
REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Jorge Gustavo Romero Valdez, Quirino Pereira, Rodolfo Atilio Zini
Dra. Gladys Elizabeth Canteros

RESUMEN

El ser humano para defenderse de las agresiones por agentes patógenos pone en marcha sus mecanismos de defensa, éste se halla constituido por las barreras naturales del cuerpo (piel y mucosas) y por factores de respuesta inmunológica inespecíficas (células fagocíticas y sus productos) y específicas (anticuerpos). Su función consiste en tolerar lo propio y eliminar lo extraño, y lo hace a través de sus distintos componentes, que no actúan en forma independiente sino conjuntamente utilizando distintas estrategias para eliminar aquello que considera extraño. En determinadas circunstancias, dependiendo del agente patógeno y del terreno genético, el organismo reacciona en forma excesiva pudiendo ocasionar diversos tipos de daño, dando lugar a las reacciones de hipersensibilidad.

Palabras claves: Hipersensibilidad. Alergia.

SUMMARY

The human being on defence of attack for pathogens agents start up defence's mechanisms, constituted for body's natural barriers (skin and mucous) and immunology non-specific answer's factors (phagocytes cellules and his products) and specifics (antibody). His function is to tolerate himself and exclude foreign, and carry out through his different components, they don't work independently but together using different strategy for eliminate those considered foreign. In some circumstances, depending of pathogens agents and of genetic ground, the organism react excessively and can be produce injury's type diverse, to give rise to hypersensitivity's reactions.

Keywords: Hypersensitivity. Allergy.

INTRODUCCION

Las reacciones de hipersensibilidad son procesos patológicos que resultan de las interacciones específicas entre antígenos (Ag) y anticuerpos (Ac) o linfocitos sensibilizados⁽¹⁾.

El término *Hipersensibilidad* se refiere a la excesiva o inadecuada respuesta inmunitaria frente a antígenos ambientales, habitualmente no patógenos, que causan inflamación tisular y malfuncionamiento orgánico⁽²⁾.

Gell y Coombs clasificaron los mecanismos inmunopatogénicos o reacciones de hipersensibilidad en 4 tipos, en cada uno de ellos participan de forma secuencial diferentes tipos de células y mediadores solubles⁽³⁾.

- *Hipersensibilidad Tipo I:* son reacciones en las que los Ag se combinan con Inmunoglobulinas (Ig) E específicos que se hallan fijados por su extremo Fc (Fracción cristalizante) a receptores de la membrana de mastocitos y basófilos de sangre periférica⁽¹⁾.
- *Hipersensibilidad Tipo II:* son reacciones mediadas por la interacción de Ac Ig G e Ig M preformados con Ag presentes en la superficie celular y otros componentes tisulares⁽³⁾.
- *Hipersensibilidad Tipo III:* son reacciones producidas por la existencia de inmunocomplejos (IC) circulantes de Ag- Ac que al depositarse en los tejidos provocan activación de fagocitos y daño tisular⁽³⁾.
- *Hipersensibilidad Tipo IV:* son reacciones de hipersensibilidad celular o mediada por células, causadas por linfocitos T sensi-

lizados al entrar en contacto con el Ag específico, pudiendo producir una lesión inmunológica por efecto tóxico directo o a través de la liberación de sustancias solubles (linfocinas)⁽¹⁾.

Objetivo: Actualizar los conocimientos e interpretar los mecanismos mediante los cuales se producen las reacciones de hipersensibilidad y los eventos clínicos correspondientes.

MATERIAL Y METODOS

Para la elaboración del presente trabajo se realizó la búsqueda de material científico en libros de medicina, revistas publicadas en la web, utilizando los buscadores Google, Yahoo, en la biblioteca virtual de salud y en la base de datos Medline. Las palabras claves utilizadas fueron: hipersensibilidad, alergia. El método es una revisión bibliográfica.

A continuación se describen las diferentes reacciones de hipersensibilidad y los eventos clínicos que se presentan en dichos casos.

