

11220

1

13

1ej.

ESTUDIO PROSPECTIVO DIAGNOSTICO

Y

TRATAMIENTO EN PACIENTES ALERGICOS.

EJEMPLAR UNICO

D R A . N A R A R O D R I G U E Z S U A Z
H O S P I T A L G E N E R A L C E N T R O M E D I C O N A C I O N A L
I . M . S . S . - U . N . A . M .
P R O F . D R . G U I L L E R M O Z A M A C O N A R A V E L O



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 esta 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.

Por conducto de las presentes líneas damos las más atentas gracias y hacemos extensivo nuestro sincero reconocimiento a quienes de una u otra manera nos brindaron su apoyo para la realización del presente estudio.

En especial agradecemos la determinante y entusiasta ayuda brindada por el Dr. Guillermo Zamacona Ravelo, Jefe del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General del Centro Médico Nacional del I.M.S.S.

N.R.S.

INTRODUCCION:

A

Mucho tiempo ha pasado desde el momento en que se practicaron las primeras pruebas cutáneas y se inició la hiposensibilización en las llamadas enfermedades alérgicas - con o sin atopia.

Los métodos de diagnóstico, la inmunoterapia, la definición de alergia y la concepción de esta por Von Pirquet, la atopia de Coca y el tipo de I de hipersensibilidad según Coombs, nos llevan a considerar que a pesar de los - grandes avances resulta obvio que aún no conocemos en su intimidad los mecanismos de la Inmunología normal y dificilmente podremos estar seguros del por que de lo anor - mal y menos aceptar clasificaciones o definiciones con - criterios que resultan obsoletos.

Toda crítica es fructífera cuando se es dueño de la ver - dad absoluta o la discusión conduce a la búsqueda de Es-ta. En inmunología, la verdad aún es amorfa, sin embargo en los últimos 5 años parecen comenzar a esclarecerse -

muchos mecanismos y surgen nuevas posibilidades de diagnóstico y de tratamiento.

Como toda función la inmunológica puede ser normal, proteger, con o sin daño a los tejidos, puede ser hiperactiva, o hipoactiva, lo cual puede tener traducción clínica.

La fisiopatología de la respuesta inmune resulta sumamente compleja y sólo puede empezar a comprenderse desde el punto de vista de interacciones entre todas las formaciones y elementos que participan en la mencionada respuesta quedando el eslabón aún no encontrado del sistema neuroendocrinológico que lógicamente puede ser considerado como el gran regulador de casi todas las respuestas y mecanismos físico-químicos normales o anormales que acontecen en el ser vivo.

De acuerdo a lo mencionado al término Alergia lo respetamos como tradición y con la amplitud que le dio Von Pirquet, y que al definirlo sentaba las bases de la Inmunología clínica.

Las pruebas cutáneas siguen siendo vigentes y de gran

utilidad y la hiposensibilización también a pesar de sus defectos.

Al definir la alergia Von Pirquet tuvo una visión más amplia y trascendente que Coca, que sustentó una hipótesis que acabó limitando el concepto de inmunidad y de sus alteraciones sustentando las bases de una subespecialidad que no puede entenderse ya, con las limitaciones e influencias del pensamiento de éste. (1)

El panorama actual de la inmunidad y de las alteraciones inmunes adquiere otra dimensión.

Resulta ya casi obvio que es alérgico el que puede, es atópico el que puede y presentará una enfermedad inmunológica el que puede, ya que cada día es más comprensible una predisposición genética en general que puede, si se dan ciertas circunstancias manifestarse o no clínicamente conviene recordar que la simple aparición de una infima verruga repercute en principio sobre todo el organismo, precepto médico olvidado por muchos y desconocido para quien no tiene idea de lo complejo de la naturaleza humana.

Células supresoras y Anticuerpos supresores:

*La prueba que la naturaleza ha asignado el papel de modu-
lador de las respuestas inmunes a células supresoras y -
factores supresores es abrumadora, la confusión procede
de la falla de los inmunólogos para esclarecer e inequí-
vocamente: (2)*

- A) Explicar la inhibición de una respuesta inmune es-
pecífica por células supresoras inespecíficas.*
- B) Explicar, en términos no ambiguos, por qué la fa-
lla para demostrar células supresoras en estudios-
in vitro no está acompañada por un síndrome panau-
toimmune in vivo.*
- C) Demostrar si las células supresoras son homogéneas
o heterogéneas.*
- D) Demostrar si las células supresoras las cuales in-
hiben una respuesta a anticuerpos son idénticas a-
aquellas células que suprimen una respuesta inmune
mediada por células.*

E) Demostrar que los resultados obtenidos con los estudios *in vitro* para células supresoras pueden ser extrapolados a la situación *in vivo*.

