

11220  
20/1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina  
División de Estudios Superiores

Hospital General de México  
Secretaría de Salubridad y Asistencia



RINITIS ALERGICA E INMUNIDAD CELULAR

ASOCIACION MEXICANA  
HOSPITAL GENERAL  
SECRETARIA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA  
MEXICO

# Tesis de Postgrado

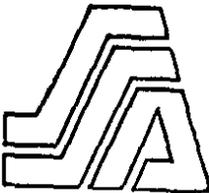
Que para obtener el Título de  
ESPECIALISTA EN ALERGOLOGIA

P r e s e n t a

DRA. MA. CARMEN LARA IBARRA

*Bo  
Comonster.*

*Yo B<sup>2</sup>  
Lara*



México, D. F.

1984



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.

## C O N T E N I D O

INTRODUCCION .....	PAG I
HISTORIA .....	2
GENERALIDADES .....	2
ESTRUCTURA Y FISIOLOGIA NASAL .....	3
DEFINICION .....	8
INCIDENCIA .....	8
ETIOLOGIA Y PATOGENIA .....	9
HISTORIA NATURAL .....	13
CUADRO CLINICO .....	13
MEDIADORES BIOQUIMICOS .....	18
DIAGNOSTICO .....	19
TRATAMIENTO .....	23
INMUNOLOGIA DE LA RINITIS ALERGICA .....	29
MATERIAL Y METODOS .....	32
RESULTADOS .....	36
DISCUSION .....	39
CONCLUSION .....	46
BIBLIOGRAFIA .....	47

## REVISION DE LA RINITIS ALERGICA Y SU RELACION CON LA INMUNIDAD CELULAR

### INTRODUCCION

La rinitis alergica, padecimiento crónico, autolimitado generalmente, fue reportado por primera vez en el siglo XVI- y posteriormente ha sido estudiado de manera extensa.

Con el paso de los años se ha investigado su patogenia- y su etiología, pasos muy importantes para su tratamiento.

Sin embargo, la inmunidad celular, de importancia en la patogenia del padecimiento, solamente ha sido mencionada, y no existen estudios concluyentes. Diversos autores apoyan la ausencia de relación con la misma, mientras que otros apoyan apasionadamente ésta.

En este trabajo de investigación estudiamos 31 pacientes con el objeto de observar la alteración de la inmunidad celular, especialmente cuando esta se encuentra disminuida, en ausencia de infección sobreagregada, ya sea a nivel faringeo o sinusal.

Para tal efecto los pacientes estudiados tenían niveles de IgE elevada, y libres de procesos infecciosos.

Con esta breve introducción, procederemos a dar un esbozo general del padecimiento y posteriormente de la inmunidad celular.

## HISTORIA

Fueron Batallus de Pavia en 1565, y Biuni de Gerus en 1673, los primeros en reportar en la literatura médica, lo que posteriormente se llamaría rinitis alérgica. Sin embargo hasta el siglo XIX la sintomatología de la rinitis alérgica se reconoció claramente. En 1819 J.D. Bostock describió un caso de rinitis alérgica con el nombre "catharrus aestivus" - tomando como factores causales a los rayos de sol, el viento y el aroma de los pastos.

En 1873, C. Blackley, observó que era el polen de los pastos el causante de este proceso alérgico (1). En 1905 Von Pirquet y Schick observaron que era posible transferir pasivamente esta sensibilidad de un individuo a otro (2,3).

En 1923 Coca y Noon dieron las bases de la desensibilización específica en este padecimiento (4).

Así pues con el paso de los años, las investigaciones -- han llevado al descubrimiento del mecanismo fisiopatogénico del padecimiento, que posteriormente trataremos.

## GENERALIDADES

La palabra atopia fue utilizada por vez primera en 1923 por Coca y Cook, para describir a individuos con antecedentes hereditarios de enfermedades alérgicas, por lo que ahora la presentación familiar del padecimiento sugiere un factor genético. Aunque esta predisposición genética, no parece determinar el órgano que será afectado, ya que generalmente el paciente presenta afección de varios al mismo tiempo. De manera similar existen una gran variedad de alérgenos a los cuales el individuo atópico puede desarrollar sensibilidad alérgica (4).

En vista de la íntima relación de atopia y alergia, existen por lo menos 4 hipótesis :

- 1.- Predisposición del individuo de producir anticuerpo sensibilizante cutáneo, debido a diferencias hereditarias en su aparato inmunológico.
- 2.- Existencia de un defecto enzimático, que permite la retención prolongada del antígeno con la consecuente elevación en la producción de anticuerpo.
- 3.- Aumento en la reactividad a los mediadores farmacológicos liberados de las células efectoras in vivo.
- 4.- Existencia de un defecto en la barrera de defensa local que permite un aumento en la absorción de los antígenos a través de superficies mucosas y/o un contacto más eficiente entre el antígeno y las células inmunológicamente competentes. (4)

#### ESTRUCTURA Y FISILOGIA NASAL.

La nariz, se encuentra en contacto íntimo, tanto con el medio ambiente externo, como con el interno, por lo tanto se ve afectada por una gran variedad de estímulos (5).

Durante la vida fetal, la cavidad nasal primitiva (desarrollada a partir del ectodermo), se separa de la rinofaringe (desarrollada a partir del endodermo), por medio de una membrana buconasal, que se destruye a la sexta semana de vida intrauterina, conectando así ambas cavidades, (6). De esta forma la nariz queda compuesta por dos narinas, separadas una de otra por el septo nasal óseo y cartilaginoso, inferiormente -- por la pared de la boca y lateralmente por los senos y cartilagos laterales (5)(Fig 1).

