



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

11227  
65  
rej.

FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, SSA  
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

"MANEJO CON FACTOR DE TRANSFERENCIA DEL  
PACIENTE DIABETICO INFECTADO.  
ESTUDIO A DOBLE CIEGO"

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN:  
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T A :  
DR. MIGUEL ANGEL RIVERA SALINAS

*U. B.*  
*[Signature]*  
JEFE DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA:  
DR. JORGE LOZANO FLORES

ASESORES DE TESIS:  
DR. LUIS PADIERNA OLIVOS  
DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA



MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1991



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## TABLA DE CONTENIDO

### RESUMEN

I. INTRODUCCION	
A. Antecedentes	
Generalidades	2
Factor de Transferencia	6
Diabetes Mellitus e Infección. Aspectos Inmunológicos	10
B. Planteamiento del Problema	13
C. Justificación	14
D. Hipótesis	15
E. Objetivos	16
II. MATERIAL Y METODOS	17
III. RESULTADOS	24
IV. DISCUSION	38
V. CONCLUSIONES	42
VI. BIBLIOGRAFIA	43

## RESUMEN

Las infecciones en pacientes diabéticos son generalmente reconocidas por su alta frecuencia y mortalidad. Diversos estudios han analizado los mecanismos que predisponen a los pacientes diabéticos a sufrir infecciones. Se han demostrado disminución en los valores de linfocitos periféricos totales, linfocitos T medidos por rosetas y linfocitos T cooperadores, así como disminución de la quimiotaxis y fagocitosis. Sin embargo, las concentraciones de inmunoglobulinas circulantes y los niveles de complemento suelen ser normales.

En 1954, H. Sherwood Lawrence y colaboradores descubrieron que extractos de leucocitos eran capaces de transferir inmunidad celular de un individuo a otro con especificidad antigénica.

Con base a lo anterior, se realizó un estudio a doble ciego con 25 pacientes diabéticos infectados (14 recibieron Factor de Transferencia y 11 placebo) lo anterior, con la finalidad de evaluar su estado inmunológico y la respuesta tanto clínica como inmunológica con la aplicación del mismo. En los pacientes que recibieron placebo, en general, la enfermedad siguió su curso, mientras que los pacientes tratados con Factor de Transferencia mejoraron en sus parámetros inmunológicos (evaluados por la elevación de los niveles de linfocitos periféricos, linfocitos T totales y linfocitos T cooperadores, así como por la conversión de negativa a positiva de la respuesta cutánea de hipersensibilidad tardía), y clínicos (valorados por la disminución en la curva febril, corrección de la taquicardia y taquipnea) y por la boratorio por negativización de los cultivos.

Por los datos señalados, se concluye que el Factor de Transferencia puede ser un método inmunoterapéutico eficaz en los pacientes diabéticos infectados.

## I. INTRODUCCION

Desde 1954, Lawrence y colaboradores realizaron estudios inmunológicos a fin de encontrar factores que protegieran y que confirieran inmunidad a pacientes con padecimientos infecciosos. En base a sus experimentos, demostraron que extractos de leucocitos eran capaces de transferir inmunidad celular de un individuo sensibilizado a otro no sensibilizado, éste producto dializable fué llamado Factor de Transferencia. Posteriormente se encontró que éste tenía acciones específicas y no específicas dentro de las que se han mencionado un efecto restaurador de los mecanismos reguladores de la actividad de los linfocitos T y sus subpoblaciones.

Con base a estos conocimientos y dado que se han encontrado alteraciones inmunológicas celulares (disminución de los valores de linfocitos periféricos totales, linfocitos T medidos por rosetas y linfocitos T cooperadores), se decidió investigar el beneficio del factor de transferencia en estos pacientes dada su alta mortalidad que presentan, y verificar si en realidad se obtienen efectos benéficos en su respuesta inmune celular que mejoren su respuesta clínica, así mismo, identificar, un método inmunoterapéutico eficaz que mejore el pronóstico y mortalidad del paciente diabético infectado.

## A. ANTECEDENTES

Los organismos multicelulares, a través de millones de años de --evolución, han desarrollado numerosos mecanismos que permiten detec--tar y eliminar microorganismos y células aberrantes incluyendo neoplá--sicas. Estos mecanismos de protección ejercen sus funciones por medio de los mecanismos llamados no específicos y específicos. Los primeros son esenciales para la sobrevivencia y una falla en ellos traerá como consecuencia la muerte temprana del sujeto. Los mecanismos especifi--cos son también muy importantes, evolutivamente son más recientes y -su papel fundamental es el de facilitar, reforzar y amplificar los fe--nómenos de la inmunidad no específica. (1)

Los mecanismos no específicos involucran fundamentalmente barre--ras mecánicas y químicas como la piel y sus secreciones, así como el fenómeno inflamatorio con la producción de sustancias bacteriostáti--cas, bactericidas y la fagocitosis. Los mecanismos específicos involu--cran a la llamada inmunidad humoral cuyos efectores son los anticuer--pos y el complemento y la inmunidad mediada por células en la que par--ticipan fundamentalmente los linfocitos y la serie monocito-macrófago.

Los anticuerpos solo son capaces de neutralizar toxinas, enzimas y ciertos virus. Los anticuerpos y el complemento hacen mucho más ---efectivo el fenómeno inflamatorio que culmina con la opsonización de microorganismos y su más fácil fagocitosis. (1)

El significado del término "inmunidad" como se usa hoy día deriva de su empleo anterior que se refería a la exención del servicio mili--tar o de pagar impuestos. Por largo tiempo se ha reconocido que los -

individuos que se recuperaban de enfermedades infecciosas como la viruela o la peste estaban exentos de ataques ulteriores y esos sujetos inmunes eran utilizados con frecuencia en una epidemia para cuidar a los que sufrían de la enfermedad activa. La inmunización contra la viruela, por el proceso de variolación utilizando material de casos leves de viruela (variola), se practicaba en China, según documentos que se han encontrado, desde 590 D.C. más o menos y también en la India en los primeros tiempos. (1)

Desde el descubrimiento de sustancias antibacterianas o factores en la sangre de los animales inmunizados contra los microorganismos del tétanos y la difteria, por Von Behring y Kitasato en el Instituto de Koch en Berlín en 1890, las posibilidades de transferir inmunidad de un individuo a otro se hicieron factibles al utilizar suero hipérmico de caballo. (2) Estos tratamientos aunque importantes, tuvieron la limitación de la corta duración de la inmunidad transferida y de la sensibilización de los humanos a las proteínas séricas del caballo. No obstante, el uso de antisueros preparados en animales continúa su curso y en la actualidad aún se emplean cuando no se dispone de globulinas de origen humano específicas contra diversas toxinas y venenos.

La transferencia de la respuesta inmune celular se logró hasta -- los años cuarentas por Landsteiner y Chase y fue sólo con células linfoideas vivas y fisiológicamente intactas. (3)

Este tipo de transferencia sería de poca utilidad en el humano, ya que la inyección de células alogénicas en un individuo inmunocompetente resultaría en que su sistema inmune destruiría rápidamente a -

esas células, por lo que la inmunidad sería de muy corta duración y - lo que es más, a un individuo severamente inmunocomprometido, puede - llevarlo a la muerte por una reacción de injerto contra huésped.

La situación hasta la década de los cincuenta era poco alentadora, ya que por una parte la transferencia de la inmunidad humoral era sólo útil en unos cuantos padecimientos y tenía serios inconvenientes y la transferencia de la inmunidad celular tenía una seria barrera -- alogénica. (3)

Existen diversos tipos de inmunoterapia y así pueden darse diferentes clasificaciones. Por ejemplo, la inmunoterapia puede ser activa o pasiva dependiendo de que el sujeto se le 'induzcan' los mecanismos de defensa, o se le 'proporcionen' ya elaborados, respectivamente.