Una larga lista de sustancias se ha demostrado son capaces de inhibir la respuesta inmune. Estas incluyen extractos de plantas tales como: Fitohemaglutinina y Concavalina A, Extractos de células de mamíferos, Hormonas (naturales y análogos sintéticos), Antibióticos, otros antígenos (la inhibición de una respuesta inmune a un segundo antígeno varios días después de administrar el primero, este es considerado como un antígeno de competencia; los antígenos no necesariamente tienen que estar emparentados y el intervalo que pasa entre su administración es crucial para la respuesta al segundo que será anulado), existe además un grupo de agentes que han sido agrupados bajo el término de "drogas inmunosupresoras. (3).

ANTICUERPOS:

Los anticuerpos se han demostrado que son capaces de for

E) Demostrar que los resultados obtenidos con los estudios *in vitro* para células supresoras pueden ser extrapolados a la situación *in vivo*.

Una larga lista de sustancias se ha demostrado son capaces de inhibir la respuesta inmune. Estas incluyen extractos de plantas tales como: Fitohemaglutinina y Concavalina A, Extractos de células de mamíferos, Hormonas (naturales y análogos sintéticos), Antibióticos, otros antígenos (la inhibición de una respuesta inmune a un segundo antígeno varios días después de administrar el primero, este es considerado como un antígeno de competencia; los antígenos no necesariamente tienen que estar emparentados y el intervalo que pasa entre su administración es crucial para la respuesta al segundo que será anulado), existe además un grupo de agentes que han sido agrupados bajo el término de "drogas inmunosupresoras. - (3).

ANTICUERPOS:

Los anticuerpos se han demostrado que son capaces de for

talecer y suprimir la respuesta inmune. Esta situación fue aclarada en 1960, cuando se observó que anticuerpos-IgM estimulan o potencializan la formación de anticuerpos, pero que anticuerpos IgG tienden a limitar, terminar o suprimir la síntesis posterior de anticuerpos. Debemos recordar que los anticuerpos IgM son sintetizados en la respuesta primaria y los anticuerpos IgG son detectados en la circulación sólo entre 1 y 3 días después.

Los anticuerpos IgM estimulan la síntesis de anticuerpos IgG y después como ellos aumentan su concentración suprimen la futura síntesis de anticuerpos IgM. Esta estimulación por "realimentación" de síntesis de anticuerpos (por IgM) o inhibición, debido a los anticuerpos IgG pareció ser el mejor control fisiológico en la regulación de la respuesta inmune humoral hasta el descubrimiento de las células supresoras. Esto parece proporcionar al menos un segundo mecanismo por el que el sistema inmune-humoral puede inhibir la formación de anticuerpos por la síntesis de auto-anticuerpos. Se ha demostrado que los auto-anticuerpos suprimen "in vitro" la respuesta secundaria al antígeno específico y pueden facilitar

la inducción de un estado de tolerancia inmunológica al antígeno específico. La habilidad de los auto-anticuerpos debe seguramente estar relacionada al hecho que los auto-anticuerpos y los sitios de determinantes antigénicos en las moléculas de antígenos compiten por los mismos receptores en las células formadoras de anticuerpos.

Para unos investigadores, supuestamente la concentración sérica de IgE está significativamente elevada en la mayor parte de los pacientes con enfermedades alérgicas tales como: Asma extrínseca, Eczema Atópico, para otros esto no es definitivo. (4) (5)

La duración de la estimulación alérgica y el tipo de alérgeno estimulante (inmunógeno) se ha visto que influyen en los niveles de IgE. En los pacientes con Rinitis estacional, la concentración de IgE se eleva solamente durante la estación del pólen. En los niños con Asma perenne se ha encontrado que tienen un mayor promedio en los valores de IgE que los niños con Asma estacional. El tiempo de muestreo en relación al período de los síntomas es un factor importante en la evaluación del nivel

IgE. Durante la Inmunoterapia específica y bien indicada hay una disminución gradual de IgE que se acompaña generalmente de una elevación de anticuerpos IgG bloqueadores en el suero. (6)

Evidencias recientes sugieren que el desarrollo de anticuerpos IgA e IgG en secreción nasal y con capacidad bloqueadora aparecen durante la inmunoterapia y su presencia puede correlacionarse con mejoría de los síntomas. Es obvio que dicho tratamiento puede ser inefectivo si no es acompañado de la eliminación de otros agentes nocivos al paciente.