Aun cuando la nariz esta compuesta de dos narinas, la ma-

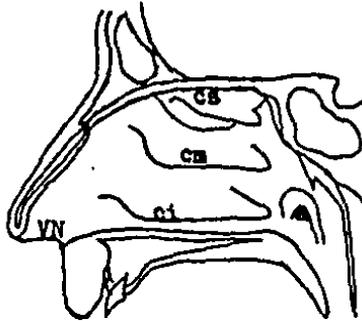


Fig I.

Corte lateral de la cavidad nasal.  
a;adenoides; cs;cornete superior ;  
cm;cornete medio; ci;cornete infe-  
rior; VN;vestibulo nasal.  
(tomado de Mygind ,Nasal allergy,  
1979).

yor parte de la respiracion nasal se lleva a cabo por una so-  
la narina.Esto se debe a que la narina que se esta utilizando  
se encuentra menos congestionada y por lo tanto ofrece menos-  
resistencia.El ciclo nasal es un mecanismo normal que varia -  
el estado de congestion cada 3-8 hrs.El ciclaje tambien puede  
ser ocasionado por estímulos anormales como la reaccion aler-  
gica, o un estímulo adrenérgico tóxico aplicado a una narina-  
este puede variar en minutos en estos casos;el tipo de ciclaje  
normal es un fenómeno que permite que una narina descanse-  
para ser limpiada físicamente, mientras que la otra narina --  
trabaja (5).

En la pared lateral de la cavidad nasal se encuentran tres repliegues de mucosa (cornetes)(6). Los cornetes pueden observarse en la luz de la cavidad nasal, y presentan un sistema vascular complejo, de tipo erectil, con glandulas mucosas, que son los elementos primarios que acondicionan el aire (5). La mucosa nasal esta constituida principalmente por tres clases de epitelio :

- 1.- epitelio escamoso
- 2.- epitelio de transición
- 3.- epitelio columnar ciliado pseudoestratificado (7).

Dicho epitelio se encuentra sobre una membrana basal y lamina propia (6). La presencia del epitelio ciliado, ocasiona que la capa mucosa se desplace a una velocidad de 9 mm x min- (5), limpiandose de esta forma de partículas extrañas, que en algunas ocasiones podrían ser alergenicass.

La membrana basal es una doble capa de colágena y fibras de reticulina, la cual suele engrosarse en los pacientes que presentan rinitis alergica (6). Es importante considerar que la nariz filtra diez mil o mas litros de aire en 24 hrs. Este aire contiene billones de partículas alergenicass, infecciosas toxicas, e irritantes.

Las partículas alergenicass pueden ocasionar el proceso mediado por IGE, conocido como rinitis alergica. Otros mecanismos inmunologicos rara vez se presentan, pero es necesario tomarlos en cuenta. Los irritantes y tóxicos desencadenan la enfermedad por daño directo, y por liberacion de mediadores.

Los cambios de temperatura y humedad relativa tambien pueden ocasionar liberación de mediadores a nivel de la celula cebada. En cuanto al medio interno, la sangre contiene una gran variedad de sustancias, tales como agentes farmacológicos y hormonas, que en algunas ocasiones pueden ocasionar daño a la mucosa con liberacion de mediadores, dando lugar al proces-

so conocido como rinitis medicamentosa. En cuanto a los alimentos, estos o sus metabolitos pueden actuar como alérgenos, y originar la rinitis alérgica (5).

La lámina propia es la capa entre el epitelio y el pericondrio o el periostio y presenta tres capas: la más superficial con gran celularidad, la intermedia glandular y la basal muy vascularizada (5,6).

La vasculatura nasal consiste de vasos arteriales, venosos, sinusoides, capilares arteriolas y cortos circuitos AV (5,6). Las glándulas son de dos tipos: las seromucosas de las cuales hay aproximadamente 220,000 y las glándulas serosas que son más grandes y en cantidad aproximada de 250, localizándose en la parte anterior de la nariz (7).

Los vasos sanguíneos presentan receptores para la histamina, por lo que este mediador químico tiene un efecto directo sobre la circulación, (8,9). Estos vasos sanguíneos se pueden clasificar funcionalmente en vasos de resistencia, intercambio y de capacitancia. Esta clasificación funcional se justifica debido a la observación de que ciertos medicamentos y mediadores tienen un efecto mayor en ciertos tipos de vasos. La palidez típica de la mucosa es debida a constricción de los vasos de capacitancia. Por lo tanto un vasoconstrictor solo normalizará en parte el flujo sanguíneo nasal, y empeorará la anemia de la mucosa (7).

La inervación primaria de la nariz es por el sistema nervioso autónomo parasimpático (nervio vidiano), el cual inerva tanto a la vasculatura como a las glándulas mucosas (5,7,10).

Las fibras sensoriales provienen del nervio trigémino, y la inervación simpática del ganglio cervical superior (6,7).

Como se mencionó anteriormente, la capa más superficial de la lámina propia se encuentra con abundancia de células, entre las que se encuentran fibroblastos, histiocitos, células cebadas, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, macrófagos y células

las plasmáticas (6). Selye ha llamado a la célula cebada el equipo de emergencia del cuerpo. Durante los procesos infecciosos, las células cebadas liberan histamina para aumentar el flujo sanguíneo, y heparina para mantener libre la circulación. La liberación de mediadores de la célula cebada también puede aumentar la secreción glandular, como se observa en la rinitis (5).