Esta última es cuando la inmunidad va encaminada en contra de un antígeno determinado mientras que en la no específica se trata de aumentar en forma general los mecanismos de defensa. (1)

De acuerdo con la terapia con inmunomoduladores, éstos, pueden dividirse en:

- a) Aquellos que facilitan la respuesta inmune, es decir, los inmunorestauradores.
- b) Agentes que estimulan la respuesta inmune o inmuoestimulantes.
- c) Agentes no citotóxicos que suprimen la respuesta inmune.

Los agentes inmuno-estimulantes, pueden ser divididos en aquellos que son antígeno-específicos (factor de transferencia), y en aquellos que son no específicos en su modo de acción, éstos últimos,

a su vez pueden subdividirse, en aquellos que ejercen su mayor efecto sobre el sistema inmune alterado, como por ejemplo, el Levamisol, Isoprinosin, y agentes que requieren un sistema inmune funcional para su acción, como la aplicación de BCG, Bestatin y Tufsin. (2)

## FACTOR DE TRANSFERENCIA

El Factor de Transferencia fué descubierto en 1954 por H. Sherwood Lawrence al encontrar que extractos dializables de leucocitos eran capaces de transferir inmunidad celular de un individuo a otro.

El producto obtenido, con peso molecular de menos de 10,000 Daltons seguía conservando su capacidad de transferir la inmunidad mediada por células. (4) Esto resultó de gran importancia ya que el producto -- dializado no lleva sustancias de alto peso molecular, tales como antígenos de grupos sanguíneos, proteínas séricas y virus, que podrían tener efectos indeseables en el paciente. (5)

Históricamente, el factor de transferencia fué definido funcionalmente como una entidad bioquímica de extractos dializables de leucocitos, que pueden transferir especificidad antigénica como se demuestra por las pruebas cutáneas. Otros componentes presentes en el Extracto -- Dializable de Leucocitos, como prostaglandinas, nicotinamida, ácido ascórbico, serotonina, histamina, timosina y factor inmobilizante de neutrófilos, pueden tener independencia antigénica con efectos no específicos sobre la inmunidad celular y sobre la respuesta inflamatoria. (5)

Recientemente se ha aplicado el término de Factor de Transferencia a los componentes del Extracto Dializable de Leucocitos -- que median la respuesta de linfocitos T con especificidad antigénica y un peso molecular de aproximadamente 2,000 a 3,500 Daltons, lábil al -- calor pero estable al frío, y con actividad biológica inalterable des--

pués de algunos años de permanecer en almacenamiento a  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $-70^{\circ}\text{C}$ .  
(6)

El Factor de Transferencia se obtiene a partir de los leucocitos de 500 ml de sangre periférica de cada donador. Estos leucocitos se rompen por congelación y descongelación y el producto así obtenido se dializa contra 100 ml de agua bidestilada libre de pirógenos. El material dializable se liofiliza y se conserva en refrigeración hasta su uso. (7)

Cuando este material de donadores sensibilizados es administrado a receptores no sensibilizados, éstos adquieren la habilidad de expresar la respuesta inmune celular del donador; es decir, transfieren la capacidad de tener una respuesta inmune celular contra el antígeno -- (s) al que era sensible el donador, sin transferir la respuesta inmune humoral. (8,9)

Otra característica inmunológica del factor de transferencia es - de que produce la conversión de la respuesta cutánea de hipersensibilidad tardía de negativa a positiva. Los linfocitos de receptores de factor de transferencia responden a antígenos in vitro con la producción de linfocinas y con la capacidad de expresar actividad citotóxica (8,10).

Por otra parte, el factor de transferencia no parece tener efectos secundarios importantes, se han reportado únicamente dolor o eritema en el sitio de la aplicación y discreta y transitoria elevación de la temperatura corporal. No es antigénico por lo que se puede aplicar en repetidas ocasiones sin problemas. (11,12)

PROPIEDADES INMUNOLÓGICAS Y BIOQUÍMICAS DEL FACTOR DE TRANSFERENCIA:

#### A.- Inmunológicas:

- 1.- Causa conversión de la respuesta cutánea de hipersensibilidad tardía de negativa a positiva.
- 2.- Los linfocitos de receptores de factor de transferencia responden a antígenos in vitro con la producción de linfocinas.
- 3.- Los linfocitos de receptores del factor de transferencia pueden responder a antígenos in vitro con proliferación.
- 4.- Los linfocitos de receptores de factor de transferencia pueden expresar actividad citotóxica.
- 5.- Estas propiedades son antígeno-específicas y de acuerdo con la respuesta inmune del donador.

#### B.- Bioquímicas:

- 1.- Dializable con un peso molecular de 2,000 a 3,500 Daltons.
- 2.- Polipéptido
- 3.- Sensible a proteasas.

El mecanismo de acción por el cual el factor de transferencia participa en la respuesta inmune, permanece aún desconocido (14,15); es decir, el proceso por el cual, los linfocitos T reconocen y responden a estímulos antigénicos está aún pobremente estudiado. (16)

La respuesta de la células T requiere de especificidad antigénica por los monocitos y macrófagos o células derivadas de los mismos, en los cuales los antígenos juegan un papel importante. (17)

Una hipótesis sobre el mecanismo de acción del factor de transferencia, es de que éste forma parte de los receptores de linfocitos T

para antígenos. De este modo la activación de las células T es desencadenada por la unión de los determinantes antigénicos de los monocitos  $\delta$  de las células derivadas de los mismos. (7,18)

Por otra parte, el factor de transferencia tiene una acción no específica aumentando y regulando la respuesta inmune y esto se explica por una actividad directa sobre las células del sistema inmune. (7)

Diversos grupos de investigadores han reportado que la actividad del interferón puede detectarse en el suero a las pocas horas después de la administración del factor de transferencia. (6,19)

La gran mayoría de los estudios clínicos han demostrado que el factor de transferencia puede profundamente alterar el curso de ciertas infecciones, particularmente de origen viral, para su rápido control. (19,20,21)

Los receptores del factor de transferencia regularmente desarrollan una respuesta inmune celular a antígenos virales y en algunos modelos, éstos se correlacionan con protección. (22)

Los criterios de selección de candidatos para tratamiento con factor de transferencia dependen de la naturaleza de la misma enfermedad. Sin embargo, el tratamiento con factor de transferencia está indicado en aquellos pacientes con selectiva deficiencia en la inmunidad celular, o en serias neoplasias refractarias a otro tratamiento. (7,8)

Tradicionalmente se administra por vía subcutánea en ambos brazos pero estudios recientes parecen indicar que también tiene efecto por vía oral o intravenosa. (7)

Hasta en la actualidad, las enfermedades que se han reportado con

efectos benéficos a la aplicación del factor de transferencia son los siguientes grupos de enfermedades:

a) Infecciosas (infección por herpes virus y por cetamegalovirus, Candidiasis, infecciones por parásitos, principalmente por pneumocistis carini, criptosporidiosis, mycobacterium tuberculosis, infecciones -- por mycobacterium fortuitum y por mycobacterium avium, coccidioidosis, lepra lepromatosa, leishmaniasis, otitis media recurrente, varicela, hepatitis B).

b) Inmunes (Disfunción familiar de linfocitos T, Síndrome de Behcet, pénfigo vegetante, Síndrome de Wiskott-Aldrich, esclerosis lateral -- amniotrófica, ciertas hipersensibilidades a alimentos y químicos, --- miastenia gravis, panencefalitis esclerosante subaguda y asma bron--- quial).

c) Neoplásicas (Osteosarcoma, metástasis a hueso después de extirpación quirúrgica de cáncer de mama y riñón).

d) Metabólicas (Diabetes mellitus tipo I en ratas, no se han reportado ensayos en humanos).

e) Misceláneas (Alopecia totalis, Enfermedad de Alzheimer, Síndrome de Hiperfatigabilidad crónica, autismo, retinitis pigmentosa, displasia epidérmica y dermatitis atópica). (7,23-31)

De las enfermedades comentadas anteriormente, en donde existe mayor respuesta de acuerdo a los reportes mencionados es principalmente en la candidiasis y en las infecciones por herpes y por citomegalovirus.