La investigación de pacientes con posible alergia atópica incluye una correcta historia clínica, pruebas cutáneas y pruebas de exposición.

La introducción de pruebas *in vitro* para la determinación de IgE total (PRIST) y la de anticuerpos específicos a varios alérgenos (RAST) (7) ha creado gran interés debido a su potencial para facilitar la investigación alérgica.

Muchos extractos comerciales contienen glicerina como ---
preservativo y agente estabilizante para asegurar la po-
tencia de los extractos alergénicos. En concentraciones --
muy potentes de dichos extractos; la cantidad de gliceri---
na puede producir una roncha y eritema cutáneo en el 95% --
de los pacientes, aún usando pruebas cutáneas estandari-----
zadas. Se requiere entonces de gran experiencia para dis--
tinguir entre la reacción cutánea no específica y aquellas -
producidas por el extracto alergénico.

El problema sigue siendo un RAST negativo y una prueba -----
cutánea positiva, una IgE inespecífica baja en un pacien-----
te quien, clínicamente tiene enfermedad "atópica". Hay ---
varias posibilidades que pueden explicar esta discrepancia:

- I) La roncha y el eritema cutáneo pueden no ser media-
dos por IgE.

- II) Hay algunos alergenos que no se unen lo suficiente--
mente a los discos, además las posibilidades de erro-
res técnicos utilizando RAST y PRIST son significantes.

III) Anticuerpos bloqueadores, IgE, IgG e IgA pueden --
con frecuencia interferir en RAST y PRIST.

El clínico no puede sentirse seguro con un simple nivel-elevado o bajo de RAST o de IgE PRIST, debe saber y conocer las derivaciones standard y otros potenciales que señalan errores técnicos.

Desafortunadamente, algunos médicos han confirmado o desechado un diagnóstico de alergia, e iniciado u omitido -tratamiento, confiando únicamente en el RAST.

PRUEBAS CUTANEAS INMEDIATAS. (MEDIDAS POR IgE)

Para evaluar a los pacientes con posible enfermedad alérgica 2 técnicas son extensamente empleadas; las pruebas-intradérmicas y las epicutáneas. Las concentraciones de-antígenos requeridas para las pruebas epicutáneas son -aproximadamente 1000 veces más fuertes que aquellas necesarias para las pruebas intradérmicas. Los extractos -acuosos o glicerinados pueden ser usados para las prue-bas epicutáneas. Las soluciones para pruebas epicutáneas

III) Anticuerpos bloqueadores, IgE, IgG e IgA pueden --
con frecuencia interferir en RAST y PRIST.

El clínico no puede sentirse seguro con un simple nivel-elevado o bajo de RAST o de IgE PRIST, debe saber y conocer las derivaciones standard y otros potenciales que señalan errores técnicos.

Desafortunadamente, algunos médicos han confirmado o desechado un diagnóstico de alergia, e iniciado u omitido -tratamiento, confiando únicamente en el RAST.

PRUEBAS CUTANEAS INMEDIATAS. (MEDIDAS POR IgE)

Para evaluar a los pacientes con posible enfermedad alérgica 2 técnicas son extensamente empleadas; las pruebas-intradérmicas y las epicutáneas. Las concentraciones de-antígenos requeridas para las pruebas epicutáneas son -aproximadamente 1000 veces más fuertes que aquellas necesarias para las pruebas intradérmicas. Los extractos -acuosos o glicerinados pueden ser usados para las prue-bas epicutáneas. Las soluciones para pruebas epicutáneas