Se ignora el papel que desempeñan los fibroblastos y los histiocitos en la reacción alérgica (6), en cambio se sabe que las células cebadas aumentan en el paciente alérgico a más de 200 x mm cúbico. (7).

En resumen, la nariz actúa como filtro y la eficacia de esta función depende del tamaño de las partículas inhaladas, las de gran tamaño se depositan en la nariz, y debido a la depuración mucociliar dicha partícula estará en contacto con la mucosa por espacio de 10 - 30 min (8). En caso de afectación a los sistemas anteriormente descritos, el tiempo de exposición a esta se alargará con la consecuente formación de anticuerpo reagínico tipo IGE.

## RINITIS ALERGICA

### DEFINICION.

La rinitis alérgica es un proceso inflamatorio de las -  
vias aéreas nasales, en respuesta a un antígeno exógeno (alérgico), ocasionado por una respuesta inmunológica de tipo inmediato (Tipo I) (3).

Puede subdividirse en rinitis alérgica estacional, y rinitis alérgica perenne (4).

Esta puede presentarse como un padecimiento aislado o en asociación con síntomas bronquiales, cutáneos, y más frecuentemente del tracto gastrointestinal (11).

### INCIDENCIA

La incidencia real se ignora, debido a que los pacientes con sintomatología leve no suelen consultar al médico. Se presenta con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes, generalmente es un padecimiento autolimitado, con duración de 2-9 años, pero puede extenderse a 15 años o más (3).

El riesgo de desarrollar rinitis alérgica depende del -- campo atópico familiar y al grado de exposición a alérgenos - con alto poder sensibilizante, por lo que la frecuencia de rinitis varía considerablemente de un lugar a otro (11).

En un estudio realizado en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México (SSA), de revisión de 2200 expedientes, se encontró una incidencia de 24% - de rinitis alérgica (539 casos), cuando se encontraba el padecimiento en asociación con asma bronquial, esta incidencia disminuía a 20%. La presentación suele ser más frecuente en el sexo femenino 3:1. (133).

## ETIOLOGIA Y PATOGENIA

La rinitis alérgica se considera como un ejemplo clásico de la hipersensibilidad inmediata (12-17) (fig2). La respuesta clínica a este tipo de antígenos involucra primariamente al anticuerpo reagínico IgE (12-18), que se sabe es el anticuerpo de larga duración, termolábil (se destruye a 56 grados C), y que presenta una mayor selectividad en la fijación a tejidos, la cual es mayor si el tejido es homólogo (19).

El padecimiento puede encontrarse en asociación a otra subclase de inmunoglobulina, la IgG4 (20), la que se ha encontrado más frecuentemente en niños (21). La producción de anticuerpos de este tipo contra antígenos ambientales es persistente, aumenta con dosis repetidas de antígeno y muestra una asociación familiar (22).

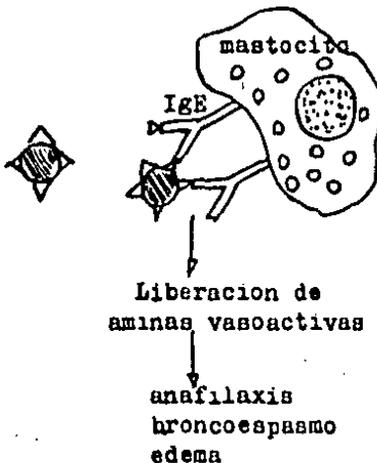


Fig 2  
Reacción de hipersensibilidad  
inmediata Tipo 1 (Gell y Coombs).  
Tomado de Fudenberg, Basic and Clinical Immunology (1982)

Las respuestas de tipo dual suelen ser frecuentes, esto es, una respuesta de tipo inmediato, se continúa con una respuesta de tipo mediato (de 6-12 hrs ) (20-24), siendo ambas -mediadas por IgE (25). Sin embargo las reacciones de tipo inmediato son las únicas que se han relacionado con la patogenicidad y las de tipo mediato han sido virtualmente ignoradas por el clínico (26).

En otros estudios se ha podido demostrar que en ratones el estado de pobre respuesta de IgE, no es reflejo de una incapacidad genética para desarrollar IgE, sino una manifestación de su habilidad genética de inhibir activamente su síntesis, demostrándose de esta manera, que dicha incapacidad se encuentra mediada por linfocitos T supresores, los que aparentemente son clase específicos, y ejercen su efecto inhibitorio a dos niveles :

- 1.- la actividad más efectiva parece ser a nivel de inducción de linfocitos T cooperadores específicos.
- 2.- Un segundo locus de actividad inhibitoria, más distal en la respuesta, ya sea impidiendo la cooperación T-B, o suprimiendo la diferenciación del linfocito B y/o su función.

Sin embargo esta capacidad reguladora no es exclusiva del linfocito T supresor; se sabe que los timocitos tienen también efectos inhibitorios potentes sobre la producción de IgE (27), mecanismo independiente de la producción de la misma pues es bien conocido, el complejo sintomático observado en la rinitis alérgica es debido a la interacción de la IgE - específica unida a las células blanco, como basófilos y células cebadas, y no por la IgE circulante (28-29). Estos niveles de IgE pueden elevarse en una gran variedad de padecimientos, entre los que se incluyen: procesos alérgicos, enfermedades -

hepáticas, larva migrans visceral, ascariasis y otras parasitosis, hemosiderosis pulmonar, y formas raras de procesos infecciosos (4).