#### DIABETES MELLITUS E INFECCION. ASPECTOS INMUNOLOGICOS

La detección de procesos infecciosos en pacientes diabéticos es trascendental dada su alta frecuencia y elevada mortalidad. La infección se asocia frecuentemente a una marcada hiperglucemia y contribuye aproximadamente en un 25% a las muertes asociadas a cetoacidosis. (32)

Diversos estudios han analizado los mecanismos que predisponen a

Los pacientes diabéticos a sufrir infecciones. Se han demostrado disminución en la quimiotaxis, fagocitosis y función bactericida de los leucocitos polimorfonucleares, particularmente en asociación con hiperglucemia y cetoacidosis. (33,34)

Sin embargo, las concentraciones de inmunoglobulinas circulantes y los niveles de complemento suelen ser normales. (35)

Las deficiencias específicas varían de un paciente a otro, la hiperglucemia, per se, puede alterar la función fagocitaria, y bactericida de los leucocitos. (36,37)

La corrección de la misma, normaliza la fagocitosis defectuosa, aunque la función bactericida de los linfocitos no se restablece completamente, lo que sugiere que algunos diabéticos poseen alguna deficiencia cualitativa intrínseca de los leucocitos; ó quizá, que existe un inhibidor sérico de la función de los leucocitos que aún no se ha determinado con precisión. (34,38)

La cetoacidosis puede disminuir en forma reversible la fagocitosis leucocitaria. (32) Algunos pacientes diabéticos pueden presentar una disminución de la quimiotaxis leucocitaria, que se manifiesta por la menor movilidad de los polimorfonucleares por las ventanas de la piel. (33,34) Los linfocitos de algunos pacientes diabéticos pueden mostrar una disminución en la utilización de la vía hexosa-monofosfato. (36,39) Este mecanismo también puede ser el responsable del aumento a la susceptibilidad a las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* u otros microorganismos intracelulares. (32)

No existen hasta la fecha, en la literatura reportes sobre la utilización del factor de transferencia en pacientes diabéticos, única-

mente se reporta su utilización en ratas con Diabetes Mellitus tipo I con buenos resultados. (7)

## B. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El mecanismo por el cual, la respuesta inmune en los pacientes diabéticos se encuentra alterada y los predispone a adquirir con mayor frecuencia infecciones no se ha establecido con precisión en la actualidad. Se han descrito alteraciones en la quimiotaxis, fagocitosis y muerte celular en leucocitos polimorfonucleares. Algunas de estas alteraciones pueden ser secundarias a cetoacidosis e hiperglucemia concomitante.

Diversos estudios clínicos han demostrado que el Factor de Transferencia es un método eficaz como inmunoterapia en ciertas infecciones virales y micóticas.

La aplicación de factor de transferencia a pacientes con inmunidad alterada, modifica profundamente su respuesta inmune celular y el curso de procesos infecciosos agregados. Incrementa la actividad de los linfocitos T, estimula la formación de Factor Inhibidor de Macrófagos y tiene acción directa sobre la formación de linfocitos T cooperadores mejorando con esto la inmunidad celular.

No existen en la literatura universal trabajos que comprueben la utilidad del Factor de Transferencia en el paciente diabético infectado. En virtud de la inocuidad de éste, debe de conocerse si es de utilidad como una arma terapéutica más en el manejo de éstos pacientes, al incrementar la inmunidad celular y mejorar su pronóstico.

### C. JUSTIFICACION

En la literatura se reportan diversos estudios que intentan explicar los mecanismos por medio de los cuales, los pacientes diabéticos tienen una predisposición para adquirir infecciones tales mecanismos son disminución en la quimiotaxis y en la fagocitosis, en los niveles de leucocitos periféricos, de linfocitos T totales y de linfocitos T cooperadores.

El factor de transferencia es un material dializable extraído de leucocitos de humanos o de algunos animales. Cuando este material es administrado a receptores no sensibilizados, éstos adquieren la habilidad de expresar la respuesta inmune celular del donador.

En relación a lo anterior, al aplicar factor de transferencia a pacientes diabéticos infectados esperamos encontrar mejoría tanto en su respuesta inmune como en su evolución clínica. Asimismo, identificar un método inmunoterapéutico que disminuya la mortalidad de pacientes diabéticos con infección agregada.

#### D. HIPOTESIS

Ya que en el paciente diabético se han identificado alteraciones en la respuesta inmune celular que lo predisponen a adquirir con mayor frecuencia infecciones, entonces utilizamos factor de transferencia (que mejora la respuesta inmune celular), los pacientes diabéticos infectados controlarán con mayor rapidez el proceso infeccioso y mejorarán su pronóstico disminuyendo así su mortalidad.

#### HIPOTESIS DE NULIDAD (H<sub>0</sub>)

Las alteraciones inmunológicas celulares en pacientes diabéticos infectados permanecen igual, antes y después de la aplicación de factor de transferencia y son semejantes a las encontradas en el grupo control.

#### HIPOTESIS ALTERNA (H<sub>1</sub>)

Las alteraciones inmunológicas celulares en el paciente diabético infectado mejoran después de la aplicación del factor de transferencia y la mejora es mayor que en el grupo control.

**E. OBJETIVOS**

- a.- Evaluar el estado inmunológico en pacientes diabéticos infectados.
- b.- Evaluar la respuesta inmunomoduladora del factor de transferencia en pacientes diabéticos con infección agregada.
- c.- Evaluar la respuesta clínica en pacientes diabéticos infectados, manejados con factor de transferencia.
- d.- Comparar la respuesta inmunológica y clínica en pacientes diabéticos infectados con la aplicación de placebo ó factor de transferencia.

## II. MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio longitudinal, prospectivo, observacional y experimental con dos grupos aleatorios con replicación intragrupo.

Se estudiaron 25 pacientes de ambos sexos, de 16 a 60 años de edad, hospitalizados en los Servicios de Infectología y Medicina Interna del Hospital General de México, SSA; en los cuales se estableció el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipos I y II y de infección de acuerdo a los siguientes criterios:

- a) Identificación de foco infeccioso por examen clínico, o del agente etiológico por laboratorio.
- b) Temperatura corporal mayor de 38.3°C ó menor de 35.5°C
- c) Taquicardia (Mayor de 90 latidos por minuto).
- d) Taquipnea (Mayor de 20 respiraciones por minuto).
- e) Leucocitosis (Mayor de 15,000/mm<sup>3</sup>).
- f) Cultivo positivo del foco infeccioso o Hemocultivo.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- 1.- Pacientes menores de 16 años y mayores de 60.
- 2.- Pacientes portadores de neoplasias malignas, hemopatías, in--

fección por VIH y otras enfermedades inmunosupresoras.

