

## Nota de clase

# Las Hipersensibilidades: Una respuesta inesperada del Sistema Inmune con consecuencias patológicas.

## Hypersensitivities: An unexpected response of the Immune System with pathological consequences.

Sandra Moreno-Correa<sup>1,a</sup>, Álvaro Leonardo Abadía<sup>2,a</sup>, Cristóbal Acosta<sup>2,a</sup>, Fabián Andrés Ardila<sup>2,a</sup>, Juan Sebastián Arias<sup>2,a</sup>, Claudia Bibiana Ballesteros<sup>2,a</sup>, Felipe Santiago Benavides<sup>2,a</sup>, Virginia Botero<sup>2,a</sup>, Sebastián Castaño<sup>2,a</sup>, Santiago Castellanos<sup>2,a</sup>, Francisco Castillo<sup>2,a</sup>, Paula Andrea Concha<sup>2,a</sup>, Brandon Julián Cortes<sup>2,a</sup>, María Alejandra Cortes<sup>2,a</sup>, Diana Melissa Daraviña<sup>2,a</sup>, Isabella Espinosa<sup>2,a</sup>, Natalia Fragozo<sup>2,a</sup>, Juan Pablo García<sup>2,a</sup>, Marcela Henao<sup>2,a</sup>, Valentina Herrera<sup>2,a</sup>, Isabella Hurtado<sup>2,a</sup>, Marianella Insandara<sup>2,a</sup>, María Carolina Juvinao<sup>2,a</sup>, James Johan León<sup>2,a</sup>, Nicolás López<sup>2,a</sup>, Isabella Martínez<sup>2,a</sup>, Carolina Elizabeth Melo<sup>2,a</sup>, Gisela Melo<sup>2,a</sup>, Raquel Viviana Padilla<sup>2,a</sup>, Alexandra Parody<sup>2,a</sup>, Edwin Alexander Pereira<sup>2,a</sup>, María Camila Revelo<sup>2,a</sup>, María Del Mar Saa<sup>2,a</sup>, Mateo Alejandro Santander<sup>2,a</sup>, Diana Catalina Sierra<sup>2,a</sup>, Nicolás Solorza<sup>2,a</sup>, Isabella Valencia<sup>2,a</sup>, Santiago Valencia<sup>2,a</sup>, Jesús Camilo Vélez<sup>2,a</sup>, Andrés Felipe Zapata<sup>2,a</sup>.

1. Odontóloga, Magíster en Ciencias Biomédicas, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
2. Estudiantes de Medicina. Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Sandra Moreno-Correa  
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1435-614X>  
Departamento de Ciencias Básicas de la Salud  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Pontificia Universidad Javeriana Cali  
E-mail: [smoreno@javerianacali.edu.co](mailto:smoreno@javerianacali.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 22 de abril de 2019.  
ACEPTADO: 15 de junio de 2019.

### RESUMEN

Las Hipersensibilidades se definen como respuestas exageradas del sistema inmune frente a antígenos que pueden ser exógenos o endógenos, inocuos o infecciosos. Este tipo de respuestas desencadenan manifestaciones inflamatorias patológicas en el tejido en que tiene lugar. Se clasifican en 4 tipos, I, II, III y IV, dependiendo del tipo de mediador, el tipo de antígeno que induce la reacción y el mecanismo efector. Comprender los mecanismos fisiopatológicos implicados en este tipo de respuestas es muy importante para entender el rol del Sistema Inmune en procesos patológicos y como precisamente el Sistema de defensas del organismo puede verse involucrado en el daño a lo propio, para aplicar dicho conocimiento a la comprensión y manejo de las patologías relacionadas. Esta nota de clase es producto de una actividad realizada en el curso infecciones e inmunidad denominada Wiki y se constituye en un texto colaborativo construido entre todos los participantes que favoreció el proceso de aprendizaje del tema de hipersensibilidades.

**Palabras clave:** Hipersensibilidades, Inflamación, Sistema Inmune, Wiki.

### ABSTRACT

Hypersensitivities are defined as exaggerated responses of the immune system to antigens that can be exogenous or endogenous, innocuous or infectious. This type of responses triggers pathological inflammatory manifestations in the tissue in which it takes place. They are classified into 4 types, I, II, III and IV, depending on the type of mediator, the type of antigen that induces the reaction and the effector mechanism. Understanding the pathophysiological mechanisms involved in this type of responses is very important to understand the role of the Immune System in pathological processes and how precisely the System of defenses of the organism can be involved in the damage to one's own, to apply said knowledge to the understanding and management of related pathologies. This class note is the product of an activity carried out in the course of infections and immunity called Wiki and is constituted in a collaborative text constructed among all the participants that favored the learning process of the subject of hypersensitivities.

**Key words:** Hypersensitivities, Inflammation, Immune System, Wiki.

Moreno-Correa S, Abadía AL, Acosta C, Ardila FA, Arias JS, Ballesteros CB *et al.* Las Hipersensibilidades: Una respuesta inesperada del Sistema Inmune con consecuencias patológicas. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(1):37-47.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

*“La inmunidad adaptativa tiene una función de defensa contra las infecciones microbianas, sin embargo, las respuestas inmunitarias también son capaces de provocar lesiones tisulares y enfermedades”*.<sup>1</sup> Las reacciones de hipersensibilidad son procesos patológicos donde se presenta una excesiva o inadecuada respuesta inmunitaria frente a un antígeno intrínseco o extrínseco, que desencadenan procesos inflamatorios y manifestaciones clínicas.

Gracias a la clasificación de Gell y Coombs, las hipersensibilidades se han agrupado en cuatro tipos de acuerdo al tiempo de respuesta, inmediata o tardía, los mediadores, el tipo de antígeno que la estimula, los mecanismos efectores y las enfermedades asociadas:<sup>1-3</sup>