El control de la síntesis de IgE por el linfocito B parece depender en parte, del linfocito T cooperador, el cual inicia su síntesis. Sin embargo, tal cooperación T-B parece estar sujeta a una supresión por la población T radiosensible (30-31). Se sabe ya que el linfocito T cooperador es radioresistente y el supresor muy radiosensible.

Se sugiere que existen dos subpoblaciones de células productoras de IgE, funcionalmente diferentes. La primera subpoblación podría estar representada por precursores del linfocito B que se encuentran presentes tanto en la población normal como en la población alérgica, que necesitan proliferar y pueden ser activadas por PKW (mitógeno pokeweed), para producir IgE en condiciones experimentales. La segunda subpoblación comprende células formadoras de IgE en forma espontánea y que son las que predominan en el paciente alérgico (32-34). Esta producción espontánea de IgE aumenta significativamente con la deplección de linfocitos T (33).

Las células que son responsables de la producción persistentemente alta de IgE, son liberadas a la circulación general, a partir de sitios de síntesis preferencial de IgE como son los tejidos respiratorios y el tracto gastrointestinal. - Aparentemente dichas células llevan en su superficie al antígeno Dr y carecen de IgE de superficie (34).

Así mismo, existen dos tipos diferentes de linfocitos T-supresores: los T-supresores de la síntesis de IgE inducida por PKW los cuales son funcionalmente diferentes de los supresores de la síntesis espontánea de IgE (32).

Por ello, esta producción espontánea aumenta significati-

vamente cuando el paciente presenta una deficiencia de linfocitos T (33), estando específicamente la alteración a nivel del linfocito T supresor (35), razón de los altos niveles de IgE en el paciente alérgico (36).

En resumen, podemos decir que existen por lo menos tres tipos de señales diferentes para la diferenciación de las células productoras de IgE :

- 1.- efecto del linfocito T cooperador antígeno específico
- 2.- efecto del linfocito T cooperador no antígeno específico
- 3.- efecto supresor específico y no específico (37).

La eosinofilia, aun cuando no es característica de la rinitis alérgica suele presentarse con gran frecuencia, y ya han sido identificados por lo menos dos factores quimiotácticos específicos para los eosinófilos (38).

Para entender adecuadamente la reacción alérgica hay que tomar en cuenta una serie de factores :

- 1.- el número total de células cebadas y basófilos en una región determinada del organismo
- 2.- el número de sitios receptores de IgE por basófilo y célula cebada, los cuales varían de 30,000 a 200,000 por célula .
- 3.- la cantidad de histamina en cada célula cebada o basófilo, y la cantidad capaz de ser liberada, la cual varía de un individuo a otro.
- 4.- la permeabilidad de la piel y mucosas
- 5.- la cantidad y tipo de enzimas capaces de procesar antígenos.
- 6.- el número, tipo y afinidad de moléculas acarreadoras capaces de producir a partir de haptenos, antígenos completos.
- 7.- genes de respuesta inmunológica que controlan la extensión de una respuesta de IgE contra diferentes antígenos.
- 8.- la presencia y cantidad de los llamados anticuerpos bloqueadores.

9.- la extensión de la reactividad tisular en respuesta a un tipo o cantidad de mediador químico en cada individuo (39-40)

En pacientes con rinitis alérgica, los estudios de histocompatibilidad son escasos y poco prometedores. Hasta el momento actual la asociación se ha realizado con el haplotipo AlBb y A3B7. (13)

#### HISTORIA NATURAL

La historia natural en el individuo no tratado varía considerablemente. La curación espontánea se suele presentar con mayor frecuencia de lo que se creería y se asocia generalmente con el inicio del asma bronquial.

Es difícil predecir que pacientes presentaran una curación espontánea, quienes continuaran con rinitis y quienes desarrollaran asma (3).

#### CUADRO CLINICO

Cuando inicia el proceso, suele confundirse con un catarro común que se ha prolongado demasiado. Los niños presentan una tríada sintomatológica típica: estornudos, rinorrea y prurito (39). El paciente adulto se queja principalmente de rinorrea anterior hialina (límpida), abundante, estornudos y prurito nasal. Otro dato de gran importancia es el prurito en el paladar blando, que indica que el sistema mucociliar ha transportado sustancias alérgicas a la rinofaringe (5). Generalmente el cuadro empeora con las condiciones climáticas como -

la humedad excesiva, cambios rápidos en la temperatura, factores como la contaminación, humo, aerosoles, perfumes y otros irritantes exacerbaban el proceso, así como el stress emocional que lo suele exacerbar (41)(Fig 3).

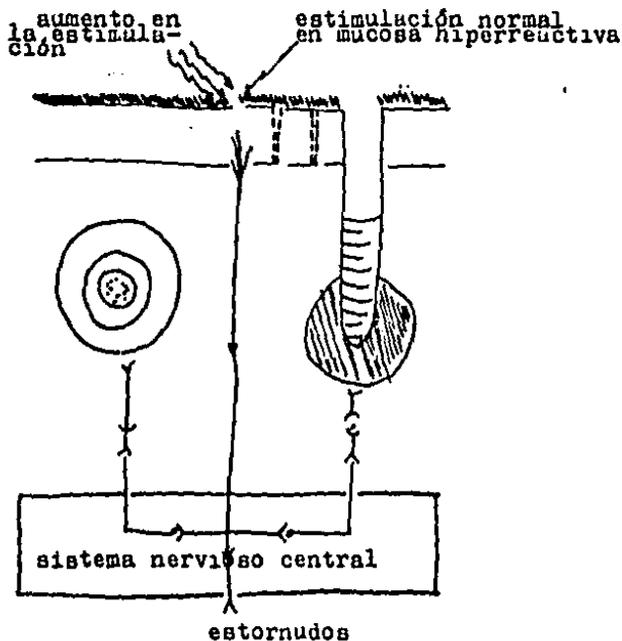


Fig 3

La exposición al alérgeno o cambios en la temperatura o humedad ocasionan irritación nasal con estornudos, rinorrea, y obstrucción nasal (Tomado de Mygind, 1982, J - allergy clin immunol)