DESARROLLO

Hipersensibilidad Tipo I:

Corresponde a las reacciones de hipersensibilidad inmediata que se producen dentro de los 15 minutos desde la interacción del Ag con la Ig E preformada en personas previamente sensibilizadas a ese antígeno. En primer lugar se produce la entrada del Ag por piel o mucosas del árbol respiratorio, o tracto gastrointestinal y son captados por las células presentadoras de Ag, que estimulan a los linfocitos Th2 a

secretar un patrón de citoquinas que a la vez estimulan a linfocitos B- Ag específicos para producir Ig E específica; ésta se fija a receptores de mastocitos y basófilos. En esta primera etapa se produce la sensibilización al alérgeno; cuando se halla nuevamente expuesta al Ag se produce la unión del mismo a la Ig E específica fijada a la membrana de dichas células y conduce a la degranulación^(4, 5). Esto da lugar a la liberación de mediadores vasoactivos e inflamatorios (histaminas, factores quimiotácticos, leucotrienos, factor activador de plaquetas) que causan vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, hipersecreción glandular, espasmo del músculo liso e infiltración tisular de eosinófilos y otras células inflamatorias, responsables de la sintomatología⁽¹⁾. Estas reacciones tempranas se acompañan entre las 2 a 4 horas de una reacción de fase tardía que se produce después del contacto con el Ag, con infiltración de células inflamatorias⁽²⁾.

Manifestaciones clínicas: la inflamación mediada por Ig E es responsable de reacciones que por lo general son localizadas afectando a un órgano en particular, por Ej.: vías respiratorias, aparato digestivo, piel, o bien provocar reacciones sistémicas como el shock anafiláctico⁽²⁾. Se incluyen las siguientes enfermedades:

- Rinitis alérgica
- Conjuntivitis alérgica
- Asma alérgico
- Alteraciones cutáneas: Urticaria- Angioedema- Dermatitis atópica
- Alergia física (frío, luz solar, calor, traumatismo leve)
- Alergia a alimentos⁽¹⁾
- Alergia a fármacos: la más común es la penicilina, también los AINES, aspirina, sulfas, y otros antibióticos beta lactámicos⁽⁶⁾
- Alergia a las picaduras de insectos
- Alergia al látex: produce urticaria de contacto ya sea por contacto directo o por inhalación de partículas de látex. También puede manifestarse como alergia alimentaria por reacción cruzada con frutas⁽⁷⁾
- Anafilaxia^(1,5).

La anafilaxia es una reacción alérgica sistémica provocada por la liberación de histamina y otros mediadores, es de inicio súbito y dura menos de 24 horas, produciendo síntomas que pueden amenazar la vida, como ser: edema laríngeo, angioedema, obstrucción de vía aérea inferior, hipotensión o colapso circulatorio, vómitos, diarrea, urticaria⁽⁵⁾. Los síntomas asociados con hipotensión incluyen: incontinencia, colapso, diaforesis, cianosis, vómitos, mareos, disnea y náuseas; y los síntomas asociados con cianosis: confusión, estridor, disnea, hipotensión y sibilancias⁽⁸⁾.

Las enfermedades alérgicas se expresan debido a una compleja interrelación entre los factores genéticos y ambientales^(4,5), y los síntomas están mediados por Ac Ig E, por lo tanto es útil para el diagnóstico elaborar una buena historia clínica, consignando los antecedentes personales en relación con el ambiente (variaciones estacionales, exposición a ambientes específicos: animales, polvo, humo del tabaco), la edad de comienzo de los síntomas y la historia familiar (predisposición hereditaria). También es útil la recolección de datos inespecíficos de las pruebas de laboratorio (eosinofilia, niveles de Ig E)⁽¹⁾.