- La hipersensibilidad tipo I es una respuesta mediada por anticuerpos tipo IgE que reconocen alérgenos o antígenos inoos. Los anticuerpos IgE específicos se fijan por su porción Fc a los receptores expresados en mastocitos, basófilos y/o eosinófilos, células responsables del mecanismo efector.
- La hipersensibilidad tipo II se define como un mecanismo mediado por anticuerpos tipo IgG e IgM preformados, que reconocen antígenos expresados en las membranas celulares y posteriormente activan sus mecanismos efectores como: activar la vía clásica del complemento e inducir la citotoxicidad mediada por anticuerpos. Esta hipersensibilidad se relaciona con enfermedades como anemia idiopática, anemia hemolítica autoinmune, anemias producidas por aloinmunizaciones e isoimmunizaciones, Miastenia Gravis, entre otras.<sup>2</sup>
- La hipersensibilidad tipo III es una respuesta inmunológica mediada principalmente por anticuerpos IgG que reconocen antígenos solubles (endógenos o exógenos), en este tipo de respuesta ciertos mecanismos de eliminación de complejos inmunes no son eficientes, por lo tanto, los inmunocomplejos tienden a acumularse, depositarse y activar respuestas inflamatorias en tejidos como los vasos de pequeño calibre, el glomérulo y las articulaciones desencadenando manifestaciones inflamatorias como la vasculitis, glomerulonefritis y artritis. Entre las enfermedades más comunes por fallas en los mecanismos de eliminación se encuentran el Lupus Eritematoso Sistémico y la Artritis Reumatoide.
- La hipersensibilidad tipo IV hace parte del grupo de hipersensibilidades de respuesta tardía y de tipo celular, es decir, las manifestaciones clínicas aparecen a las 48-72 horas después de que se active el antígeno y es mediada por LTCD4+ y LTCD8+ que reaccionan frente al antígeno generando manifestaciones inflamatorias como lo que ocurre en el rechazo al trasplante, los granulomas, las dermatitis por contacto, y la

lesión tisular como se observa en enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo I.<sup>3</sup>

El objetivo de esta nota de clase es definir y explicar las hipersensibilidades a través de sus mediadores, tipos de antígenos y mecanismos efectores para comprender el papel del sistema inmune en contextos patológicos.

## METODOLOGÍA

En el contexto de la asignatura de núcleo de formación fundamental Infecciones e inmunidad se trabajó con los estudiantes matriculados en el curso, una Wiki como actividad evaluativa después de la clase para comprobar el nivel de aprendizaje del tema de hipersensibilidades.

La Wiki es una herramienta disponible en la web que puede ser vista, editada y construida por un grupo de personas sincrónica y asincrónicamente lo que favorece el aprendizaje colaborativo y además ayuda a fijar los conocimientos adquiridos en el salón de clase previamente y además permite desarrollar competencias de escritura y lectura crítica.<sup>4</sup> Esta herramienta se utilizó como un recurso de aprendizaje en el curso y permite la producción de un texto que recopila y resume los aspectos más importantes de las hipersensibilidades.

## HIPERSENSIBILIDAD TIPO I

La hipersensibilidad tipo I es desencadenada por antígenos inoos no parasitarios conocidos como alérgenos. Es una hipersensibilidad de respuesta inmediata mediada por IgE cuyos mecanismos efectores están relacionados con la degranulación de células como mastocitos, eosinófilos y basófilos, en donde se secretan sustancias químicas responsables de las manifestaciones clínicas de las alergias.<sup>2</sup> Para comprender esta respuesta es importante describir cada uno de los actores implicados:

### Alergenos

Los alergenos, son antígenos que reúnen ciertas condiciones que favorecen la activación de la respuesta inmune como son: su estructura química proteica, bajo peso molecular, bajas dosis, soluble, estable y que contenga epítopes con un número de aminoácidos necesarios para poder ser presentado en el contexto de las moléculas del MHC II. Estas características permiten activar a los linfocitos T específicamente el perfil Th2.<sup>7</sup>

Los alergenos se pueden clasificar en mayores y menores. Los alergenos mayores son aquellos que inducen una respuesta de IgE específica en más del 50% de la población, es decir son muy inmunogénicos, por otro lado, los alergenos menores son aquellos que inducen una respuesta IgE específica en menos del 50% de la

población, por lo tanto, se consideran poco inmunogénicos. Los alérgenos pueden encontrarse en animales (plumas o pelo, mariscos, pescado), hongos, ácaros, productos químicos, polen, etc.<sup>1,2,7</sup>

### Individuo

Existe una predisposición genética en los individuos para que reaccionen frente a un alérgeno en particular o a varios de ellos. Los genes que se han visto implicados son los que codifican para citocinas como IL-4, IL-5, IL-13, para los receptores de estas citocinas, para los receptores de IgE y algunos polimorfismos del HLA II.<sup>1</sup>

### Anticuerpo

La inmunoglobulina E es un monómero secretado por las células plasmáticas cuando el Linfocito T, perfil Th2, induce cambio de isotipo en la célula B bajo el estímulo de la IL-4. Este anticuerpo tiene en su estructura 4 regiones constantes en su cadena pesada y tiene una baja concentración en suero. Existen dos receptores para la IgE, el receptor de alta afinidad o de tipo I (FcεRI), el cual está expresado en mayor concentración en mastocitos y basófilos y en menor concentración en eosinófilos, y el receptor de baja afinidad o de tipo II (FcεRII), el cual está expresado en mayor concentración en eosinófilos y en menor concentración en mastocitos y basófilos.<sup>1,7</sup>

### Células T

Tras el reconocimiento del alérgeno, dadas sus características, las células dendríticas endocitan, procesan y presentan al Linfocito T para activarlo. Durante esta presentación secretan IL-4, la cual induce la polarización hacia el perfil Th2. Este perfil secreta citocinas como IL-4, IL-10, IL-13, IL-5, IL-25, IL-9, estas citocinas actúan reclutando células granulocíticas, estimulando la secreción de moco, aumentando la síntesis de IgG e inhibiendo la diferenciación al perfil Th1.<sup>2</sup>

### Células granulocíticas

En este grupo se clasifican las células que contienen gránulos citoplasmáticos como son los mastocitos, basófilos y eosinófilos.

#### *Mastocitos:*

Los mastocitos son células que se encuentran en tejido conectivo y en el sistema gastrointestinal. Poseen gránulos citoplasmáticos que contienen Histamina y Heparina, en modelos animales, además, se ha comprobado la presencia de serotonina. La célula puede además sintetizar gránulos secundarios en los que sintetiza enzimas como la triptasa y la quinasa que estimulan la secreción de moco y producción de metaloproteinasas además de mediadores pro inflamatorios como los lipídicos derivados del ácido

araquidónico, (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos y factor activador de plaquetas), derivados de la vía de las cininas como la Bradicinina y algunas citocinas como IL-4, IL-1 e IL-6. Basófilos: son granulocitos que se encuentran en sangre y tienen similitud en estructura y función con los mastocitos. Estas células hacen parte del 1% de los leucocitos en sangre. Estas células son reclutadas por los tejidos en condiciones inflamatorias.

#### *Eosinófilos:*

Células que se encuentran principalmente en sangre con un porcentaje bajo aunque algunos pueden residir en tejidos periféricos en los recubrimientos mucosos de las vías respiratorias, gastrointestinales y genitorurinarias. Contienen en sus gránulos citoplasmáticos enzimas como la proteína básica mayor, la proteína catiónica y peroxidasa las cuales están implicadas en la alteración de las paredes celulares de los parásitos además del daño tisular del huésped.<sup>1</sup> Después de describir brevemente los actores implicados en la respuesta de hipersensibilidad de tipo I, es importante comprender como se desencadena el mecanismo efector, el cual requiere de una fase de sensibilización y una fase efectora.