La exposición de la mucosa nasal al alérgeno aumenta el número de células epiteliales mediadoras ; basófilos en la superficie y células cebadas entre las epiteliales. Ambos tipos celulares parecen tener la misma importancia. La histamina liberada a partir de estas células incrementa la permeabilidad capilar y promueve la penetración del alérgeno y el contacto con un mayor número de mastocitos en la submucosa. La histamina también la permeabilidad capilar y dilata los vasos sanguíneos, principalmente a través de un efecto directo sobre los receptores H1 y H2 vasculares. El prurito, estornudos y en alto grado la hipersecreción son causados por un efecto de la histamina sobre los receptores H1 neurogénicos y la hipersecreción por un reflejo parasimpático en los nervios trigémino y vidiano.

La exposición al alérgeno también ocasiona aumento en la reactividad de la mucosa, la cual es de tipo retardado, y probablemente no inducida por la histamina, sino más probablemente por los metabolitos de membrana del ácido araquidónico (fi 4) (7).

Son múltiples los alérgenos implicados en la patogenia de la rinitis alérgica, los más frecuentes suelen ser polenes, hongos, inhalables entre los que se encuentran caspas de animales, polvo de casa y otros; en los niños además de los alérgenos mencionados, se encuentran los alimentos, siendo los más importantes el huevo, trigo y leche (39-42).

El cuadro clínico varía según la edad de presentación. En el lactante suele ser muy confuso, la obstrucción nasal ocasiona trastornos en la succión, la rinorrea posterior puede causar tos (39). Otros síntomas durante el primer año de vida pueden involucrar al tracto gastrointestinal. Estos síntomas se pueden presentar en ciertas circunstancias, como al acer-

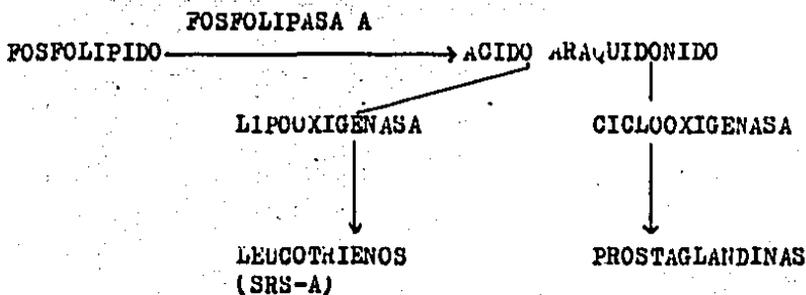


Fig 4

Generación de mediadores químicos  
a través del ácido araquidónico

carse una mascota, o en ciertas épocas del año. También es -- frecuente la presencia de cefalea frontal (cefalea sinusal ), - anosmia, y pérdida del gusto en asociación a rinorrea posterior, lo que ocasiona ardor faríngeo y tos seca.

La combinación de pérdida del gusto y la rinorrea poste - rior pueden ocasionar pérdida del apetito, así mismo la rino - rrea puede también ocasionar náuseas y vomito, principalmente - en los niños muy pequeños.

Muchos de estos niños pueden ser reconocidos por las ca - racterísticas faciales y movimientos que realizan para alivi - ar la obstrucción y el prurito nasal . De las más conocidas es

el saludo alérgico, en el cual frota la nariz hacia arriba - y de forma rotatoria. El constante frotamiento ocasiona acentuamiento de la piel en la parte inferior de la nariz, de modo que se presenta una línea horizontal permanente; la barra transversa, la cual suele ser patognomónica de prurito nasal

Suele asociarse conjuntivitis, al proceso alérgico de las vías aéreas nasales. En asociación con episodios de rinitis alérgica se presenta edema de la parte inferior de los párpados, junto con una coloración azulosa que ha recibido el nombre de "ojeras alérgicas".

La apariencia de la mucosa nasal puede variar de una coloración normal a tono purpúrico por congestión (3), o palidez ocasionada por dilatación de las venas y sinusoides con la consecuente constricción de las arteriolas (8).

Después de la reacción inmediata, algunos pacientes presentan una reacción tardía a las 4-6 hrs, siendo ello la consecuencia inflamatoria directa de la interacción alérgeno-IgE (43).

Mientras que los efectos directos y reflejos de la histamina predominan en la reacción inmediata, la infiltración celular y el edema caracterizan a la reacción tardía. Este tipo de reacción puede ser más importante para el cuadro clínico que la reacción inmediata.

La continua exposición al alérgeno aumenta la reactividad no específica de la mucosa. Estos pacientes suelen reaccionar ante la exposición al aire frío, polvos, humo, detergentes, de forma no inmunológica (8) (fig 3), por una reactividad no específica debido a:

- 1.- aumento en la permeabilidad capilar epitelial
- 2.- aumento en la sensibilidad de los nervios sensoriales
- 3.- cambios en la modulación de los impulsos aferentes al sistema

tema nervioso central

4.- aumento en el número o sensibilidad de los receptores - de las células efectoras (células secretoras y mioepiteliales en glándulas, músculo liso y células endoteliales de vasos -- sanguíneos) (7).