- 3.- Pacientes con terapia a base de esteroides, citotóxicos o inmunosupresores.

Los 25 pacientes consecutivos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo I y II e infección agregada fueron divididos aleatoriamente en dos grupos, el grupo problema (GRUPO I) se manejó con Factor de -- Transferencia y estuvo integrado por 14 pacientes (8 del sexo femenino y 6 del masculino, con un promedio de edad de  $45.85 \pm 14$ ). El grupo testigo (GRUPO II) recibió placebo y se integró con 11 pacientes (7 del sexo femenino y 4 del sexo masculino, con un promedio de edad de  $51.18 \pm 7.4$ ).

Ambos grupos recibieron tratamiento con antibióticos, insulino--terapia y medidas habituales de acuerdo al cuadro clínico y la determinación del agente etiológico.

El Factor de Transferencia y el placebo se encontraron contenidos en forma liofilizada, en frascos numerados arábigamente de manera progresiva y divididos al azar, de forma, tamaño y color idéntico, que -- el investigador y el paciente desconocieron. Cada frasco contenía una unidad en total.

A todos los pacientes, al inicio y al final se les realizaron -- las siguientes determinaciones: número de leucocitos, linfocitos periféricos totales, pruebas inmunológicas consistentes en determina--ción de linfocitos T y B, subpoblaciones de linfocitos T cuantificán--dose linfocitos T cooperadores y T supresores y la relación que guardan estos últimos entre sí (T cooperadores/Tsupresores), así como la

realización de intradermoreacciones (PPD; Candidina; Tricofitina y Va  
ridasa).

A cada persona se le tomó una muestra de 20 ml de sangre periféri  
ca heparinizada, posteriormente se procedió a añadir un volúmen de ge  
latina al 3% por cuatro volúmenes de sangre y a colocar en posición -  
inclinada dentro de un incubador a 37°C para permitir su sedimenta--  
ción. Una vez que los eritrocitos se sedimentaron, se tomó el plasma  
sobrenadante rico en leucocitos para distribuirlo en un par de tubos  
de 13x100 mm con tapón, a los cuales se le añadieron 0.4 grs de hie--  
rro coloidal para incubarse durante 30 minutos en baño María a 37°C  
con agitación frecuente, con el fin de mantener en suspensión a las -  
partículas de hierro. Una vez transcurridos los 30 minutos de incuba-  
ción se procedió a retirar el hierro coloidal con ayuda de un magneto.

Este procedimiento permite eliminar las células fagocíticas. Pos-  
teriormente se colocaron dos volúmenes de plasma sobre un volúmen de  
Ficoll-hypaque ( $d=1.077$  g/ml) y se centrifugó con la finalidad de se-  
parar los linfocitos que se podía tomar de la interfase formada entre  
el Ficoll-hypaque y el plasma. Después de lavar las células en 3 oca-  
siones, se contó la concentración de ellas, haciendo una dilución con  
azul de tripano al 0.1%, lo cual permite checar su viabilidad; se ---  
ajustó a  $4 \times 10^6$  células/ml.

Para la identificación de las subpoblaciones celulares se utiliza  
ron anticuerpos monoclonales murinos (Mab) (Ortho Diagnostic Systems  
Raritan, New Jersey), células T cooperadoras/inductoras (OKT 4), celiu  
las T supresoras/citotóxicas (OKT 8). Se continuó con microtécnica de  
inmunofluorescencia indirecta que utilizó laminillas de tipo Multi-test

#### Slides Flow Laboratories.

Para la determinación de linfocitos T (por rosetas E), se utiliza ron 0.25 ml de la suspensión, se mezclaron con 0.25 ml de eritrocitos de carnero (E) al 1.0%, se incubaron a 37°C por 15 minutos; se centrifugaron por 3 minutos y se colocaron en refrigeración por 18 horas.

Para la determinación de linfocitos B (por rosetas EAC) se utilizó 0.25 ml de eritrocitos tratados con hemolisina (IgM) y complemento humano, se agregaron 0.25 ml de la suspensión linfoide, se centrifugó por 3 minutos a temperatura ambiente. En ambos casos (rosetas E y EAC) se colocaron entre porta y cubreobjetos y se tomaron como linfocitos T ó B respectivamente a las células que tenían adosadas al menos tres eritrocitos en su superficie.

La determinación de hipersensibilidad tardía 'in vivo', se realizó utilizando los antígenos ubicuos tricofitina, PPD, Candidina y Varidasa.

La técnica consistió en la administración de 0.1 ml del antígeno por vía intradérmica, con observación a las 48 hrs. posteriores a la aplicación, con la respectiva medición de la induración.

Se consideraron positivos los valores de más de 5 x 5 mm de diámetro longitudinal y transversal.

Ambos grupos iniciaron el esquema de tratamiento con dos unidades el primer día, y una unidad cada 24 hrs. hasta completar 10 dosis, por vía subcutánea, en región deltoidea de ambos brazos. Posterior a la aplicación completa del manejo, nuevamente se realizó la determinación de las pruebas de laboratorio ya señaladas anteriormente, al igual que la determinación de hipersensibilidad tardía por medio de

Las intradermoreacciones. Todas las pruebas fueron procesadas en el Laboratorio de Inmunología Clínica del Instituto Politécnico Nacional.

El Factor de Transferencia se obtuvo a partir de leucocitos de 500 ml de sangre periférica de cada donador. Estos leucocitos se rompen -- por congelación y descongelación y el producto obtenido se dializa contra 100 ml de agua bidestilada libre de pirógenos. El material dializado se liofiliza y se conserva en refrigeración hasta su uso.

En todos los casos se solicitó la autorización por escrito del paciente o familiar para su inclusión en el estudio.

Igualmente se contó con la certificación por parte del Instituto Politécnico Nacional, de que los productos sanguíneos de los cuales se obtuvo el Factor de Transferencia están libres del virus de la Hepatitis y virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Asimismo, se valoró posterior al manejo, la respuesta clínica y -- evolución del proceso infeccioso de cada paciente. (por disminución de la curva febril, desaparición de la taquicardia y de la taquipnea y negativización de los cultivos).

DIAGNOSTICOS Y GERMESES ENCONTRADOS AL INICIO  
DEL ESTUDIO

GRUPO PROBLEMA

<u>PACIENTES</u>	<u>DIAGNOSTICO</u>	<u>GERMEN AISLADO</u>
1	Celulitis en pierna derecha	E. Coli/Proteus Vulgaris
2	Absceso en glúteo derecho	S. aureus coagulasa (+)
5	Celulitis en pie izquierdo	S. aureus coagulasa (+)
7	Absceso perineal	No hubo desarrollo
8	Infección de v. urinarias	E. Coli
9	Otitis media izquierda	Pseudomona aureuginosa
10	Piodermitis generalizada	S. aureus
11	Absceso en talla suprapúbica	E. Coli/Enterococos
17	Otitis media izquierda	S. aureus coagulasa (+)
19	Infección de v. urinarias	E. Cólí
21	Celulitis en pie izquierdo	Pseudomona aureuginosa
22	Osteomielitis cronica	Klebsiella ozaenae/Proteus M.
24	Absceso en pared abdominal	S. aureus coagulasa (+)
25	Celulitis en mano derecha	Pseudomona aureuginosa

**DIAGNOSTICOS Y GERMESES ENCONTRADOS AL INICIO  
DEL ESTUDIO**

**GRUPO TESTIGO**

<u>PACIENTES</u>	<u>DIAGNOSTICO</u>	<u>GERMEN AISLADO</u>
3	Neumonía de focos múltiples	Proteus v./S. aureus
4	Celulitis en pie izquierdo	Pseudomona aureuginosa
6	Absceso en glúteo izquierdo	Bacteroides
12	Absceso en glúteo derecho	E. Coli
13	Infección de v. urinarias	E. Coli
14	Neumonía basal izquierda	Klebsiella pneumoniae
15	Infección de v. urinarias	E. Coli
16	Otitis media izquierda	Klebsiella pneumoniae
18	Absceso periodontal izq.	Bacteroides
20	Infección de v. urinarias	Streptococcus grupo 'B'
23	Infección de v. urinarias	E. Coli

### III. RESULTADOS

La cuenta de leucocitos en el grupo problema antes de iniciar la aplicación del Factor de Transferencia fluctuaron entre 3,150 a -- 11,500, con un promedio de  $6,585 \pm 3,052$ ; los valores finales después de aplicado el factor de transferencia en un total de 10 dosis fueron de 5,200 a 13,000, con un promedio de  $7,170 \pm 2,364$ . Comparando los valores iniciales con los finales mediante t para muestras pareadas no existió diferencia estadística significativa ( $p < 0.69$ ).