Las pruebas cutáneas tienen excelente aplicación en la identificación de los alérgenos permitiendo confirmar la hipótesis diagnóstica y también en el diagnóstico diferencial entre cuadros alérgicos y no alérgicos. En este tipo de pruebas se hallan la Prueba del pinchazo, la prueba de *Prick* y la prueba intradérmica, que consisten en colocar el extracto alérgico en contacto con las células cutáneas, las que reaccionan liberando mediadores inflamatorios locales que promueven la formación de una pápula con eritema manifestando la presencia de Ig E específica⁽⁹⁾.

Prueba del pinchazo: se deposita una gota de antígeno sobre la piel y luego se pincha a través de la gota con una aguja o lanceta en forma perpendicular a la piel (ángulo de 90°)⁽¹⁰⁾. Los resultados se obtienen a los 15 o 30 minutos y la respuesta se considera positiva cuando la pápula es mayor de 3 mm con halo de hiperemia. Siempre es necesario la utilización de dos controles intrínsecos a las pruebas⁽⁹⁾.

La Prueba *Prick* modificado (Método de Pe-pys): se coloca una gota del extracto en la piel y luego con una aguja hipodérmica fina se atraviesa la gota insertándola en la epidermis en un ángulo de 45° con el bisel hacia arriba, luego se levanta suavemente la punta de la aguja para elevar una pequeña porción de la epidermis sin que ella sangre.

Prueba intradérmica: se inocula una dosis de una dilución de un extracto estéril suficiente para provocar la formación de una ampolla de 1 o 2 mm. Es más sensible que el *prick* o la puntura pero es más dolorosa, causa irritación y mayor riesgo de reacciones anafilácticas. También se han reportado falsos positivos⁽¹⁰⁾.

Otras pruebas que tienen utilización específica son:

La prueba *prick by prick* es un método alternativo utilizado para el diagnóstico de alergia alimentaria, consiste en punzar un alimento con una lanceta y luego realizar un *prick* en la piel del paciente. Tiene alta sensibilidad, pero también efectos adversos graves y anafilaxia en pacientes hipersensibilizados^(9,10).

Prueba de radioalergenoabsorción (RAST): detecta la Ig E sérica Ag- específica. Se utiliza cuando no es posible efectuar las pruebas cutáneas.

Prueba de liberación de histamina por los leucocitos: se realiza *in vitro*, y detecta la Ig E Ag- específica sobre basófilos sensibilizados midiendo la liberación de histamina inducida por el Ag.

Pruebas de provocación: Son consideradas el "Gold estándar" del diagnóstico en las reacciones alérgicas a alimentos y medicamentos, se realiza mediante la administración por vía oral del producto sospechoso a dosis crecientes y se observa si hay reacción alérgica⁽⁹⁾. Se utiliza cuando la positividad de una prueba plantea dudas⁽¹⁾.

Hipersensibilidad Tipo II:

Los tres mecanismos de lesión mediada por Ac son: la citotoxicidad dependiente de Ac, las reacciones dependientes del complemento, y la reacción de hipersensibilidad antirreceptor⁽¹¹⁾.

- ✓ *Citotoxicidad dependiente de Ac:* no implica la fijación del complemento sino que exige la cooperación de leucocitos (monocitos, neutrófilos, eosinófilos y células Naturales Killer). Estas células se unen por sus receptores para la Fc de la Ig G que se halla fijada en la célula diana y producen la lisis celular sin fagocitosis.
- ✓ *Reacciones dependientes del complemento:* puede producir lisis directa cuando el Ac Ig M o G reacciona con el Ag presente en la superficie celular y activa al complemento, o bien las células se hacen sensibles a ser fagocitadas por la fijación del Ac o del fragmento C3 a la superficie celular. Muchos medicamentos inducen este tipo de hipersensibilidad, provocando Ac dirigidos contra receptores o sobre la superficie de las plaquetas⁽⁶⁾.
- ✓ *Reacción de hipersensibilidad antirreceptor:* los Ac son dirigidos contra los receptores de la superficie celular pudiendo alterar o modificar su función⁽¹¹⁾.