#### MEDIADORES BIOQUÍMICOS

Las sustancias mediadoras liberadas de las células cebadas y de los basófilos se encuentran ya sea preformadas en - los gránulos o se generan a partir de moléculas precursoras - como consecuencia de un trastorno en la membrana plasmática.

Los mediadores preformados son histamina, factor quimio--táctico de los eosinófilos (ECP-A); los derivados de la mem--brana consisten en metabolitos del ácido araquidónico y con--sisten en leucotrienos formados por la vía de la lipooxigenasa (antiguamente conocidos con el nombre de sustancia de re--acción lenta de la anafilaxia SRS-A), y las prostaglandinas - formadas a partir de la vía de la ciclooxigenasa, entre las - cuales también se incluyen a los tromboxanos y prostaciclina (fig 4) (7).

Uno de los mediadores más importantes desde el punto de vista clínico es la histamina, la cual provoca prurito, estornudos, rinorrea acuosa y obstrucción nasal. Así mismo provoca - aumento en la permeabilidad tanto de células endoteliales como epiteliales ocasionando la penetración del alérgeno a la - lámina propia, donde existe un mayor número de células media--doras.

La histamina dilata a los vasos sanguíneos, constriñe algunos otros, ignorándose aún la causa de esta reacción un tan

to paradójica (7).

## DIAGNOSTICO

En la gran mayoría de los casos el diagnostico se basa - en la historia clínica, el examen físico y las pruebas de laboratorio.

La sintomatología que se presenta en la enfermedad nasal es limitada. La nariz puede gotear, dar prurito, y obstruirse. Todos estos síntomas pueden ser ocasionados por diferentes -- padecimientos nasales. Una excepción es el prurito que se considera un signo prominente de la rinitis alérgica. La asociación con la exposición al alérgeno u otro tipo de estímulo - suele ser diagnóstica; cuando la sintomatología se retrasa por horas o días la asociación puede no ser muy clara (5).

El examen físico general no suele ser relevante. Rara vez se presentan síntomas generales que se puedan apreciar por el examen físico a menos que el proceso alérgico se encuentre -- asociado a infección.

Generalmente los datos más importantes se encuentran a ni vel nasal, pudiéndose encontrar una mucosa de característica - pálida, con abundante secreción límpida, y los llamados "hi-- los de plata", que suelen considerarse característicos. Como - ya se mencionó anteriormente, es factible observar los datos de prurito crónico, como son la barba nasal y el mismo estado alérgico, principalmente en los niños. La exploración de orofa- ringe nos puede demostrar un proceso inflamatorio, ya sea con hiperemia o palidez de la misma. Frecuentemente los pacientes- presentan descarga retrofaringea, de tipo mucoso, la cual oca-

siona una pared granulosa fácil de observar.

Entre los estudios de laboratorio mas importantes con los que contamos para apoyar el diagnostico se encuentra :

1.- Determinacion de IgE total. Generalmente los niveles se encuentran elevados (44). Para su cuantificación se utiliza la técnica del PRIST, que detecta cantidades mínimas circulantes de dicha inmunoglobulina (45) (fig 5). Aún cuando niveles elevados suelen indicar proceso alérgico concomitante, no siempre su ausencia indica lo contrario. Los niveles suelen modificarse tanto con la edad del paciente como el momento en el que se toma la muestra. Los niveles se elevan generalmente de forma estacional, disminuyendo de manera notable despues de esta

2.- Determinacion de IgE específica : su cuantificación se lleva a cabo por medio de la técnica del RAST, y suele ser elevada en el paciente alérgico (46). Nuevamente hay que hacer notar que su ausencia no descarta la posibilidad d proceso alérgico, pues hay que tomar en cuenta que solo es posible cuantificar la IgE específica circulante, no así la que se encuentra unida a las células cebadas y basófilos, que finalmente es la causante de la degranulación de las mismas y del cortejo sintomatológico subsecuente.

3.- Niveles elevados de IgE nasal. Tales niveles como su nombre lo indica se llevan a cabo en secreción nasal, ya que el polen al ser inhalado, el primer sitio de contacto es la mucosa nasal, sitio donde alcanza su mayor concentración. La IgE se produce de manera local por el estímulo sensibilizante (131), y es posible detectar cantidades mínimas de la misma por el método ya mencionado (PRIST).

4.- Determinacion de IGA en secrecion nasal. A partir de diversos estudios se ha podido observar que el p.ciente alérgico presenta disminución de esta inmunoglobulina en su secreción nasal (44,50-51). Se piensa que esta disminución es determi---