Los niveles de leucocitos en el grupo II en quienes se aplicó -- placebo fueron al inicio del estudio de 5,100 la mínima a 11,300 la máxima, con un promedio de  $8,006 \pm 2,316$ ; y los valores finales fueron de 4,90 a 10,000 con un promedio de  $7,343 \pm 1,997$ . La comparación entre niveles y finales no mostró diferencia estadística significativa ( $p < 0.54$ ).

La comparación de ambos grupos al inicio del estudio no mostró -- diferencia estadística significativa ( $p < 0.29$ ) al igual que al final del mismo ( $p < 0.87$ ). (Fig. 1)

Los valores de linfocitos totales en el grupo I al inicio del estudio fueron de 855 a 2,604, con una media de  $1,635 \pm 690$ . Los valores finales después de la aplicación del Factor de Transferencia fueron de 1,404 a 3,082, con un promedio de  $2,393 \pm 587$ . La comparación de estos valores sí mostró diferencia significativa ( $p < 0.02$ ).

El grupo II presentó valores iniciales de 1,188 a 2,550 con un -- promedio de  $1,583 \pm 426$ ; y finales de 735 a 2,760, con un promedio de  $1,776 \pm 674$ . La comparación no mostró diferencia estadística significa

tiva ( $p < 0.30$ ).

La comparación de los dos grupos en los valores iniciales no se observó diferencia estadística significativa ( $p < 0.05$ ); al igual que la comparación en los valores finales ( $p < 0.54$ ), como se demuestra en la figura 2.

Los niveles de linfocitos T marcados por rosetas tuvieron valores mínimos iniciales en el grupo I de 248 y máximos de 944, con un promedio de  $569 \pm 253$  y finales de 513 a 1,345, con un promedio de  $951 \pm 254$ .

La comparación de los niveles iniciales con los finales en este grupo fue estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ).

Los linfocitos T del grupo testigo presentaron niveles iniciales de 421 a 614, con un promedio de  $541 \pm 104$ , y valores finales de 287 a 1,269, con una media de  $711 \pm 323$ , no encontrando una diferencia estadística significativa entre éstos dos valores ( $p < 0.12$ ).

Los valores iniciales y finales de ambos grupos no mostraron diferencia estadística significativa ( $p < 0.77$  y  $p < 0.08$  respectivamente) Fig. 3.

Los linfocitos B iniciales en el grupo I (problema) fueron de 220 a 1,146 con un promedio de  $544 \pm 299$  y finales de 421 a 1,008, con promedio de  $769 \pm 195$ , la comparación de ambos valores no tuvo diferencia estadística significativa ( $p < 0.08$ ).

El grupo II (testigo) mostró niveles de linfocitos B de 398 a 867 con promedio de  $541 \pm 165$ , al principio del estudio y finales de 206 a 966, con un promedio de  $611 \pm 269$ , sin mostrar diferencia estadística significativa ( $p < 0.54$ ).

La comparación de los valores iniciales de ambos grupos no demos-

tró diferencia estadística significativa ( $p < 0.97$ ); al igual que los valores finales ( $p < 0.16$ ). Fig. 4

Los linfocitos T cooperadores en el grupo I al inicio del estudio presentaron valores de 410 a 1,174, con un promedio de  $761 \pm 293$ , con valores finales de 674 a 1593, con un promedio de  $1,168 \pm 325$ , presentando un incremento estadístico significativo ( $p < 0.04$ ); mientras -- tanto, en el grupo testigo, los valores iniciales de 471 a 905, con un promedio de  $765 \pm 160$ , no mostraron incremento estadístico significativo ( $p < 0.19$ ).

Comparando ambos grupos al inicio del estudio, no observamos incremento estadístico significativo ( $p < 0.17$ ), al igual que al final del estudio ( $p < 0.13$ ). Fig. 5

Los linfocitos T supresores presentaron valores iniciales en el grupo I de 325 a 1,042, y un promedio de  $587 \pm 246$ ; y finales de 405 a 1,286, con promedio de  $833 \pm 275$ , con una  $p < 0.03$ , estadísticamente -- significativa. En el grupo II, los valores al inicio del estudio fueron de 285 a 842, y el promedio de  $510 \pm 184$ ; los valores finales fueron de 249 a 1,127 con promedio de  $553 \pm 298$ , con una  $p < 0.45$  no significativa.

La comparación de ambos grupos al inicio del estudio no mostró diferencia estadística significativa ( $p < 0.48$ ) ni tampoco al final del mismo ( $p < 0.06$ ). Fig. 6

La relación entre linfocitos T cooperadores y T supresores tuvo valores iniciales en el grupo I de 1.06 a 1.77 con promedio de  $1.34 \pm 0.23$  y una  $p < \text{no significativa}$ . Los valores finales fueron de 1.18 a 1.96, igualmente sin mostrar un incremento estadístico significativo

( $p < 0.08$ ). Los valores de esta relación en el grupo II fueron inicialmente 1.05 a 2.18 con un promedio de  $1.46 \pm 0.37$ ; y finalmente de 1.14 a 2.16; promedio  $1.61 \pm 0.38$ . La comparación de éstos valores no mostró incremento estadístico significativo ( $p < 0.08$ ).

La comparación de los valores iniciales de esta relación en ambos grupos no mostró diferencia estadística significativa ( $p < 0.43$ ) ni al final del estudio ( $p < 0.64$ ). Fig. 7

La evaluación clínica final en el grupo problema mostró que un -- 78.5% de los pacientes tuvo una evolución buena y excelente, en comparación con un 14.2% que tuvieron una evaluación mala (fallecimiento).

Mientras tanto en el grupo II (Testigo), se observó que un 21.4% de los pacientes tuvo una evaluación buena; 42% regular y 14.2% mala.

No se observó evaluación clínica excelente en este grupo. Fig.8

En relación a la valoración de la hipersensibilidad tardía por medio de las intradermoreacciones, observamos que en el grupo problema, para los antígenos PPD y Candidina, 10 pacientes fueron negativos al inicio del estudio y solo 8 pacientes tuvieron positividad al final -- del mismo, mientras que 2 pacientes fueron positivos al inicio y 4 negativos al final. En cuanto a los antígenos Tricofitina y Varidasa, 10 pacientes fueron negativos y 2 positivos al inicio del estudio en comparación con 6 pacientes que fueron negativos y 6 positivos al final -- del estudio.

En el grupo II, observamos que para PPD, 9 pacientes fueron negativos al principio y final del estudio y solo 2 pacientes fueron positivos tanto al inicio como al final del mismo.