Cabe destacar que este tipo de hipersensibilidad se halla implicado en la patogenia de numerosas enfermedades autoinmunitarias, donde los Ac son dirigidos contra Ag propios atacando o destruyendo diferentes tejidos⁽²⁾.

Los siguientes son ejemplos clínicos:

- Reacciones transfusionales
- Enfermedad hemolítica del recién nacido
- Anemias hemolíticas
- Púrpura trombocitopénica inducida por Ac
- Leucopenia
- Péñfigo- Penfigoide
- Anemia perniciosa
- Trombocitopenia neonatal

- Rechazo del injerto agudo temprano de un riñón transplantado.
- Síndrome de Goodpasture
- Hipersensibilidad a fármacos (penicilina)
- Miastenia grave
- Enfermedad de Graves
- Enfermedad de Raynaud
- Diabetes
- Trombocitopenia inducida por medicamentos: los Ac son dirigidos contra receptores plaquetarios llevando a su destrucción. La heparina induce a los Ac sobre la superficie plaquetaria produciendo trombocitopenia y trombosis en la microvasculatura. Muchas drogas causan agranulocitosis idiosincrática y anemia hemolítica, Ej. de ello es la clozapina⁽⁶⁾

Para poder determinar este mecanismo de lesión inmunológica se disponen de las siguientes pruebas:

- *Prueba de Coombs directa:* detecta el Ac y el complemento sobre los hematíes. Para la prueba se utiliza antisuero de conejo, uno para la Ig y otro para el complemento, cuando estos reactivos se mezclan con hematíes revestidos con Ig o complemento se produce la aglutinación
- *Prueba indirecta de la antiglobulina:* detecta el Ac circulante contra los Ag de los hematíes. Se utiliza suero del paciente que se incubaba con hematíes del mismo grupo sanguíneo y se realiza la prueba de antiglobulina sobre los hematíes. La aglutinación confirma la presencia de Ac.
- *Microscopía fluorescente:* para detectar la presencia de Ig o de complemento en el tejido (prueba directa), o Ac circulante (prueba indirecta)
- *Pruebas antirreceptor:* para detectar Ac contra receptores⁽¹⁾.

Hipersensibilidad Tipo III:

Los IC se forman por la unión del Ac al Ag, ya sea en la circulación o en localizaciones extravasculares en donde se localizó primero el Ag⁽¹¹⁾.

Los IC serán patógenos de acuerdo a sus características físico- químicas. Dependerá de la carga (aniónica o catiónica), de la valencia del Ag, de la avidéz del Ac, de la afinidad del Ag por distintos componentes tisulares y de diversos factores hemodinámicos⁽¹¹⁾, también son determinantes el estado funcional del sistema mononuclear fagocítico y del tamaño del IC, si son pequeños serán eliminados por la orina, si son de gran tamaño serán captados por los fagocitos, pero si son de tamaño intermedio circularán por sangre y podrán depositarse en diferentes tejidos provocando lesiones⁽³⁾. Los IC activan al complemento poniendo en marcha una secuencia de reacciones que

llevan a la migración de células polimorfonucleares y la liberación en los tejidos de enzimas proteolíticas lisosomales y factores de permeabilidad responsables de la inflamación aguda⁽¹⁾.

Las enfermedades pueden ser generalizadas cuando los complejos se forman en la circulación y se depositan en muchos tejidos, como ser arterias de pequeño calibre, glomérulos renales, membrana sinovial de articulaciones, por lo que las manifestaciones clínicas corresponderán a procesos vasculíticos, nefríticos y artríticos; o pueden ser localizadas cuando el depósito se realiza en un tejido determinado⁽¹¹⁾.

La Reacción de Arthus es una reacción localizada que se define como un área localizada de necrosis tisular debida a una vasculitis aguda por IC. Experimentalmente se produce mediante la inyección intracutánea de un Ag en un animal hiperinmunizado que contiene Ac circulantes contra ese Ag. De esta forma se producen grandes IC que se depositan y provocan reacción inflamatoria local al cabo de algunas horas con una máxima intensidad a las 4 a 10 horas. Se forma un área de edema con intensa hemorragia y a veces ulceración^(1, 11).