RADIOINMUNOENSAYO

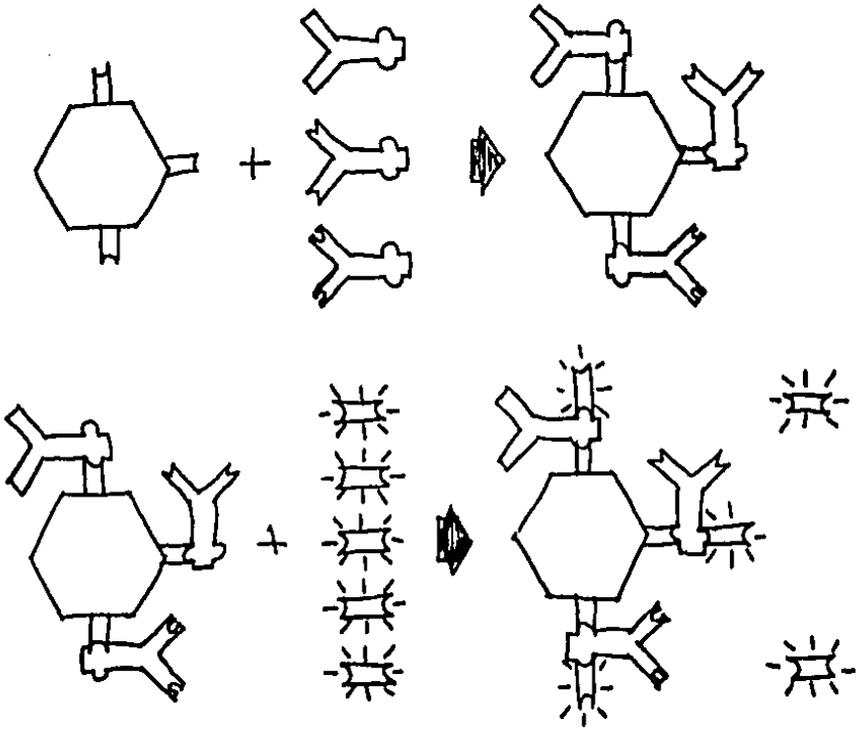


Fig 5

PRIST

nante en el proceso alérgico, ya que de ello resulta la mayor absorción del antígeno a través de la membrana mucosa por defecto en este importante mecanismo protector (52-55), a pesar de que se sabe que otros mecanismos protectores se ponen en juego, como es la producción de IgG local para atrapar el antígeno (12).

5.- Eosinofilia en secreción nasal. Al presentarse el proceso de hipersensibilidad tipo I a nivel de la mucosa nasal, la reacción ocasiona la liberación de mediadores químicos entre los que se encuentran factores quimiotácticos de los eosinófilos, razón por la cual estos se encuentran en las secreciones nasales de los pacientes alérgicos (47). Sin embargo la eosinofilia nasal no es exclusiva del padecimiento alérgico. Se puede observar en padecimientos en los cuales el mecanismo etiopatogénico se ignora, como por ejemplo en la rinitis vasomotora y procesos infecciosos (48). De manera contraria su ausencia no descarta el proceso alérgico, ya que modificaciones en la toma de la muestra y técnica de estudio y búsqueda de eosinófilo en la muestra de secreción nasal, pueden originar la ausencia de los mismos en el frotis del individuo alérgico así como también la toma de medicamentos por parte del paciente.

6.- Eosinofilia periférica. Se considera de dudosa utilidad (44), ya que otros factores, como las parasitosis, tan comunes en nuestro medio, originan eosinofilias periféricas severas, razón por la cual siempre que se encuentra una elevación en las cifras de los eosinófilos, debe realizarse búsqueda de parasitosis, y descartarse cualquier otra de las causas de eosinofilia (56).

7.- Pruebas cutáneas. Cuando se sospecha la posibilidad de que el paciente presente una rinitis de tipo alérgico, es indispensable la realización de pruebas cutáneas, con las cuales se

coloca ya sea intradérmicamente o por escarificación al antígeno sospechoso, y se espera la respuesta de eritema, edema y prurito, la cual en relación con la historia clínica, nos lleva al establecimiento de un tratamiento adecuado.

### TRATAMIENTO

Muchos son los medicamentos que se han utilizado en el tratamiento de la rinitis alérgica, sin embargo el tratamiento racional se debe basar en lo siguiente :

- 1.- Eliminar o reducir la cantidad de alérgeno que llega al tracto respiratorio.
- 2.- Bloquear la respuesta alérgica a nivel de la mucosa, sin alterar la sensibilidad del paciente. Esto incluye el tratamiento sintomático de la respuesta alérgica.
- 3.- Reducción de la sensibilidad del paciente por medio de la inmunoterapia (3,57).

Para bloquear la respuesta alérgica se cuenta con múltiples medicamentos entre los que se encuentran los antihistamínicos (antagonistas H1) (58), cuyo principal efecto es en la rinorrea y el estornudo, con pobres resultados sobre la obstrucción nasal. Los efectos colaterales no suelen ser serios, y disminuyen con la continuación de su uso, siendo los más importantes la sedación (59), desafortunadamente el uso continuo de los mismos disminuye la eficacia al ocasionar la inducción de enzimas hepáticas (60). Recientemente se han estudiado nuevos antihistamínicos, con resultados variables y pocos efectos colaterales (60,63).

Los antagonistas H2, son de dudosa utilidad (7), sin embargo parece que su uso en combinación con antagonistas H1 es de utilidad para el control de la sintomatología (64). Los efectos clínicos de los antihistamínicos sobre el prurito na--

sal, estornudos, y descarga acuosa son generalmente debidos a su efecto sedante. Teoricamente la inhibicion de estos sintomas mediados por un reflejo, puede ser debido al efecto sobre el sistema nervioso central y sobre los nervios sensoriales de la nariz (7).

La combinacion de antihistaminicos en asociacion con simpaticomimeticos (antagonistas fisiologicos de la histamina), ha demostrado ser de gran utilidad, siendo los mas utilizados la efedrina y la pseudoefedrina. Los efectos colaterales mas importantes son palpitaciones, temblor y trastornos en el sueño. Las contraindicaciones de la efedrina son hipertension arterial, insuficiencia cardiaca e hipertrofia prostática (64).

Generalmente los medicamentos antes mencionados pueden ser suficientes para las formas mas leves. Sin embargo, muchos clinicos tratan las formas mas severas y refractarias a otros tratamientos con esteroides (65).

