimioterapia mieloablativa) disminuyen células inmunes y sus funciones.

Trastornos hematológicos/oncología: leucemias, linfomas o mieloma múltiple pueden causar falla inmune por sustitución o disfunción de la médula ósea. Los trasplantes de órgano o médula ósea conllevan inmunosupresión iatrogénica prolongada.

Enfermedades sistémicas: la diabetes mal controlada, insuficiencia renal avanzada (uremia), cirrosis hepática, estados críticos (sepsis, quemados extensos) generan inmunodeficiencia transitoria. El envejecimiento normal (inmunosenescencia) también reduce la eficacia inmunitaria.

Factores ambientales: exposiciones prolongadas a radiaciones o tóxicos (benceno, pesticidas) pueden causar linfopenia.

Fisiopatología:

En las inmunodeficiencias secundarias las células y moléculas inmunes están intactas genéticamente pero son inactivadas o agotadas por el agente causal.

Ejemplos de mecanismos: la infección por VIH produce lisis progresiva de linfocitos CD4, alterando la inmunidad celular y humoral.

Los corticoides disminuyen la transcripción de citoquinas y causan linfopenia CD4/8 funcional.

La quimioterapia citotóxica destruye rápidamente células mieloides y linfoides, provocando neutropenia y linfopenia transitorias.

La malnutrición genera atrofia del timo y carencia de precursores linfocitarios; además, la deficiencia de micronutrientes (ej. zinc) altera la proliferación linfocítica.

El síndrome nefrótico elimina inmunoglobulinas en la orina, y la enteropatía pierde tanto proteínas como linfocitos.

En conjunto, cualquier proceso severo que agote células inmunitarias, bloquee mediadores o sature los recursos metabólicos (p.ej. cetoacidosis diabética) induce un fenotipo similar al de las inmunodeficiencias genéticas. Clínicamente, el paciente con SID presentará cuadros infecciosos recurrentes comparables a los de PID, pero asociados siempre a una causa identificable (medicación, enfermedad subyacente, infección crónica).

Cuadro clínico:

El espectro clínico de las inmunodeficiencias secundarias es similar al de las primarias, con frecuentes infecciones agudas, de curso prolongado o complicadas. El paciente suele presentar neumonías bacterianas recurrentes, infecciones sinusales/crónicas, herpes prolongado, dermatitis por patógenos oportunistas o invasivos, según el déficit. Por ejemplo, un paciente con SIDA avanzado puede desarrollar neumonía por *Pneumocystis*, candidiasis esofágica o tuberculosis diseminada. Un paciente bajo quimioterapia severa suele cursar con neutropenia febril y sepsis por Gram-negativos o *Candida*. En general, se observan infecciones típicamente controladas por las células inmunes afectadas: neutropénicos (o con esplenectomía) tienden a septicemias bacterianas, linfocitopenia T a infecciones virales/fúngicas. Los signos de alarma son iguales: fiebre persistente, infecciones inusuales, mala respuesta a tratamientos, o presencia de oportunistas, que sugieren inmunosupresión secundaria.

Diagnostico:

El abordaje diagnóstico de SID debe incluir el reconocimiento de la causa subyacente junto con la evaluación inmunológica. Por un lado, se realizan estudios similares a los de PID: hemograma con conteo diferencial (detecta linfopenia, neutropenia, anemia autoinmune), cuantificación de inmunoglobulinas totales y subclases, niveles de complemento, serologías y titulación de anticuerpos post-vacunales. Se descarta infección por VIH con serología (prueba de anticuerpos o PCR). Si el paciente está con fármacos inmunosupresores, se revisan niveles terapéuticos y se evalúa retirada. Se estudian enfermedades metabólicas o neoplásicas (glicemia, función renal/hepática, SPEP por mieloma, TAC tórax/abdomen para masas). La historia médica y farmacológica es esencial (dosis acumulada de esteroides, ciclo de quimioterapia, esplenectomía previa, etc.). El hallazgo de déficit inmunitario asociado a una condición conocida (p.ej. hipogammaglobulinemia tras leucemia o trasplante) confirma el diagnóstico de SID.

Tratamiento:

Farmacológico: El tratamiento se orienta fundamentalmente a corregir o mitigar la causa desencadenante. Por ejemplo, en VIH/SIDA iniciar terapia antirretroviral para restaurar los linfocitos; en una diabetes mal controlada optimizar el control glucémico; en un paciente con cáncer continuar el tratamiento oncológico y, si es posible, reducir la dosis de drogas inmunosupresoras. Si se identifica fármaco culpable (corticoides, quimioterapia, anti-TNF), se debe suspender o ajustar la medicación. De forma paralela, se tratan las infecciones oportunistas con antibióticos, antivirales o antifúngicos dirigidos. En casos de SID con hipogammaglobulinemia severa (p.ej. tras trasplante de médula, quemaduras extensas, síndrome nefrótico) puede considerarse terapia con inmunoglobulina IV/SC para prevenir infecciones. Además, se emplea profilaxis antimicrobiana en situaciones de alto riesgo: trimetoprim-sulfametoxazol para prevenir *Pneumocystis* y toxoplasmosis en linfopenia, antifúngicos profilácticos si hay neutropenia profunda, macrólidos o penicilina en antecedentes de neumonías neumocócicas recurrentes. Según la causa, también pueden indicarse factores de crecimiento (G-CSF en neutropenia febril) o inmunoglobulinas específicas (gammaglobulina anti-D en mujeres inmunizadas por transfusión, por ejemplo).