Pertencen a este grupo:

- Enfermedad del suero: debido a suero, puede ocurrir por la administración de fármacos
- Vasculitis cutánea: en su fisiopatogenia están implicados los medicamentos.
- Eritema nodoso: se hallan implicados los anticonceptivos orales, sulfonamidas y bromuros⁽⁶⁾
- Lupus eritematoso sistémico
- Artritis reumatoidea
- Poliarteritis
- Crioglobulinemia
- Neumonitis por hipersensibilidad
- Aspergilosis broncopulmonar
- Glomerulonefritis aguda
- Glomerulonefritis membranoproliferativa crónica
- Enfermedad renal asociada⁽¹⁾.

Las pruebas diagnósticas que actualmente se han desarrollado para detectar los IC depende de la capacidad de éstos para reaccionar con el complemento (Prueba de unión al Ciq) o bien en la interacción de los IC que contienen componentes del complemento, con los receptores celulares (Prueba con células Raji)⁽¹⁾.

Hipersensibilidad Tipo IV:

Es un proceso de hipersensibilidad tardía mediada por los linfocitos T y sus productos solubles; se trata de un reclutamiento de linfocitos T específicamente sensibilizados e inducidos a producir citoquinas que mediarán la in-

flamación local^(1,3,10,12). La fase de sensibilización comienza cuando el alérgeno ingresa a la piel por primera vez, es procesado y presentado a los linfocitos T que reconocen al Ag junto con las moléculas de clase II del MHC en una célula presentadora de Ag, esto induce a la diferenciación de las células T hacia células Th1 quienes liberan citoquinas importantes para el desarrollo de la hipersensibilidad⁽¹¹⁾. Este periodo dura de 1 a 2 semanas. A medida que transcurre la respuesta inmune, el Ag es eliminado, sin embargo quedan las células T memoria específicas capaces de reconocer a su Ag al ser reestimuladas por él, de diferenciarse y proliferar como células efectoras⁽¹²⁾. Por lo tanto, tras un segundo contacto con el Ag los linfocitos T memoria específicos lo reconocerán y en una rápida acción determinarán la cascada de eventos que dará lugar a una respuesta inflamatoria típica de la sensibilidad tardía⁽¹¹⁾. Para este segundo periodo requieren unas 24 horas para que la reacción se haga evidente y el máximo se produce entre 48 y 72 horas⁽³⁾. La inflamación generada en este caso se caracteriza por una gran infiltración de células mononucleares, con predominio de induración sobre el edema⁽²⁾.

Para la hipersensibilidad retardada se describen 4 criterios:

- 1) Son imprescindibles las células T.
- 2) Las células T se observan en la misma lesión.
- 3) Es imposible la sensibilización en individuos con aplasia tímica.
- 4) Las sensibilizaciones previas se bloquean mediante tratamiento con suero antilinfocítico⁽¹³⁾.

Este patrón de respuesta inmunitaria es fundamental frente a diversos patógenos intracelulares, virus, hongos, protozoos y parásitos^(2, 11). Sin embargo en determinadas circunstancias se puede producir daño hístico dando lugar a los siguientes eventos clínicos:

- Dermatitis por contacto: Se ha demostrado cerca de 3000 sustancias químicas que son alérgenos por contacto, representando un 80% sobre 20% que representan las reacciones alérgicas⁽¹⁴⁾, las sustancias más comúnmente implicadas son: níquel, cobalto, mercurio, relojes, botones y hebillas de metal, cuero⁽¹⁵⁾, así como los componentes que se añaden al látex en su fabricación, aceleradores, antiooxidantes, derivados del tiurán, carbamatos, derivados de la tiourea, fenoles y los derivados aminos⁽⁷⁾
- Neumonitis por hipersensibilidad
- Rechazo de un aloinjerto
- Granulomas por organismos intracelulares
- Encefalomiелitis post vacunación antirrábica