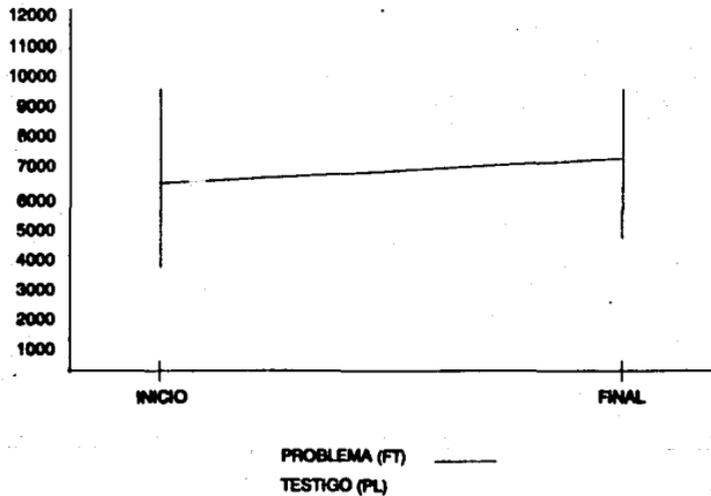
Con el antígeno Candidina, se observó que 8 pacientes fueron nega-

tivos al inicio y final del estudio, 3 pacientes positivos al inicio y de ellos, sólo 2 continuaron positivos al final del mismo.

Con los antígenos Tricofitina y Varidasa, 10 pacientes fueron negativos al inicio y al final, y sólo un paciente fue positivo al inicio y final del estudio. Fig. 9

# VARIACION LEUCOCITARIA

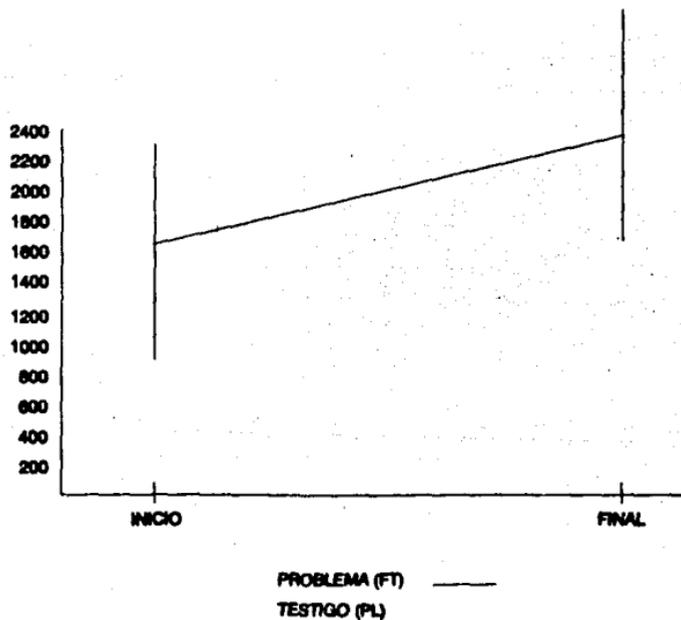
(Fig. 1)



FUENTE: DIRECTA

# VARIACION LINFOCITARIA

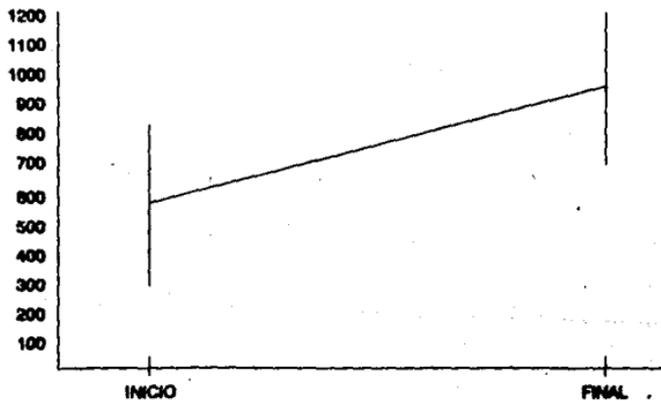
(Fig. 2)



FUENTE: DIRECTA

# VARIACION DE LINFOCITOS T

(Fig. 3)



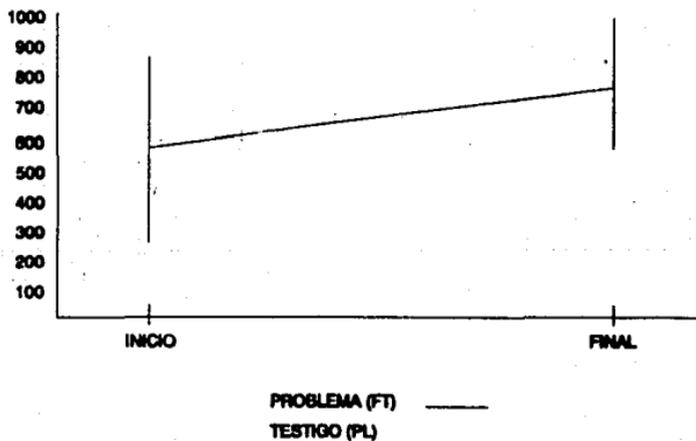
PROBLEMA (FT) ———

TESTIGO (PL)

FUENTE: DIRECTA

## VARIACION DE LINFOCITOS B

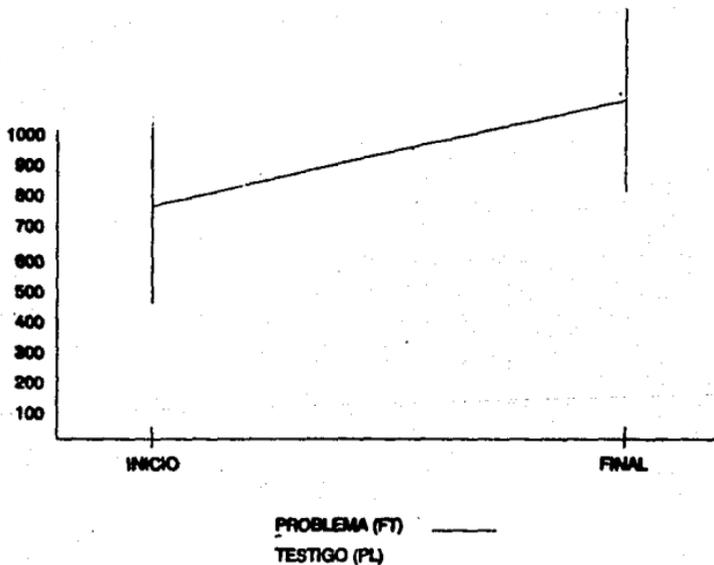
(Fig. 4)



FUENTE: DIRECTA

# VARIACION DE LINFOCITOS T4

(Fig. 5)