### Fase de sensibilización

Cuando el alérgeno ingresa al organismo es presentado por las células presentadoras de antígenos a los linfocitos T, los cuales son activados y diferenciados al perfil Th2 el cual secreta IL-4, IL-5, IL-10, IL-25, IL-9 e IL-13, citocinas que además de mantener el perfil Th2, estimulan el cambio de isotipo en los linfocitos B hacia IgE. Este anticuerpo se une a sus receptores específicos que están expresados en células granulocíticas, tanto al de alta afinidad FcεRI como al de baja afinidad FcεRII. Cuando las células granulocíticas tienen el anticuerpo unido a su membrana a través del receptor, se dice que la célula está sensibilizada.<sup>3</sup>

### Fase Efectora

En encuentros posteriores con el alérgeno, los anticuerpos unidos a la membrana de los granulocitos reconocen directamente sus epítopos y desencadenan una vía de señalización intracelular dependiente de calcio, la cual, conlleva a un aumento de ATP para movilizar los gránulos preformados o primarios hacia la membrana plasmática de la célula y de este modo liberar su contenido.

Esta vía además conduce a la formación de los gránulos secundarios que también serán movilizados para liberar su contenido al medio extracelular. Las sustancias químicas presentes en estos gránulos son las responsables de las manifestaciones clínicas que presenta el paciente. Los productos de secreción de los gránulos primarios de Mastocitos y Basófilos están relacionados con la constricción del músculo liso, eritema, edema, prurito y aumento en la producción de moco y el contenido de los gránulos secunda-

rios con las manifestaciones inflamatorias de la alergia.<sup>1</sup> Por otro lado, los eosinófilos, secretan enzimas responsables de toxicidad celular e inducción de procesos de remodelación tisular como se observa en procesos crónicos como el Asma.<sup>3</sup>

Existen tres formas de clasificar las respuestas de hipersensibilidad tipo I, la primera, según el compromiso de los tejidos ya que puede ser local o sistémica, la segunda, según el tiempo de inicio de las manifestaciones clínicas, puede ser primaria o tardía y la tercera, según el curso de la manifestación que puede ser aguda o crónica.

Una manifestación local es cuando se compromete un solo órgano o tejido. Un ejemplo son la rinitis, donde se presentan signos como congestión nasal, aumento en la secreción de moco, estornudos, etc. La dermatitis alérgica, donde se presenta edema, prurito, eczema y eritema, entre otras. La manifestación sistémica suele comprometer varios órganos al tiempo generando manifestaciones como dolor abdominal, diarrea, vomito, dificultad respiratoria, inflamación y eritema del rostro, urticaria severa, arritmias cardíacas. Esta manifestación conlleva al shock anafiláctico que puede comprometer la vida del paciente.<sup>2</sup> En parte, el tipo de manifestación depende de la vía de entrada del alérgeno. Cuando entra por vía respiratoria o por contacto directo con piel y mucosas puede desencadenar reacciones locales. Cuando el alérgeno entra directamente en sangre, al ser inoculado por vía parenteral o por un insecto puede desencadenar manifestaciones sistémicas. Los alérgenos que entran por vía oral y que están presentes en alimentos pueden desencadenar manifestaciones locales o manifestaciones sistémicas al pasar a sangre tras la absorción intestinal, esto depende en gran medida del grado de sensibilización del individuo, de la inmunogenicidad del alérgeno y de la predisposición y respuesta individual.<sup>1-3,7</sup>

La segunda clasificación, nos explica la respuesta primaria como aquella en la cual los síntomas aparecen en pocos minutos después de entrar en contacto con el alérgeno. Es mediada principalmente por mastocitos y basófilos, ya que están implicados los receptores de alta afinidad (FcεRI) para la IgE. En esta encontramos algunas manifestaciones locales y las respuestas anafilácticas que siempre son inmediatas. La respuesta tardía es cuando los síntomas aparecen de 2 a 4 horas y hasta 24 horas después del encuentro con el alérgeno. Esta manifestación es mediada por mastocitos, basófilos, y en gran medida por eosinófilos y células T.

La respuesta alérgica de curso agudo se caracteriza por generar signos y síntomas que duran un tiempo muy corto después del contacto con el alérgeno, en las manifestaciones locales, estos van disminuyendo su severidad a medida que se limita el contacto con el mismo, en la respuesta anafiláctica se debe hacer tratamiento inmediato para evitar que el paciente entre en shock. La respuesta crónica se presenta más frecuentemente cuando hay reacción frente a alérgenos ambientales o alimentos. Es una respuesta sostenida

que está implicada en los procesos de daño y remodelación tisular. En este tipo de respuestas encontramos el asma o las dermatitis alérgicas que se presentan en pacientes atópicos.<sup>1-3</sup>

Existen pruebas diagnósticas como son la detección de IgE en sangre que puede ser a través de dos tests, el primero es el RIST, en el cual se determinan los niveles totales del anticuerpo, esta prueba es poco específica porque no detecta su especificidad, el segundo es el test RAST, el cual se pueden detectar los niveles de esta inmunoglobulina específica frente a un alérgeno en particular. Otra más específica es la prueba cutánea de alergia o test de Prick, en el cual se busca identificar el alérgeno causante de la manifestación en el paciente. Consiste en aplicar una pequeña cantidad de diferentes alérgenos por vía subdérmica, a menudo en el antebrazo, parte superior del brazo, o espalda. Se aplica además un control positivo (Histamina) y un control negativo (solución salina). El resultado para cada alérgeno es positivo cuando la manifestación inflamatoria en la piel tiene un tamaño mayor al del control negativo.<sup>1</sup>

## HIPERSENSIBILIDAD TIPO II

La hipersensibilidad tipo II, es una respuesta mediada por anticuerpos tipo IgG e IgM que reconocen antígenos expresados en una membrana celular.

Los mecanismos efectores implicados en esta respuesta son:<sup>1,3,7</sup>

- Citotoxicidad celular dependiente de Anticuerpos: Es un mecanismo en el cual las células NK reconocen la porción Fc de la IgG que ha reconocido un antígeno expresado en la membrana de la célula diana induciendo lisis celular.
- Reacciones dependientes del complemento: los Anticuerpos tipo IgM o IgG reconocen antígenos expresados en la membrana y activan la vía clásica del complemento, como consecuencia puede ocurrir que dicha célula sea opsonizada por la porción C3b durante la fase de amplificación de la vía, lo cual la conduce a eliminación por fagocitosis, o que se active la vía común y se forme el complejo de ataque a la membrana (complejo MAC), conllevando a lisis celular directa.
- Reacción de hipersensibilidad antirreceptor: los Anticuerpos son dirigidos contra los receptores de la superficie celular pudiendo alterar o modificar su función.