No farmacológico: Incluye básicamente eliminar el agente o situación inmunosupresora (por ejemplo, plan nutricional para corregir malnutrición, plantear trasplante de órgano o ajustes de dosis). Se refuerzan las medidas generales de prevención: vacunación antigripal anual y antipneumocócica (vacunas inactivadas) a familiares y paciente, evitar vacunas vivas en inmunocomprometidos. Se debe optimizar el estado nutricional (dieta balanceada, suplementos vitamínicos como zinc y vitaminas liposolubles). Otras medidas no farmacológicas abarcan aislamiento parcial o ambientes limpios en casos graves (por ej. cámaras de neutropenia en quimioterapia), buena higiene de manos y profilaxis de heridas. El manejo de seguimiento incluye monitorizar el recuento celular y la función inmune periódicamente, y corregir factores reversibles (tratamiento de infecciones crónicas, soporte psicológico, rehabilitación). En resumen, el objetivo es revertir el factor subyacente (p. ej. erradicar infecciones, suspender medicamentos) y apoyar al sistema inmune para prevenir complicaciones, aplicando terapias de reemplazo o profilaxis según se necesite.

Conclusión

Las hipersensibilidades y las inmunodeficiencias representan alteraciones críticas del sistema inmunológico, con manifestaciones clínicas diversas y significativas. Las hipersensibilidades, clasificadas en cuatro tipos, ilustran cómo una respuesta inmunitaria excesiva o mal dirigida puede causar patologías que van desde alergias comunes hasta enfermedades autoinmunes graves. Por su parte, las inmunodeficiencias, ya sean congénitas o adquiridas, comprometen la capacidad defensiva del organismo, predisponiendo a infecciones recurrentes y complicaciones sistémicas.

El avance en el conocimiento de estos trastornos ha permitido mejorar su diagnóstico y tratamiento, mediante enfoques como la inmunoterapia, la terapia génica y el uso de inmunomoduladores. Sin embargo, persisten desafíos, especialmente en el manejo de inmunodeficiencias primarias y enfermedades autoinmunes complejas. La investigación continua en inmunología clínica y molecular es fundamental para desarrollar terapias más precisas y personalizadas.

En conclusión, el equilibrio del sistema inmunológico es vital para mantener la salud, y su desregulación puede tener consecuencias profundas. Una comprensión integral de estos mecanismos no solo facilita un abordaje clínico más efectivo, sino que también abre puertas a futuras innovaciones terapéuticas que podrían transformar el pronóstico de estos pacientes.

Referencias bibliográficas

- Pawankar, R., Canonica, G. W., Holgate, S. T. & Lockey, R. F. (eds.). (2012). Enfermedades alérgicas: un problema de salud global prioritario. Organización Mundial de Alergia. <https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WhiteBook2-2014-v8.pdf>
- Asher, M. I. et al. (2006). Tendencias mundiales en la prevalencia de síntomas de asma, rinoconjuntivitis alérgica y eczema en la infancia. *The Lancet*, 368(9537), 733-743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0)
- Lieberman, P. et al. (2006). Epidemiología de la anafilaxia: hallazgos del Grupo de Trabajo sobre Epidemiología de la Anafilaxia del Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 97(5), 596-602. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60939-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60939-9)
- Akdis, C. A. & Akdis, M. (2015). Mecanismos de la inmunoterapia específica para alérgenos y tolerancia inmunológica a alérgenos. *World Allergy Organization Journal*, 8, 17. <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0063-2>
- Galli, S. J., Tsai, M. & Piliponsky, A. M. (2008). El desarrollo de la inflamación alérgica. *Nature*, 454(7203), 445-454. <https://doi.org/10.1038/nature07204>
- Simons, F. E. R. et al. (2012). Actualización 2012: Guías de anafilaxia de la Organización Mundial de Alergia. *World Allergy Organization Journal*, 5(10), S18-S42. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e318259c385>
- Schwartz, L. B. (2006). Valor diagnóstico de la triptasa en anafilaxia sistémica y mastocitosis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 26(3), 451-463. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2006.05.010>
- Calderón, M. A. et al. (2011). Inmunoterapia específica para alergias respiratorias: del metaanálisis al registro y más allá. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(1), S21-S29. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.027>
- Rose, N. R. & Mackay, I. R. (2014). *Las enfermedades autoinmunes* (5ª ed.). Academic Press. <https://www.elsevier.com/books/the-autoimmune-diseases/mackay/978-0-12-384929-8>
- Gehrs, B. C. & Friedberg, R. C. (2002). Anemia hemolítica autoinmune. *American Journal of Hematology*, 69(4), 258-271. <https://doi.org/10.1002/ajh.10062>
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H. & Pillai, S. (2017). *Inmunología celular y molecular* (9ª ed.). Elsevier. <https://www.elsevier.com/books/cellular-and-molecular-immunology/abbas/978-0-323-47978-3>
- Rose, N. R. & Mackay, I. R. (2014). *Las enfermedades autoinmunes* (5ª ed.). Academic Press. <https://www.elsevier.com/books/the-autoimmune-diseases/mackay/978-0-12-384929-8>