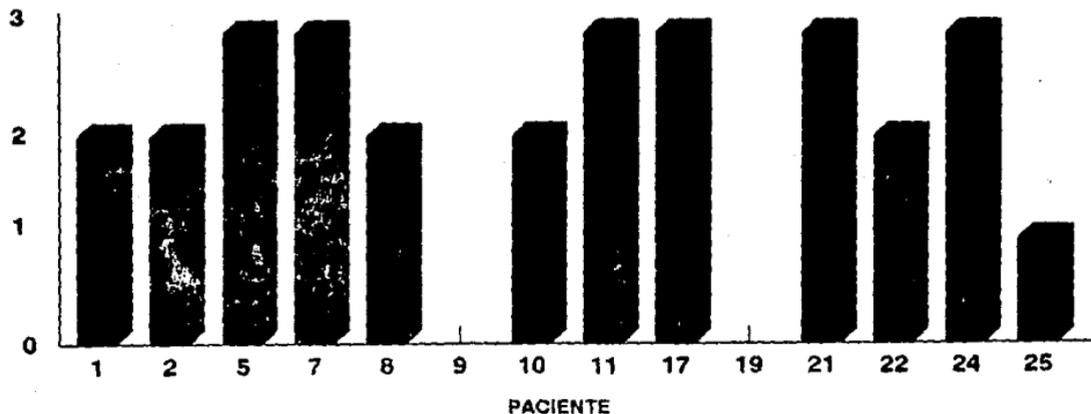
FUENTE: DIRECTA

# EVALUACION CLINICA FINAL

## GRUPO PROBLEMA

(fig. 8)

EVALUACION



VALORES: 0 = MALA (muerte), 1 = REGULAR, 2 = BUENA, 3 = EXCELENTE

# EVALUACION CLINICA FINAL

## GRUPO TESTIGO

(fig. 8)

EVALUACION



VALORES: 0 = MALA (muerte), 1 = REGULAR, 2 = BUENA

Fig. 9

VALORACION DE LA RESPUESTA CUTANEA  
DE HIPERSENSIBILIDAD TARDIA  
( Antes y después del estudio )

## GRUPO PROBLEMA

	PPD		CANDIDINA		TRICOFITINA		VARIDASA	
	A	D	A	D	A	D	A	D
(+)	2	8	2	8	2	6	2	7
(-)	10	4	10	4	10	6	10	5

Total de pacientes: 12

## GRUPO TESTIGO

	PPD		CANDIDINA		TRICOFITINA		VARIDASA	
	A	D	A	D	A	D	A	D
(+)	2	2	3	2	2	1	1	1
(-)	9	9	8	9	9	10	10	10

Total de pacientes: 11

FUENTE: DIRECTA

#### IV. DISCUSION

En los Servicios de Infectología y Medicina Interna, la hospitalización de pacientes con Diabetes Mellitus I y II con procesos infecciosos agregados es muy frecuente al igual que su alta mortalidad.

Uno de los factores que contribuye a ésta, es la alteración en la inmunidad celular.

En el proceso infeccioso, una vez captado el antígeno por los macrófagos, es procesado y presentado al linfocito T, el cual se activa a través de este antígeno mediante la acción de la interleucina 1, liberada por el macrófago, actúa en el linfocito T activo para que éste a su vez libere interleucina 2, la cual actúa como factor de crecimiento para que éstos linfocitos proliferen, lo que explicaría el aumento en el número de los mismos. El Factor de Transferencia funciona de igual manera como un inmunoregulador de la respuesta inmune celular con interrelación con la liberación de interleucinas. (6,7)

En este trabajo, los marcadores más importantes de la respuesta a la aplicación del Factor de Transferencia fueron los linfocitos periféricos, los cuales se incrementaron de manera importante posterior a la aplicación del mismo. Con una diferencia marcadamente significativa con respecto al grupo control; estos resultados coinciden con lo reportado por Kirkpatrick y Fudenberg (6,7); quienes también señalaron que el factor de transferencia incrementa la formación de linfocitos, y ocasiona además la producción de linfocinas y actividad citotóxica.

Otro marcador importante en nuestro trabajo fueron los linfocitos

T, los cuales como se han señalado en estudios anteriores (8,9,10), -- se incrementan posterior a la aplicación de factor de transferencia.

En este estudio encontramos estos mismos resultados en nuestros pacientes manejados con Factor de Transferencia (grupo problema) con una diferencia estadística significativa en relación con el grupo testigo.

Fig. 3

Los linfocitos B no forman parte de la respuesta celular en la --- cual actúa el factor de transferencia. En el estudio, no se observó diferencia estadística significativa en los valores finales de ambos grupos, como se reporta en la literatura. (6,7)

Los linfocitos T cooperadores tienen acción inmediata en la modulación de la respuesta de linfocitos B y se incrementan posterior a la - aplicación del factor de transferencia, como se ha reportado en estu-- dios anteriores. (6,7,8) En nuestros resultados, se presentó incremen- to en los valores de linfocitos T cooperadores, con franca diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo testigo.

La relación de linfocitos T cooperadores/T supresores se ha repor- tado que tiene mayor influencia en la respuesta de inmunidad celular, y, por lo tanto, es más fiel para cuantificar la respuesta del factor de transferencia, a través principalmente por la acción de los linfo- citos T cooperadores. (7) En nuestro estudio, sí observamos un aumen- to importante de los valores finales en relación con los iniciales en el grupo que recibió factor de transferencia de manera estadísticamen- te significativa, y en relación con el grupo testigo.

Los linfocitos T supresores, se han reportado que actúan en una - fase tardía, por lo que sus modificaciones son lentas en las fases --

iniciales del proceso infeccioso.(36,37)

Nosotros no observamos diferencias en los niveles de estos linfocitos en ninguno de los dos grupos, posiblemente por el tiempo en que se realizaron las determinaciones inmunológicas finales del estudio.

Es importante mencionar que los valores de linfocitos periféricos totales, linfocitos T medidos por medio de rosetas y linfocitos T cooperadores, se encontraban por debajo de los valores normales en ambos grupos, lo que nos demuestra las alteraciones en la inmunidad celular encontradas en los pacientes diabéticos con infección agregada, mismas que se han reportado en estudios anteriores. (32,33,34,38) Esta alteración encontrada en nuestros pacientes, se modifica hacia la mejoría -- con la administración del factor de transferencia.

Sin embargo, lo más importante de lo encontrado en nuestro estudio, fue la mejoría en la respuesta clínica de los pacientes manejados con factor de transferencia; respuesta que no puede ser determinada de manera cuantitativa, pero que definitivamente era uno de los objetivos - finales del estudio; es decir, disminuir la morbimortalidad de los pacientes diabéticos infectados. En ambos grupos existieron dos defunciones, principalmente por el grado de infección agregada y las condiciones generales del huésped. Los sítios más frecuentes de infección, como se reporta en la literatura, (34,36,39) fueron las vías urinarias y respiratorias superiores, así como tejidos blandos. Los gérmenes más - frecuentemente encontrados fueron S. Aureus coagulasa (+) y E. Coli.

En los pacientes que fallecieron, los gérmenes que se aislaron y - que probablemente contribuyeron a su muerte fueron principalmente anaerobios (Bacteroides).

Por último es necesario mencionar, que hasta la fecha, no existen en la literatura universal, estudios que señalan la eficacia del factor de transferencia en pacientes diabéticos infectados; (especfficamente si se ha demostrado su efecto en la tuberculosis y en el herpes simple).

## CONCLUSIONES

- 1.- La respuesta inmune celular en el paciente diabético infectado se encontró alterada, determinada principalmente por la disminución en los valores de los linfocitos periféricos, linfocitos T totales y linfocitos T cooperadores.
- 2.- Los linfocitos periféricos, los linfocitos T totales y los linfocitos T cooperadores se elevaron después de la aplicación del Factor de Transferencia.
- 3.- La respuesta cutánea de hipersensibilidad tardía valorada a través de las intradermoreacciones en los pacientes diabéticos que recibieron factor de transferencia tuvo una conversión de negativa a positiva al final del estudio.
- 4.- Los pacientes diabéticos tipo I y II infectados que no recibieron factor de transferencia, no modificaron sus valores en ninguna de las variables estudiadas.
- 5.- La respuesta clínica en los pacientes que recibieron factor de transferencia fue satisfactoria en relación al grupo que recibió placebo.
- 6.- Con base a nuestros resultados, se recomienda el uso del Factor de Transferencia como Inmunoterapia en pacientes diabéticos infectados lo cual contribuye a su mejoría clínica.