son más rápidas y fáciles de realizar, menos traumáticas y mucho más libres de riesgos que las intradérmicas. Existe buena correlación entre los resultados de las pruebas epicutáneas adecuadamente realizadas, anticuerpos IgE específicos (RAST) y pruebas de provocación bronquial en estudios hechos con polen de ambrosía y polvo casero (dermatofagoides farinas). Las pruebas epicutáneas e intradérmicas correlacionan bien cuando se usan concentraciones - alergénicas no irritantes. Además se ha encontrado buena correlación en pacientes con pruebas epicutáneas positivas, pruebas de provocación nasal y RAST. La prueba intradérmica es más específica en pacientes con menor reactividad. Sin embargo, este tipo de prueba produce resultados falsos positivos si el pH osmolaridad y contenido de glicerina no son estrictamente controlados. Se han encontrado pruebas de provocación bronquial positivas en el 90% - de los asmáticos quienes tuvieron una roncha de 5 mm. o - más en las pruebas cutáneas por técnica epicutánea o intradérmica (1:1000 peso/vol.), correlacionan bien con otras pruebas de hipersensibilidad inmediata (liberación de histamina, RAST y pruebas de provocación).

La estandarización y cuantificación del potencial biológico de los alérgenos usados en las pruebas cutáneas es un tema debatible puesto que generalmente disponemos de métodos de estandarización (unidades de nitrógeno proteico, - y relación peso/volumen) que no correlacionan con su potencial biológico. Este problema es difícil debido a que es imposible identificar y cuantificar antígenos específicos, excepto para Ambrosía (AgE, AgK, Ra3, Ra5); gramu de centeno (grupo I, II y III) y polvo (especies de dermatofagoides).

No hay lineamientos concernientes a mantener la estabilidad de las soluciones alérgicas después que ellas han sido diluidas para pruebas e inmunoterapia. Los extractos secos congelados pueden ser estables hasta 15 meses - y la glicerina puede actuar para estabilizar los extractos por un mecanismo desconocido. La actividad biológica de los extractos alérgicos puede ser destruida por cambios extremos de temperatura, y algunas pruebas cutáneas falsas positivas pueden presentarse cuando algunos componentes inespecíficos liberen histamina, o la glicerina se encuentra a concentración mayor de 5% en el material de

prueba.

Las drogas usadas para tratar las manifestaciones alérgicas en el tracto respiratorio, pueden interferir con el diagnóstico disminuyendo las reacciones cutáneas. Los medicamentos como los β agonistas afectan las pruebas cutáneas, pero pueden ser retiradas fácilmente antes de las mismas.

Los antihistamínicos son las principales preparaciones orales que parecen deprimir la reactividad cutánea (reacciones tipo I) con inhibición significativa de dichas reacciones por 1 a 8 días posteriores a la suspensión del medicamento. Los tranquilizantes o antieméticos del tipo de la fenotiazina e imipramina tienen actividad antihistamínica y también deben ser retirados antes de practicar las pruebas.

Material y Métodos:

Se estudiaron 60 pacientes escogidos de un grupo en que por los datos clínicos, y de acuerdo a nuestras experien

prueba.

Las drogas usadas para tratar las manifestaciones alérgicas en el tracto respiratorio, pueden interferir con el diagnóstico disminuyendo las reacciones cutáneas. Los medicamentos como los β agonistas afectan las pruebas cutáneas, pero pueden ser retiradas fácilmente antes de las mismas.

Los antihistamínicos son las principales preparaciones orales que parecen deprimir la reactividad cutánea (reacciones tipo I) con inhibición significativa de dichas reacciones por 1 a 8 días posteriores a la suspensión del medicamento. Los tranquilizantes o antieméticos del tipo de la fenotiazina e imipramina tienen actividad antihistamínica y también deben ser retirados antes de practicar las pruebas.

Material y Métodos:

Se estudiaron 60 pacientes escogidos de un grupo en que por los datos clínicos, y de acuerdo a nuestras experien

cias nos ofreciera ciertas posibilidades de éxito terapéutico. 16 de ellos tenían el diagnóstico de Rinitis, 13 el diagnóstico de Asma y 31 el de Rinitis y Asma. Sus edades oscilaban entre 19 y 53 años (promedio de 36 años). De ellos 23 pertenecían al sexo masculino y 37 al sexo femenino, 31 pacientes negaron antecedentes alérgicos familiares; algunos por desconocimiento del dato.

A todos los pacientes se les determinaron inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) por nefelometría usando el nefelómetro de Behring, IgE sérica total por PRIST Phadebas, así como en todos ellos se practicaron un total de 781 RAST a varios alérgenos; Dermatofagoides Pteronusius, D. Farinae, polvo casero ambrosía, aspergillus, alternaria, capriola, penicilium, artemisa, etc.