Existen varias enfermedades que son clasificadas como manifestaciones de hipersensibilidad tipo II. Teniendo en cuenta el tipo de antígeno frente al cual se desencadenan las funciones efectoras antes descritas, la mayoría de estas reacciones se consideran como respuestas autoinmunes, en las cuales existe una predisposición genética y un desencadenante ambiental.<sup>2,8</sup>

## Hipersensibilidades

A continuación, explicaremos algunas enfermedades relacionadas con este tipo de hipersensibilidad a modo de ejemplo:

### Anemias Hemolíticas

Las anemias hemolíticas pueden clasificarse en tres grupos:

#### *Anemia Hemolítica Autoinmune Idiopática:*

Esta manifestación es de origen autoinmune y aunque hay algunos factores asociados, se desconoce su causa exacta. Se clasifica a su vez en:

- Anemia hemolítica por anticuerpos calientes: Es una reacción mediada principalmente por anticuerpos tipo IgG (IgG1-IgG3) que reconocen antígenos expresados sobre la membrana del eritrocito, específicamente aquellos relacionados con el sistema de clasificación Rhesus. Estos anticuerpos reconocen los antígenos a temperatura corporal, (37°C aproximadamente), activando la vía clásica del complemento hasta la fase de amplificación, donde fracciones C3b se unen a la membrana del eritrocito y son reconocidas por el receptor CR1 que lleva todo el complejo antígeno - anticuerpo al hígado y al bazo en donde son fagocitados. Por lo anterior, se considera que la hemólisis es extravascular. Esta reacción está puede ser secundaria al lupus o a algunas infecciones virales.<sup>3,9</sup>
- Anemia hemolítica por anticuerpos fríos: Es un tipo de Anemia mediada por anticuerpos tipo IgM que reconocen los antígenos del eritrocito cuando baja la temperatura corporal (entre 0- 32°C), sobre todo en las zonas distales como las puntas de los dedos, la nariz o las orejas, donde no se regula adecuadamente cuando el individuo se expone a temperaturas bajas del ambiente que lo rodea. Al reconocer el antígeno, la IgM activa la cascada del complemento, por la vía clásica, induciendo la formación del complejo MAC sobre el eritrocito. En este caso, la hemólisis es intravascular. Ocurre más frecuentemente en personas de edad avanzada y puede ser secundaria a infecciones virales por virus de la familia herpes como el virus del Epstein Barr.<sup>7,8,10</sup>
- Anemia hemolítica por anticuerpos bifásicos: Es un tipo de anemia hemolítica autoinmune más frecuente en niños. Es mediada por IgM, el anticuerpo se une al antígeno a bajas temperaturas pero la activación de los mecanismos efectores ocurre con el calor lo que conduce a la hemólisis, en otras palabras se aglutinan a temperaturas inferiores a 37°C y se hemolisan a 37°C; estos anticuerpos son denominados Donath-Landsteiner o anticuerpo contra el antígeno P, su etiología puede ser idiopática o secundaria a una enfermedad autoinmune como el lupus eritematoso sistémico, infecciones virales o patologías como los linfomas.<sup>11</sup>

#### *Anemia hemolítica inducida por fármacos:*

Existen dos mecanismos en las anemias hemolíticas inducidas por fármacos según su comportamiento:

- Fármaco tipo Hapteno: Ciertos antibióticos (penicilina, cefalosporinas, estreptomocina, ampicilina, meticilina), se comportan como hapteno y al combinarse con proteínas de membrana del eritrocito forman un complejo que se comporta como un antígeno, el cual va inducir la producción de anticuerpos dirigidos frente al hapteno, frente a las proteínas del eritrocito y frente al complejo como tal, desencadenando la lisis de la célula mediada por complemento.
- Fármaco tipo Antígeno: En este mecanismo el fármaco se comporta como un antígeno (ejemplo: insulina) y produce anticuerpos dirigidos al fármaco generando complejos inmunes los cuales se unen a la membrana del eritrocito, esta unión induce lisis mediada por la vía clásica del complemento generando una hemólisis intravascular.

Cabe resaltar que las manifestaciones clínicas de las anemias hemolíticas inducidas por fármacos disminuyen una vez se suspende el tratamiento.<sup>1,9</sup>

#### *Anemia hemolítica inducida por isoimmunización y aloimmunización:*

- Anemia hemolítica inducida por isoimmunización: la eritroblastosis fetal es una enfermedad en la cual los anticuerpos maternos reaccionan contra los eritrocitos del feto acortando la vida media de los mismos. Ocurre cuando una madre Rh(-) queda en embarazo de un niño Rh(+). El proceso de inmunización de la madre ocurre en el primer embarazo cuando la madre se expone por primera vez a los antígenos determinantes del sistema Rhesus. Esta exposición ocurre durante el nacimiento cuando se corta el cordón umbilical y hay intercambio de sangre entre la madre y el neonato. En ese momento la madre genera anticuerpos tipo IgG contra estos antígenos. En caso de que la madre quede en embarazo nuevamente y el feto sea Rh(+) los anticuerpos IgG que se produjeron previamente atraviesan la placenta, y reconocerán los antígenos en los eritrocitos fetales generando hemólisis por activación del complemento. Esto induce anemia en el feto, aumento de células inmaduras en circulación (eritroblastos) y otras manifestaciones relacionadas con la fisiopatología de la enfermedad como son la ictericia, hepatomegalia o esplenomegalia, hidropesía y edema.<sup>12</sup>
- Anemia hemolítica inducida por aloimmunizaciones: son causadas por trasplante de tejidos de un individuo a otro; Dentro de estas se encuentran: reacción aguda a la transfusión, mediada por anticuerpos de tipo IgM cuando trasplantan

glóbulos rojos de un grupo sanguíneo del donante diferente al del receptor y la reacción tardía a la transfusión, la cual se presenta en personas que previamente han sido transfundidas las cuales se sensibilizan frente a antígenos del eritrocito poco inmunogénicos. Es mediado por principalmente por anticuerpos tipo IgG.<sup>1,7,8</sup>

Existen pruebas de laboratorio que permiten confirmar el diagnóstico en anemias hemolíticas mediadas por anticuerpos como son las pruebas COOMBS directo e indirecto, ambas pruebas tienen como objetivo detectar anticuerpos en suero que puedan reaccionar contra los antígenos de los eritrocitos. La prueba de Coombs directo detecta anticuerpos unidos a la membrana de los glóbulos rojos y la prueba de Coombs indirecto detecta anticuerpos libres que pueden reaccionar in vitro con glóbulos rojos que tienen antígenos específicos.<sup>8</sup>