## VI. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Estrada Parra, S. y Cols. Inmunoterapia de la Tuberculosis Pulmonar Avanzada con Factor de Transferencia especifico. Salud Pública Mex.25: 379-80, 1983.
- 2.- Silvertstein, A.H. History of Immunology. Cell Immunol.78:174-90, 1983.
- 3.- Bardana, E.J. Recent Develments in Immunomodulatory Therapy. J. Allergy Clin Immunol.75: 423-36, 1985.
- 4.- Lawrence, H.S.; Borkowsky, W. A new Basis for the Immunoregulatory Activities of Transfer Factor-An Arcane Dialect in the Language of Cells. Cell Immunol.82: 102-16, 1983.
- 5.- Fudenberg, H.H. Transfer Factor: An Update Proc Soc Exp Biol -- Med.178: 327-32, 1985.
- 6.- Kirkpatrick, Ch. H. Biological Response Modifiers. Interferons, Interleukins, and Transfer Factor. Ann Allergy.62: 170-6, 1989.
- 7.- Fudenberg, H.H. Transfer Factor: Past, Present and Future. Annu Rev Pharmacol Toxicol.29: 475-516, 1989.
- 8.- Kirkpatrick, Ch. H. Transfer Factor. J Allergy Clin Immunol. 81: 803-13, 1980.
- 9.- Kirkpatrick, CH. H. y Cols. Murine Transfer Factor: II. Transfer of Delayed Hypersensitivity to Synthetic Antigens. J Immunol. 134: 1723-7, 1985.
- 10.- Li Zl. The Study of Human Transfer Factor. Sci ScinB.28: 394-401, 1985.
- 11.- Kirkpatrick, Ch.; Rozzo, S.; Mascali, J. Murine Transfer Factor: III. Specific Interactions between Transfer Factor and Antigen. J Immunol.135: 4027-33, 1985.
- 12.- Mazaheri, R.; Hamblin, A.S.; Zuckerman, A.J.. Cell Mediated Immunity: Correlation of Mixed-Leucocyte Macrophage Migration Inhibition with Delayed-Type Hypersensitivity after Immunization and donador specific Transfer of Cell Migration Inhibition by Dialyzable Leucocyte Extract. Cell Immunol.82: 147-62, 1983.
- 13.- Schroder, I.; Luneburg, S. Transfer Factor a Lymphocyte Cell -- Surface Component. Allergol Immunopathol Madr.12: 1-5, 1984.
- 14.- Rozzo, S.; Merryman, C.; Kirkpatrick, Ch. Murine Transfer Factor: IV. Studies with Genetically Regulated Immune Responses. Cell Immunol.11: 130-45, 1988.

- 15.- Tsang, K.Y.; Fudenberg, H.H. Transfer Factor and Other T Cell Products. Springer Semin Immunopathol. 9: 19-32, 1986.
- 16.- Farmer, J.L. y cols. Counter Inhibition: A Low Molecular weight Cytokine derived from Human Leukocyte Dialyzates reverses Antigen dependent PMN and Macrophage Migration Inhibition. Int Arch Allergy Appl Immun. 73: 146-50, 1984.
- 17.- Wilson, G.B.; Fudenberg, H.H., Keller, R.H. Guidelines for Immunotherapy of Antigen Specific Defects with Transfer Factor. J Clin Lab Immunol. 13: 51-8, 1984.
- 18.- Kirkpatrick, Ch. H. Transfer Factor: Perspectives in Human and Veterinary Medicine. J Exp Pathol.3: 383-98, 1987.
- 19.- Steele, R.W.; Charlton, R.K. Immune Modulators as Antiviral Agents. Clin. Lab Med.7: 911-24, 1987.
- 20.- Drews, J. The Experimental and Clinical use for Immune Modulating Drugs in the Prophylaxis and Treatment of Infections. Infections.13: 241-50, 1985.
- 21.- Drews, J. The Experimental and Clinical use of Immune-Modulating Drugs in the Prophylaxis and Treatment of Infections., Infection.12: 157-66, 1984.
- 22.- Droller, M.J. Immunopharmacologic Bases of Immunotherapy. Clin Physiol Biochem.3: 111-9, 1985.
- 23.- Zielinski, Ch. y cols. Dialyzable Leucocyte Extract (Transfer Factor) in the Treatment of Superinfected Fistulating Tuberculosis of the bone. Cell Immunol.84: 200-5, 1984.
- 24.- Dwyer, J.M.; Gerstenhaber, B.J.; Dobuler, K. Clinical and Immunologic Response to Antigen-Specific Transfer Factor in Drug-Resistant Infection with Mycobacterium Xenopi. Am. J Med. 74: 161-8, 1983.
- 25.- Weller, T.H. Varicella and Herpes Zoster. Changing Concepts of the Natural History, Control and Importance of a Not-So-Benign Virus. N Engl J Med. 309: 1434-40, 1983.
- 26.- Gershon, A.A. Symposium on Infectious Complications of Neoplastic Disease (Part III). Immunoprophylaxis of Varicella-Zoster Infections., Am J Dis Childs. 138: 667-9, 1984.
- 27.- Carreño, V.; Montaña, L.; Torres, M. Treatment of Chronic Hepatitis B. Rev Clin Esp. 171: 73-6, 1983.
- 28.- Jones, J.M.; Craig, W.A. Cryptococcal Meningitis: Resolution - Eight Months After Antifungal Therapy. South Med J. 76: 1577-9, 1983.

- 29.- Mc Donald, W.I. Multiple Sclerosis: The Present Position. *Acta Neurol Scand.* 68: 65-76, 1983.
- 30.- Corbeel, L. y Cols. Immunological Observations Before and After Successful Treatment of Chronic Mucocutaneous Candidiasis -- with Ketoconazole and Factor Transfer. *Eur J Pediatr.* 143: 45-8, 1984.
- 31.- Ashorn, R. y Cols. Cellular Immunity in Acne Vulgaris During -- Transfer Factor Treatment. *Ann Clin Res.* 17: 152-5, 1985.
- 32.- Rayfield, E.J. y Cols. Infection and Diabetes: The Case for -- Glucose Control. *Am J Med.* 72: 439-50, 1982.
- 33.- Mowat, A.G.; Baum, J. Chemotaxis of Polymorphonuclear Leukocytes from Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 284: -- 621-7, 1971.
- 34.- Robertson, H.D.; Polk, H.C. The Mechanism of Infection in Patients with Diabetes Mellitus: A Review of Leukocyte Malfunction. *Surgery.* 75: 123-8, 1974.
- 35.- Larkin, J.G.; Frier, B.M.; Ireland, J.T. Diabetes Mellitus and Infection. *Postgr Med J.* 61: 233-7, 1985.
- 36.- Wheat, L.J. Infection and Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.*, 3: 187-94, 1980.
- 37.- Lipsky, B. y Cols. Factors Affecting Staphylococcal Colonizations Among NIDDM Outpatients. *Diabetes Care.*, 10: 483-6, 1987.
- 38.- Tuazon, C.U. Skin and Skin Structure Infections in the Patient at Risk: Carrier State of Staphylococcus Aureus. *Am J Med* ---- (Suppl). 76: 166-71, 1984.
- 39.- Hadden, J.W. Therapeutic Immunopharmacology. *Curr Opin Immunol.* 2: 258-63, 1989.