Se practicaron pruebas cutáneas intradérmicas en todos los pacientes. Los alérgenos se encontraban diluidos para dichas pruebas en solución de Evans y a concentraciones de 1:1000 (peso/volumen).

El total de los pacientes con pruebas cutáneas positivas -- fueron sometidos a inmunoterapia específica. Todos ellos -- presentaban síntomas inmediatamente después de la inhalación del alérgeno.

A 12 pacientes con pruebas cutáneas negativas y RAST positivo al polvo con niveles bajos, se les instituyó tratamiento con vacuna placebo (suero fisiológico) y medicamentos beta-adrenergicos y/o teofilina en solución alcohólica controlando los niveles sanguíneos del medicamento. Nueve de estos -- enfermos presentaban síntomas en la inhalación de polvo y los tres restantes permanecían sintomáticos después de esta prueba.

La mejoría se valoró arbitrariamente en buena, regular, y -- mala de acuerdo a la relación de síntomas relatados por los mismos pacientes, la cantidad de medicamentos sintomáticos -- que usaban, así como la exploración física practicada.

RESULTADOS:

De los 60 pacientes estudiados, sólo 19 (31.6%) mostraron -- IgE sérica total elevada (normal de 69-361U/ml), 13 pacientes tuvieron niveles en límite máximo superior normal y 13 ----- pacientes tuvieron nivel bajo (menos de 30 unidades) y el --

El total de los pacientes con pruebas cutáneas positivas -- fueron sometidos a inmunoterapia específica. Todos ellos - presentaban síntomas inmediatamente después de la inhalación del alérgeno.

A 12 pacientes con pruebas cutáneas negativas y RAST positivo al polvo con niveles bajos, se les instituyó tratamiento con vacuna placebo (suero fisiológico) y medicamentos beta-adrenergicos y/o teofilina en solución alcohólica controlando los niveles sanguíneos del medicamento. Nueve de estos - enfermos presentaban síntomas en la inhalación de polvo y los tres restantes permanecían sintomáticos después de esta prueba.

La mejoría se valoró arbitrariamente en buena, regular, y - mala de acuerdo a la relación de síntomas relatados por los mismos pacientes, la cantidad de medicamentos sintomáticos - que usaban, así como la exploración física practicada.

RESULTADOS:

De los 60 pacientes estudiados, sólo 19 (31.6%) mostraron -- IgE sérica total elevada (normal de 69-361U/ml), 13 pacientes tuvieron niveles en límite máximo superior normal y 13 ----- pacientes tuvieron nivel bajo (menos de 30 unidades) y el --

resto fue normal. Las otras inmunoglobulinas estaban dentro de límites normales en todos los pacientes.

En 30 de ellos 50% el RAST fue positivo y correspondiendo - principalmente a *Dermatofagoides Pteronysinus*, *D. Farinae*, - Polvo casero, *Ambrosia* y *Capriola*.

Las pruebas cutáneas fueron positivas en 48 de los 60 pa - cientes o sea el 80%, presentando todos ellos relación cli - nica entre sus molestias y exposición con los alergenos.

A los 4 meses de tratamiento los enfermos con inmunoterapia específica se hallaban mejorados en un 70%.

De los 12 pacientes con PRIST positivo y pruebas cutáneas - negativas que se les instituyó vacuna placebo, 5 de ellos-- se hallaban controlados con medicamentos y los 7 restantes- habían llevado una evolución muy irregular, 3 abandonaron - la teofilina por irritación gástrica y en todos se tuvo que recurrir al uso de corticoides por períodos cortos, motivo- por lo que se instituyó Inmunoterapia específica. Cuatro me - ses después había una mejoría franca en 9 pacientes, 7 de -

ellos usaban Beta-adrenergicos ocasionalmente y 3 continuaban con problemas y su control seguía siendo difícil. Hacemos notar que en este grupo no existía relación clínica -- entre la presentación del cuadro y la inhalación del posible alérgeno.

Al año de tratamiento 54 pacientes se encontraban asintomáticos por lo que se calificó el resultado como bueno, 6 de ellos usaban sintomáticos ocasionalmente, siempre correlacionado su uso con problemas de infección rino^{nasal} faríngea agregada y los 3 pacientes problema ya mencionados se les controlaba solamente con medicamentos y muy difícilmente.