### **Miastenia Gravis**

Enfermedad neuromuscular autoinmune caracterizada por grados variables de debilidad de los músculos esqueléticos en especial los proximales que cumplen funciones voluntarias, como son aquellos que controlan el movimiento de los ojos y los párpados, la expresión facial, la deglución, la respiración, los movimientos del cuello y de las extremidades. En la enfermedad hay un defecto en la transmisión del impulso nervioso al músculo ya que se generan anticuerpos que actúan en la unión neuromuscular interrumpiendo la acción de la acetilcolina. Estos anticuerpos denominados ACRA pueden ser Bloqueantes, (aquellos que bloquean el receptor de Acetilcolina), Moduladores, (los que bloquean la Acetilcolina) y De Ligadura, (los que impiden la unión de la acetilcolina con el receptor).<sup>1-3,7</sup>

### **Pénfigo ampolloso**

Es una manifestación de hipersensibilidad tipo II en la que se generan anticuerpos dirigidos contra componentes de la membrana basal. La mayoría de estos anticuerpos son tipo IgG y se unen principalmente a 2 proteínas hemidesmosómicas, los antígenos BP180 (también denominado colágeno XVII) y BP230. El mecanismo de enfermedad es la activación de proteasas mediadas por anticuerpos que generan la ruptura de adhesiones intercelulares lo cual conlleva a la formación de ampollas y úlceras (erosiones) en la piel.<sup>7,8</sup>

### **Púrpura trombocitopénica autoinmune**

Es una enfermedad que se caracteriza por la existencia de anticuerpos tipo IgM e IgG que reconocen proteínas de la superficie plaquetaria como son GP IIb/IIIa, Ib/IX, Ia-IIa, IV y V. Estas proteínas están implicadas en la adhesión y agregación plaquetaria, por lo tanto, al ser reconocidas por el anticuerpo, se impide

esta función. Los anticuerpos tipo IgG opsonizan las plaquetas favoreciendo su fagocitosis en el hígado y el bazo, lo cual se relaciona con manifestaciones como esplenomegalia, además de sangrado espontáneo y hematomas frecuentes.<sup>3,8</sup>

### **Síndrome de Goodpasture**

Este síndrome riñón-pulmón, descrito por primera vez en 1919 por Ernest Goodpasture, se caracteriza por generar manifestaciones como hemorragia pulmonar y glomerulonefritis causadas por anticuerpos frente al dominio no colágeno de la cadena alfa-3 de colágeno tipo IV, que es el principal tipo de colágeno de la membrana basal del glomérulo y del pulmón. La unión de los auto-anticuerpos activa la vía clásica del complemento generando manifestaciones inflamatorias que conducen a la lesión tisular generando alteración de toda la membrana basal. Los síntomas típicos son tos, disnea, hemoptisis y fatiga. Esta enfermedad tiene una muy baja incidencia, la cual es de aproximadamente 0,1 caso por un millón y se presenta más frecuentemente en hombres con edades entre 18 y 35 años.<sup>13</sup>

### **Pénfigo Vulgar**

El término Pénfigo significa ampolla y es causado por la formación de anticuerpos frente a moléculas de superficie de los queratinocitos lo que genera ampollas y acantolisis. Se han descrito varios tipos de pénfigo siendo el vulgar, la forma más común, en la cual se generan anticuerpos tipo IgG principalmente subclase 4 frente a la región amino terminal de las desmogleínas (Dsg) situadas en desmosomas de la superficie celular de los queratinocitos, sobre todo Dsg1 y Dsg3, además se ha observado que el colágeno XVII/BP180, la desmoplaquina I y II, la desmocolina y la placoglobina actúan también como antígenos que favorecen la reacción. Cuando el anticuerpo reconoce estos autoantígenos, se disminuye la función adhesiva de las desmogleína y se generan cambios en la concentración de Calcio intracelular y de fosfocinasa C además de estimular la síntesis de la proteinquinasa 58 y las proteasas lo que conlleva al desensamble de los desmosomas y la formación de ampollas.<sup>14</sup>

### **Enfermedad de Graves**

En esta enfermedad, más frecuente en mujeres que en hombres, se generan anticuerpos frente al receptor de tirotrópina lo que genera una hiperactivación del mismo estimulando la secreción de hormonas tiroideas y el crecimiento de la glándula tiroidea lo cual se relaciona con hipertiroidismo, bocio difuso, oftalmopatía y dermatopatía referida como mixedema localizado.<sup>15</sup>

### **HIPERSENSIBILIDAD TIPO III**

En las reacciones de hipersensibilidad de tipo III se generan an-

## Hipersensibilidades

anticuerpos tipo IgM o IgG frente a antígenos solubles formando complejos inmunes que no pueden eliminarse adecuadamente y por lo tanto tienden a depositarse causando una respuesta inflamatoria que altera la morfo funcionalidad del tejido donde el depósito tienen lugar.<sup>7</sup>

Los antígenos que desencadenan la hipersensibilidad pueden ser exógenos como fármacos o microorganismos (bacterias, virus, parásitos y hongos), o endógenos como antígenos nucleares, proteínas modificadas y/o antígenos tumorales.<sup>2,3</sup>

En esta respuesta de hipersensibilidad fallan los mecanismos que se encargan de eliminar los inmunocomplejos, como son la activación de la vía clásica del complemento y el reconocimiento de la fracción C3b por el CR1 expresado en eritrocitos, dentro de los que se encuentran:<sup>3</sup>

- Fallas en los genes que codifican para el receptor CR1.
- Deficiencia o fallas en los genes que codifican para C2 o C4.
- Deficiencia o fallas en los genes que codifican para otros componentes de la vía clásica.

Además, existen algunos factores que predisponen y favorecen al depósito de los inmunocomplejos como son:<sup>1,3,7</sup>

- La producción constante de los mismos, lo que genera consumo de las proteínas del complemento,
- La formación de complejos inmunes pequeños que tienden a depositarse ya que los grandes se eliminan fácilmente pues el CR1 es un receptor que en su parte activa tiene más afinidad por moléculas grandes.
- La hipertensión arterial que genera un flujo turbulento de sangre.
- Las variaciones anatómicas de los vasos de pequeño calibre que inducen a atrapamiento físico de los complejos inmunes.