- Algunas enfermedades autoinmunes (Tiroiditis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal)^(1, 2)
- Hipersensibilidad medicamentosa: La reacción aparece sólo después de haber estado expuesto al fármaco y una vez desarrollada la hipersensibilidad puede ser producida por dosis mínimas. Las características clínicas son restringidas⁽¹⁾:
 - Reacciones liquenoides, necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Jonhsons, exantemas cutáneos, eritema polimorfo y erupciones fijas por drogas: sulfonamidas, betalactámicos, antiépilepticos⁽⁶⁾.
 - Fotoalergias por medicamentos de aplicación tópica o sistémica provocada por el contacto de una sustancia fotosensibilizante y exposición a radiación lumínica; exige una sensibilización previa para que se produzcan las lesiones⁽¹⁵⁾. Entre los agentes etiológicos de interés se hallan las sulfonamidas, tetraciclinas, antiinflamatorios y anestésicos tópicos, salicilatos, clorpromazina, prometazina, tiazidas, y sustancias químicas como las fragancias, cosméticos, protectores solares que absorben energía radiante de la luz ultravioleta o de la luz visible dando una fotosensibilidad cutánea^(6, 15)
 - Nefritis intersticial aguda: una reacción renal alérgica debida por lo común a penicilinas (metecilina), también se han involucrado a la sulfamida, diuréticos, antimicrobianos y a la cimetidina^(1, 16).

Las pruebas para evaluar la hipersensibilidad retardada se realizan a través de métodos epicutáneos (test del parche) e intracutáneos. En las pruebas epicutáneas se utilizan los supuestos alérgenos responsables sobre la piel del paciente empleando apósitos y manteniendo el contacto durante 48 horas, luego se retiran los alérgenos y se evalúa la respuesta entre media y una hora y se reevalúa a las 72- 96 horas. La respuesta es positiva si aparece una reacción eccematosa en el lugar de la prueba consistente en un eritema con cierta induración y en ocasiones formación de vesículas^(1,14).

En las pruebas intracutáneas el prototipo es la reacción de tuberculina y el método utilizado es la reacción de Mantoux, consiste en la inyección intradérmica de 0,05 a 0,10 ml de solución antigénica utilizando aguja con el bisel hacia arriba en ángulo de 15° a 20° con respecto a la piel. La reacción comienza en horas y alcanza su máximo a las 48 hs, momento para realizar la medición teniendo en cuenta solamente la pápula y no el eritema⁽¹⁰⁾.

CONCLUSION

De acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs las reacciones de hipersensibilidad se basan en los diversos tipos de mecanismos inmunológicos involucrados, dando cada uno de ellos características clínicas típicas. Cabe destacar que los procesos inmunitarios son complejos y una determinada respuesta dependerá del terreno genético y de la compleja red de procesos celulares y humorales que entran en juego para determinar una reacción que mantendrá la integridad del organismo al responder en forma eficaz, o reaccionar en forma excesiva causando trastornos por hipersensibilidad.