CONCLUSIONES:

- I) De acuerdo a varias publicaciones el tratamiento -- de base de inmunoterapia y de acuerdo a bases consideradas hace poco tiempo estrictamente científicas, solo se debía instituir dicho tratamiento a los pacientes que mostraron IgE elevada y RAST detectable.

ellos usaban Beta-adrenergicos ocasionalmente y 3 continuaban con problemas y su control seguía siendo difícil. Hacemos notar que en este grupo no existía relación clínica -- entre la presentación del cuadro y la inhalación del posible alérgeno.

Al año de tratamiento 54 pacientes se encontraban asintomáticos por lo que se calificó el resultado como bueno, 6 de ellos usaban sintomáticos ocasionalmente, siempre correlacionado su uso con problemas de infección rino faríngea agregada y los 3 pacientes problema ya mencionados se les controlaba solamente con medicamentos y muy difícilmente.

CONCLUSIONES:

- I) De acuerdo a varias publicaciones el tratamiento -- de base de inmunoterapia y de acuerdo a bases consideradas hace poco tiempo estrictamente científicas, solo se debía instituir dicho tratamiento a los pacientes que mostraron IgE elevada y RAST detectable.

II) Creemos que las pruebas cutáneas bien utilizadas - y sobre todo la relación clínica entre exposición a ciertos antígenos y la presentación de síntomas - son los datos más seguros y baratos.

El RAST complementa el estudio y en un 50% más o menos podría ser el único estudio que se le practicara a un alérgico. Sin embargo, su exactitud diagnóstica no está acorde con el porcentaje que se esperaba, ya que actualmente sabemos de varias posibilidades de fallas.

La IgE inespecífica tampoco resulta ser *conditio sine qua non* para el diagnóstico de Alergia.

En nuestro estudio la relación clínica exposición de alérgico y síntomas, así como pruebas cutáneas fueron absolutamente superiores en el diagnóstico que el RAST y RIST.

En este estudio estamos demostrando que la Inmunoterapia - utilizada sobre bases clínicas principalmente, es de gran utilidad. Si aceptáramos que se trata de un procedimiento -

terapéutico tipo placebo, por el tipo de planteamiento del estudio, sería el placebo más barato utilizado en estas enfermedades y que hasta el momento no ha demostrado riesgos significativos.

Sin embargo, investigaciones recientes distan mucho de considerar a este tratamiento como placebo.

PACIENTES CON ASMA Y RINITIS

20

TOTAL: 60 ENFERMOS

Pruebas Cutáneas Positivas	Pruebas Cutáneas Negativas	Relación Clínica Franca	Inhalación Síntomas	IgE Elevada	RAST Detectable	IgE Normal	RAST Negativo	Imunoterapia por un año	Resultados
48		48+		7	18	41	30		Bueno en 48 pacientes
	12	9+		9	9				Bueno en 9 pacientes
		3-		3	3				Malo en 3 - pacientes
80%	20%	57 + 25% 100%	5 - 5%	31.6%	50%	66.3%	50%		

+ Positivo
- Negativo

- 1) R, Doerr: *La Anafilaxia*. Ed. Biblioteca IBYS. de Ciencias Biológicas. Madrid 1954.
- 2) Samuel, Broder: *Cellular regulation of immune function*. 3. of *Allergy and Clinical Immunology*. Vol. 65 N.4, 1980.
- 3) Ellis, L.R, and Stuart, F.S: *Regulation of The Immune Response Inducer and Suppressor T-Lymphocyte Subsets in Human Beings*. *New England. J. of Med.* Vol. 123 No. 6 Dec. 1979.
- 4) Edelman, G.M. : *Cellular selection and regulation in the immune response*. Raven Press. N.Y. 1974.
- 5) Giorgio, W.C. et al: *Imbalances of T cell subpopulations with atopic diseases, and effect of specific immunotherapy*. *J of - Imm.* Vol 123 No. 6. Dec. 1979.
- 6) Norman, S.P: *An overview of immunotherapy: Implications of the future*. *J. of Allergy and Clin. Imm.* Vol. 65 No. 2, Feb.1980.
- 7) Adkinson , F.N.: *The radioallergoabsorbent test: Uses and ---- abuses* *J. of Allergy and Clin. Imm.* Vo. 65 No. 1. Jan 1980.