Cuando los complejos antígeno-anticuerpo se depositan activan la vía clásica del complemento generando fracciones C3a y C5a que atraen células fagocíticas como neutrófilos y monocitos-macrófagos que liberan citocinas proinflamatorias como IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 generando un ambiente inflamatorio que favorece la migración de más células, así mismo estos fagocitos al no poder fagocitar los complejos depositados debido a su tamaño, liberan al medio extracelular especies reactivas del oxígeno y nitrógeno, sustancias nocivas para los tejidos que están relacionadas con los cambios anatómicos patológicos de los mismos, mecanismo conocido como fagocitosis frustrada. Por otro lado, las anafilotoxinas

inducen degranulación de los mastocitos que secretan Histamina y mediadores inflamatorios dentro de los que está el PAF (Factor Activador de Plaquetas) que atrae las plaquetas generando la formación de microtrombos.<sup>2,7,8</sup>

Este depósito de inmunocomplejos puede ocurrir en los vasos de pequeño calibre generando vasculitis, en el glomérulo generando glomerulonefritis, en articulaciones generando artritis y en uniones dermo epidermicas.

Las hipersensibilidades de tipo III pueden ser locales o sistémicas.

### Local

Es una respuesta in situ generalmente inducida:

- **Reacción de Arthus:** Es una prueba antigénica usada en animales de experimentación para detectar la presencia de anticuerpos preformados frente a un antígeno en particular, si el animal está sensibilizado se generan complejos inmunes que se depositan generando vasculitis y una reacción inflamatoria local que se manifiesta con edema, ulceración y a veces zonas hemorrágicas. Se ha demostrado que no es conveniente usar esta prueba en humanos ya que por sí sola tiene la capacidad de sensibilizar al individuo.<sup>1</sup>

### Sistémicas

Producen respuesta inflamatoria que comprometen varios sistemas:

- **Enfermedad del suero:** Ocurre cuando se administran sueros a un individuo para favorecer la inmunización pasiva frente a un antígeno al que el individuo ha sido expuesto. Esta fue una práctica común antes del surgimiento de ciertas vacunas y de los antibióticos y todavía se utiliza frente a antígenos como por ejemplo el Virus Rabia o los venenos de víboras o alacranes. La mayoría de estos sueros son de origen equino o de especies diferentes a la humana, por lo tanto, el sistema inmune del individuo que ha sido inmunizado reacciona generando anticuerpos específicos frente a la porción Fc de los anticuerpos del suero y genera la formación de complejos inmunes que se depositan en vasos de pequeño calibre, glomérulo y articulaciones, lo que genera en el individuo síntomas como fiebre, malestar general, dolor articular, petequias y hematomas en piel, proteinuria y hematuria en algunos casos. Estos síntomas pueden durar aproximadamente por 2 semanas.<sup>1,3,7</sup>
- **Lupus eritematoso sistémico:** Esta es una enfermedad autoinmune en la cual se generan clones autorreactivos frente a los antígenos nucleares debido a fallas en la Tolerancia Central.

Existe una predisposición genética para que se manifieste la enfermedad, pues se han descrito polimorfismos en genes del HLA o fallas en la síntesis y expresión de genes que codifican para factores del Complemento como C4, C2 o el receptor CR1. La generación de clones autorreactivos conlleva a la secreción de autoanticuerpos que tienden a acumularse ya sea porque se generan en gran cantidad y los mecanismos para eliminarlos son insuficientes o porque la falla en los genes relacionados con estos mecanismos inducen un agotamiento rápido de los mismos. Al acumularse estos complejos inmunes, se depositan en vasos de pequeño calibre, articulaciones y glomérulo generando las manifestaciones típicas de la hipersensibilidad tipo III.<sup>2,8</sup>

#### **HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV**

Este tipo de hipersensibilidad es mediada por células T efectoras y no por anticuerpos. Es clasificada como hipersensibilidad de respuesta retardada ya que es necesario presentar los antígenos a las células T por parte de las APC para su activación, induciendo respuestas efectoras en el paciente sensibilizado en un tiempo mínimo de 48 a 72 horas.<sup>1,2</sup>

Las células que actúan en esta hipersensibilidad son Linfocitos TCD4+, específicamente perfiles Th1 y Th17 que secretan citocinas que reclutan y activan leucocitos, promoviendo la inflamación y linfocitos TCD8+, células citotóxicas que también contribuyen a el daño tisular.<sup>7</sup> En el primer encuentro con el antígeno, se genera una fase de sensibilización, donde el antígeno es procesado y presentado a LTCD8+ o a los LTCD4+ induciendo la diferenciación hacia el perfil Th1 o Th17, que ejercen su función efectora 7 a 14 días después, generando además células de memoria.<sup>2</sup>

En posteriores encuentros con el antígeno, se genera la fase efectora que esta principalmente mediada por linfocitos T de memoria específicos contra el antígeno sensibilizado, este proceso puede tardar 24 horas para que la reacción sea evidente y las máximas manifestaciones se dan entre 48 a 72. La inflamación generada en este caso se caracteriza por una gran infiltración de células mononucleares, con predominio de induración sobre el edema.<sup>2,3</sup>

Las reacciones de Hipersensibilidad tipo IV son la dermatitis por contacto, la respuesta granulomatosa, la lesión tisular en respuestas autoinmunes y el rechazo al trasplante.

La prueba de Tuberculina se ha clasificado dentro de esta hipersensibilidad pero no debe ser considerada como una reacción sino como una manifestación de esta hipersensibilidad. Esto es porque la prueba de Tuberculina es una reacción local que genera una respuesta inflamatoria inducida por el antígeno.<sup>3,7</sup>

#### **Dermatitis por contacto**

En esta reacción se presenta un eccema con características ampollas en una región localizada generalmente en el sitio de contacto con el antígeno, que se manifiesta de 48 a 72 horas después del contacto.

Comúnmente, las dermatitis por contacto se dan en respuesta a haptenos que se unen a las proteínas de la piel formando un compuesto antigénico que es reconocido por APC que activan LTCD4+, perfiles Th1 y LTCD8+. En la fase de sensibilización no se generará una respuesta fuerte pero en la fase efectora, la manifestación se presenta entre 2 o 3 días después del contacto con el Hapteno, inducida por las células de memoria. Las células Th1 activadas secretan citocinas que atraen células proinflamatorias que se acumulan en la epidermis junto con el edema generando una manifestación ampollas y eritematosa muy dolorosa y pruriginosa.<sup>2,8</sup> Los Haptenos más relacionados con este tipo de hipersensibilidad son el Latex, elementos como el Niquel, Cobalto y Cromo, el cuero y los venenos de plantas como la Hiedra venenosa o la Ortiga.