BIBLIOGRAFIA

1. VanArsdel PP Jr. Trastornos por hipersensibilidad. En: Berkow R, ed. El Manual Merck. 9ª ed. España: Doyma libros, SA, 1994: 351- 382.
2. Minguela Puras A, Moya- Quiles MR. Tipos de reacciones de hipersensibilidad. Alergomurcia [en línea] 2005 [fecha de acceso 20 de Enero de 2007] URL. Disponible en: http://www.alergomurcia.com/pdf/librorinitis/Rinitis_Cap_05.pdf
3. Ballesteros N, Solana R. Hipersensibilidad. Inmunología on line [En línea] 2003 [Fecha de acceso 09 de Noviembre de 2006]; URL. Disponible en: <http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular/inmunologia/tema20/etexto20.htm>
4. Peñarrubia García P. Alergias. Inmunología on line [en línea] 2003 [Fecha de acceso 25 de Noviembre de 2006]; URL. Disponible en: <http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular/inmunologia/tema21/etexto21.htm>
5. Talesnik EG, Hoyos RB. Nueva nomenclatura de las enfermedades alérgicas. Su aplicación pediátrica. Revista chilena de pediatría. Scielo Chile. [en línea] Junio de 2006 [Fecha de acceso 25 de Noviembre de 2006]; 77 (3). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062006000300002&lng=es&nrm=iso
6. Cuellar IC, Rodríguez EC. Reacciones adversas a medicamentos. Medjaveriana [en línea] 2001 [fecha de acceso 28 de Enero de 2007]; 44(4); URL. Disponible en: http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v44n4/0040_reacciones.pdf
7. Valls A, Pascual CY, Caballero MT, Martín Esteban M. Alergia al látex. Allergologia et immunopathologia. Doyma [en línea] 2004 [fecha de acceso 28 de Enero de 2007]; 32 (5): URL. Disponible en: http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed_full?inctrl=05Zl0102&rev=105&vol=32&num=5&pag=295
8. Scott H, Sicherer MD, Donald YM, Leung MD. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects. J Allergy Clin Immunol. Food allergy, dermatologic diseases and anaphylaxis. [en línea] 2005 [fecha de acceso 16 de Diciembre de 2006]; 116(1). Disponible en: http://imb.usal.es/formacion/docencia/alergenos/Alergia_a_alimentos/alergia_a_todo.pdf
9. Arruda Chaves E. Pruebas diagnósticas en alergia y su utilidad clínica. Revista médica herediana. Scielo Chile.[en línea] Abril/Junio de 2004 [fecha de acceso 06 de Diciembre de 2006]; 15(2): URL. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1018-130X2004000200010&script=sci_arttext
10. Strass MD. Pruebas cutáneas diagnósticas en alergia e inmunología. Asociación Argentina de Alergia e Inmunología [en línea] 2002 [Fecha de acceso 25 de No-

- viembre de 2006]; 3(1): URL. Disponible en: http://www.emc.alergia.org.ar/enfог6_1_6_2002.pdf
11. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Patología estructural y funcional. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana, 2000: 87, 208- 213.
 12. Máspero JA. Inmunopatología de la piel. Dermatitis de contacto alérgica vs dermatitis atópica. ¿Dos modelos contrapuestos? Asociación Argentina de Alergia e Inmunología [en línea] 2000 [Fecha de acceso 25 de Noviembre de 2006]; 1(1): URL. Disponible en: http://www.emc.alergia.org.ar/enfог3_1_11_2000.pdf
 13. Allen Black C. Hipersensibilidad retardada: teorías actuales con una perspectiva histórica. Dermatology Online Journal. [en línea] 1999 [06 de Diciembre de 2006]; 5(1): URL. Disponible en: <http://dermatology.cdlib.org/DOJvol5num1/reviews/black-esp.html>
 14. Nelson HS, Rachelefsky GS y col. Dermatitis por contacto. Asociación Americana de Alergia, Asma e Inmunología [en línea] 2003 [fecha de acceso 29 Enero de 2007]; 3 (43): URL. Disponible en: http://www.aaaai.org/ar/spanish_vol3/043.html
 15. Fonseca E. Dermatitis por contacto. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en dermatología pediátrica. Asociación española de pediatría. [en línea] 2003 [29 de Enero de 2007]; URL. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/dermatologia/cuatro/contacto.pdf>
 16. Jiménez Llort A, Villanueva Lamas J, Ros Viladoms J, Colet Llansana, Plaza Martín AM, Cusí Sánchez V y col. Nefritis intersticial aguda de probable etiología medicamentosa. Anales de pediatría. Doyma [en línea] 1 de Marzo de 2000 [fecha de acceso 29 de Enero de 2007]; 52 (3): URL. Disponible en: <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pident=9643>