#### **Granuloma**

El granuloma es una estructura que se forma en respuesta a antígenos como cuerpos extraños o bacterias que no pueden ser digeridos por células fagocíticas. Los macrófagos residentes son los primeros en reconocer este tipo de antígenos, su intento fallido por fagocitar le induce un cambio en su fenotipo aumentando el tamaño de organelas como el retículo endoplasmático para lograr una mayor síntesis de enzimas, por esta razón, la célula alarga su citoplasma adquiriendo una morfología similar a la de las células epiteliales denominándose célula epiteliode. Esta célula diferenciada se ve impedida también para fagocitar y destruir el antígeno, por lo tanto, algunas células se fusionan con otras formando células gigantes multinucleadas, estas últimas, al contar con muchos núcleos, son más eficientes en la síntesis y secreción de mediadores químicos que continúan resultando ineficientes, dadas las características propias del antígeno.

Otras células como las dendríticas se encargan de presentar el antígeno y activar los Linfocitos T induciendo principalmente la diferenciación hacia perfiles Th1. Este perfil activado secreta citocinas como TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  que permiten mantener la viabilidad y activación de los macrófagos, células epitelioides y células gigantes que se encuentran alrededor del antígeno. Las células Th1 se ubican en la zona más periférica del granuloma, junto a los LB y algunos LTCD8+ que pueden también haber sido activados. El perfil Th1 secreta también citocinas como EGF (Factor de crecimiento Epidermoide) que atraen fibroblastos, los cuales se ubican en la zona MAS periférica de la entidad histológica, encapsulándola y logrando aislar el agente nocivo del resto del tejido. Los granulomas que se forman en respuesta frente a antígenos que no pueden ser digeridos como las Micobacterias presentan



una zona central de Necrosis Caseosa, lo que lo diferencia de los granulomas generados por cuerpos extraños.<sup>1-3,7</sup>

Algunas patologías que se caracterizan por la formación de granulomas son:

### **Tuberculosis:**

La tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas causada por una bacteria denominada *Mycobacterium tuberculosis*, un bacilo ácido alcohol resistente que tiene como célula blanco el macrófago pues cuenta con factores de virulencia que impiden la fusión del fagosoma con el lisosoma y la síntesis de especies reactivas del oxígeno, lo que favorece el escape de la bacteria al citoplasma dificultando el mecanismo de fagocitosis induciendo la formación de granulomas por el mecanismo descrito anteriormente, esto con el fin de contener y encapsular la bacteria para evitar su diseminación por el tejido. La vía de transmisión es por inhalación de aerosoles, inoculación directa e ingestión. Cuando la bacteria llega al pulmón, puede inducir la formación de granulomas que la contienen y aíslan, en algunos casos sin generar sintomatología evidente para el paciente, pero cuando se presenta una exposición con un inóculo grande, se forman una gran cantidad de granulomas que ocupan gran parte del parénquima, lo que lleva al compromiso de la función respiratoria, presentándose síntomas como: tos, dificultad respiratoria, dolor en el pecho, expectoración con sangre, fiebre, entre otras.<sup>3,7</sup>

### **Lepra:**

Es causada por *Mycobacterium leprae*, un agente patógeno intracelular que puede sobrevivir dentro de los fagosomas de macrófagos. Induce la formación del granuloma que ayuda a que sea un poco más contenida la enfermedad. Cuando la respuesta induce al perfil Th1 se dan unas formas más benignas de lepra (tuberculoide), mientras que cuando se dan respuestas de tipo Th2 la cual es antiinflamatoria y no hay estimulación de macrófagos no se da la formación del granuloma y esto hace que sea una manifestación más severa (lepromatosa).<sup>1-3</sup>

- Lepra tuberculoide: Hace una respuesta principalmente Th1, donde se da toda la activación de macrófagos que permiten contener el bacilo. El bacilo tiene tropismo por SNC afectando nervios periféricos, afecta también la parte superior y profunda de cartílagos y huesos alterando los lóbulos de las orejas, nariz y codos, y por su compromiso con los nervios periféricos disminuye la sensibilidad generando un proceso de daño en estos tejidos.
- Lepra lepromatosa: Manifestación en la cual se induce principalmente el perfil Th2, por lo tanto, no se da lugar a la formación del granuloma. Es una respuesta no protectora. La enfermedad avanza mucho más rápido generando mayor destrucción del tejido conformando el fenotipo de “facies

leonina” en la cual se compromete el cartílago nasal, algunos rebordes alveolares, los cartílagos de las orejas y genera consecuencias más complejas de manejar a largo plazo.

### **Daño Tisular inducido por células:**

El daño tisular ocurre en algunas enfermedades autoinmunes que hacen parte de la hipersensibilidad tipo IV como son la Psoriasis, la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal y la Diabetes Mellitus Tipo I. En este tipo de manifestación, las células T autorreactivas reaccionan frente a antígenos propios induciendo una respuesta inflamatoria crónica que induce un daño en el tejido alterando la función.<sup>2</sup>

Como ejemplo podemos mencionar los mecanismos que ocurren en una de las patologías que pertenecen a esta categoría como es la Diabetes mellitus tipo 1. Esta patología está caracterizada por síntomas como hiperglicemia, poliuria, polifagia, polidipsia y visión borrosa, que se diagnostica usualmente en edades tempranas entre los 11-12 años, pues corresponde al periodo requerido para que haya un porcentaje alto de destrucción de las células beta pancreáticas y se desencadenen las manifestaciones clínicas relacionadas. Existe una predisposición genética para desarrollar la enfermedad en la que están implicados ciertos polimorfismos de los genes de HLA, específicamente HLA- DR3-DR4, los cuales están relacionados con Linfocitos T auto reactivos frente a antígenos expresados en las células Beta pancreáticas. Las células TCD4+, perfil Th1, y LTCD8+ activadas, reaccionan generando activación de una respuesta inmune dirigida por citocinas y la lisis y destrucción de la célula del islote lo que genera que la producción de insulina se vea afectada, permitiendo que los niveles de glucosa en sangre suban ya que sin la presencia de insulina la entrada de glucosa a la célula no es efectiva.<sup>1,7</sup>

### **Rechazo crónico al Trasplante:**

Este mecanismo ocurre más frecuentemente en injertos muy vascularizados como el de riñón y corazón. Aparece de forma insidiosa después de meses o años del trasplante y se debe a una vasculopatía inducida por la activación de los Linfocitos T autorreactivos que secretan citocinas induciendo una respuesta inflamatoria que estimula la proliferación de células endoteliales vasculares y células del músculo liso afectando la luz del vaso y el aporte sanguíneo al injerto, lo que con el paso del tiempo, da lugar a una sustitución del parénquima por tejido fibroso no funcional. Este tipo de rechazo conduce a una insuficiencia cardíaca congestiva o arritmia en los injertos de corazón o a la pérdida de función glomerular e insuficiencia renal en el injerto de riñón (1).

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 antígenos responsables sobre la piel del paciente empleando apósitos y manteniendo el contacto durante 48 horas, luego se retiran los

antígenos 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 eczematosa en el lugar de la prueba consistente en un eritema con cierta induración y en ocasiones formación de vesículas.<sup>2</sup>

El prototipo de esta prueba es la 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, estos antígenos son procesados por las células locales presentadoras de antígenos, a su vez estas activan las células efectoras Th1 para liberar citoquinas proinflamatorias que actúan sobre el endotelio vascular que al cabo de 48 horas inicia la lesión dérmica visible (induración), este es el momento para realizar la medición teniendo en cuenta solamente la pápula y no el eritema. En esta prueba se determina si el individuo ha estado expuesto o sensibilizado frente a los antígenos de *Micobacterium tuberculosis*.<sup>1</sup>

## CONCLUSIONES

El sistema inmune responde a antígenos nocivos intentando defender el organismo de futuras lesiones. En ocasiones esta respuesta puede darse frente a antígenos exógenos, antígenos ambientales inocuos o propios desencadenando una reacción exagerada denominada hipersensibilidad, en la cual se da una respuesta inflamatoria que genera daño en los tejidos en que tiene lugar. Las hipersensibilidades según la clasificación de Coombs y Gell se dividen en cuatro tipos (I, II, III, IV), se diferencian por los mediadores que la inducen, sean anticuerpos o células, el tipo o naturaleza del antígeno que la estimula y los mecanismos efectores. Es importante tener en cuenta que existe una condición para que estas reacciones exageradas se den dentro del organismo y es la predisposición genética del individuo.

De igual forma, los profesionales de la salud puedan conocer a fondo e identificar cada una de las hipersensibilidades y los mecanismos inmunológicos y fisiopatológicos para lograr un abordaje integral y completo del paciente y poder orientar un adecuado plan de tratamiento.

## AGRADECIMIENTOS

Esta nota de clase es el resultado del desarrollo de una Wiki mediante trabajo colaborativo, por parte de los estudiantes de cuarto semestre de medicina (período 2018-2) de la Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia), durante el curso de la asignatura Infecciones e Inmunidad.

## REFERENCIAS

1. Cuesta M. Medicamentos genéricos: Una visión global. *Sist Nac Salud España*. 2010; 34(2):35-40.
2. The Food and Drug Administration (FDA). Bioavailability and Bioequivalence Studies submitted in NDAs or INDs - General considerations (Draft). *Food Drug Adm Guid Ind*. 2014; 1-26.
3. Finch R. Generic antibiotics, antibiotic resistance, and drug licensing. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10(11):754. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70246-2
4. Foundation A to medicine. Antimicrobial Resistance Benchmark 2018. Access to Med Found. 2018.
5. Ministerio de Salud y Protección Social. República de Colombia. Resolución 1124 de 2016. Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones. *Inst Nac Vigil Medicam y Aliment - INVIMA*. 2016:1-62.
6. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud, Ministerio de Salud. ABECÉ De la guía de biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE). 2015.
7. Venkatesh M, Bairavi VG, Sasikumar KC. Generic antibiotic industries: Challenges and implied strategies with regulatory perspectives. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011; 3(1):101-8. DOI: 10.4103/0975-7406.76481
8. Rodríguez CA, Agudelo M, Zuluaga AF, Vesga O. *In vitro* and *in vivo* comparison of the anti-staphylococcal efficacy of generic products and the innovator of oxacillin. *BMC Infect Dis*. 2010; 10. DOI: 10.1186/1471-2334-10-153
9. Rodríguez CA, Agudelo M, Zuluaga AF, Vesga O. Generic vancomycin enriches resistant subpopulations of *Staphylococcus aureus* after exposure in a neutropenic mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(1):243-7. DOI: 10.1128/AAC.05129-11
10. Araya I, Fasce G, Núñez E *et al.* A Non-inferiority Pilot Study Comparing the Clinical Efficacy and Safety of Generic Wide-spectrum Antibiotic Use in Septic Oncology Patients. *Drug Res (Stuttg)*. 2015; 65(12):635-9. DOI: 10.1055/s-0034-1396884
11. Rodríguez CA, Agudelo M, Aguilar YA, Zuluaga AF, Vesga O. Impact on bacterial resistance of therapeutically nonequivalent generics: The case of piperacillin-tazobactam. *PLoS One*. 2016; 11(5):1-25. DOI: 10.1371/journal.pone.0155806
12. Rodríguez CA, Agudelo M, Zuluaga AF, Vesga O. *In vivo* pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam: Implications for antimicrobial efficacy and resistance suppression with innovator and generic products. *Int J Antimicrob Agents*. 2017; 49(2):189-97. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.10.011
13. Tattevin P, Crémieux AC, Rabaud C, Gauzit R. Efficacy and quality of antibacterial generic products approved for human use: A systematic review. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(4):458-69. DOI: 10.1093/cid/cit769
14. Jones RN, Fritsche TR, Moet GJ. *In vitro* potency evaluations of various piperacillin/tazobactam generic products compared with the contemporary branded (Zosyn®, Wyeth) formulation. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008; 61(1):76-9. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2007.12.010

15. Fielding M. OFSTED, inspection and the betrayal of democracy. *J Philos Educ.* 2001;35(4):695-709. doi:10.1128/AAC.00350-13
16. Bagcchi S. Medical negligence and substandard drugs caused deaths in Indian sterilisation programme, report finds. *BMJ.* 2015; 351:h4813. DOI: 10.1136/bmj.h4813
17. Pathak P, Dawane J. *In vitro* comparison of generic and branded preparations of amoxicillin with potassium clavulanate. *J Clin Diagnostic Res.* 2016; 10(9):FC07-FC09. DOI: 10.7860/JCDR/2016/20009.8466
18. Leach AJ, Morris PS, Mathews JD *et al.* Compared to placebo, long-term antibiotics resolve otitis media with effusion (OME) and prevent acute otitis media with perforation (AOMwiP) in a high-risk population: A randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2008; 8:1-9. DOI: 10.1186/1471-2431-8-23
19. Del Tacca M, Pasqualetti G, Di Paolo A *et al.* Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations. A post-marketing clinical study on healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 68(1):34-42. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03399.x
20. Zuluaga AF, Rodriguez CA, Agudelo M, Vesga O. Pharmacodynamics of nine generic products of amikacin compared with the innovator in the neutropenic mouse thigh infection model. *BMC Res Notes.* 2015; 8(1). DOI: 10.1186/s13104-015-1507-z