Los esteroides sistemicos pueden utilizarse en casos muy severos que no han podido ser controlados con tratamiento local (60). Ultimamente se ha incrementado el uso de corticoides topicos, de los cuales el mas usado es el dipropionato de beclometasona que ejerce un maximo de efecto terapeutico y evita los riesgos de los corticoides sistemicos (50). Su modo de accion es por medio de la inhibicion de la formacion de metabolitos del acido araquidonico, generando un peptido, el macrocortin, cuyo efecto aun no esta bien estudiado.

Sin embargo, la terapeutica topica no esta exenta de efectos indeseables. Los mas importantes son :

- 1.- reduccion en el número de células mediadoras epiteliales
- 2.- reduccion en la permeabilidad endotelial y epitelial
- 3.- reduccion en la respuesta refleja a estímulos mecanicos

sobre los nervios sensoriales

4.- reducción en la respuesta secretoria ante la estimulación de receptores colinérgicos.

5.- inhibición parcial de la sintomatología inmediata inducida por el alérgeno (7).

Actualmente se encuentran en estudio diferentes clases - de corticoides tópicos, que intentan disminuir al máximo los efectos colaterales (59,66-68,130). Entre los efectos colaterales más importantes se encuentra la detención de la motilidad ciliar (69).

Cromoglicato de sodio ; es un medicamento que ocasiona la estabilización de la membrana de la célula cebada, no así del basófilo (7). Su efecto parece ser de 4-6 hrs, e inhibe tanto la respuesta inmediata como la dual (60,70).

Agonistas beta ; su principal efecto es broncodilatador, sin embargo al aumentar el AMPc intracelular estabilizan a la célula cebada y en una concentración mayor también al basófilo. Su aplicación tópica da protección parcial (7).

Agonistas alfa adrenérgicos ; son ampliamente utilizados como vasoconstrictores. La aplicación tópica prolongada resulta en el desarrollo de rinitis medicamentosa, la cual puede ser debida tanto a anemia de la mucosa como a disminución en la sensibilidad de los receptores. Aparentemente tal proceso puede revertir con el uso de esteroides (7).

Antagonistas colinérgicos: pueden bloquear a los receptores colinérgicos glandulares, pero no a los receptores vasculares. Por ello pueden disminuir la descarga acuosa, pero no tienen ningún efecto en la obstrucción y el estornudo (7). Entre los antagonistas colinérgicos se encuentran en estudio diferentes medicamentos, de los más usados es el bromuro de ipratropio, que es un parasimpaticolítico de gran actividad, el --

cual puede utilizarse de forma intranasal e inhibe la hipersecreción por lo menos durante 4 hrs y no tiene actividad sistémica. (71)

Bloqueadores del canal de calcio; su uso aún se encuentra en investigación, por lo que es prematuro sacar conclusiones (7, 72). Sin embargo se ha demostrado que la degranulación específica de basófilos y células cebadas depende del flujo transmembránico de calcio. El uso de medicamentos como el verapamil ofrece ciertas ventajas, ya que impide el inicio de la reacción inmunológica y con ello la sintomatología (73). Otros antagonistas del canal de calcio que están en estudio son la nifedipina que también inhibe la respuesta de anafilaxia pasiva, sin embargo su uso no se ha controlado (74).

Otros medicamentos en estudio son por ejemplo el penta-peptido de IgE humana, el cual aparentemente bloquea la respuesta de transferencia pasiva, sin embargo su uso clínico es aún limitado (75).

#### TRATAMIENTO ESPECIFICO

El tratamiento específico ha cambiado notablemente desde la descripción original realizada por Noon y Freeman en 1911. La desensibilización involucra la administración de inyecciones subcutáneas en dosis incrementadas del antígeno al cual el paciente es sensible. El resultado final es el aumento en la tolerancia del paciente al alérgeno al cual se le ha desensibilizado. Alrededor de 75% de los pacientes mejoran con un curso de inmunoterapia adecuada (57).

Se ha demostrado que dosis muy pequeñas de antígeno por vía intradérmica son capaces de originar una respuesta de IgE

y que la respuesta secundaria se puede originar por cantidades aún mas pequeñas. Dosis mas grandes de antígeno demuestran tener efecto inhibitor en la respuesta secundaria de IgE. El mecanismo de esta respuesta inhibitor se cree sea el efecto -- primario de la activación del linfocito T supresor por grandes cantidades de antígeno. (76)

El tratamiento se lleva a cabo basicamente en dos formas preestacional y supresor estacional (65). Para la rinitis estacional, las inyecciones deben finalizar antes del inicio de la estación del polen agresor. Para la rinitis no estacional, por ejemplo por polvo casero, el tratamiento puede administrarse en cualquier época (57).

Los niveles de IgE aumentan generalmente durante la estación polínica, seguida de una disminución en la cantidad total de IgE. Tal proceso tambien se ha observado despues del tratamiento a base de inmunoterapia (28,77-78).

Los mecanismos inmunológicos por medio de los cuales se obtiene beneficio son :

1.- Producción de anticuerpos bloqueadores (57,78). Estos anticuerpos compiten con la IgE por el alérgeno y por lo tanto lleva a una disminución de la sintomatología. Sin embargo, los niveles del anticuerpo bloqueador por si mismo, no correlacionan con el alivio sintomatológico despues del tratamiento. Los niveles de anticuerpo circulante no suelen modificarse (79).

2.- Mecanismos supresores

3.- Mecanismos a nivel celular (78,57). Generación de linfocitos T supresores antígeno específicos, con disminución de la actividad T cooperadora (31).

Previamente, se han demostrado reacciones celulares consistentes con la hipótesis de que existen poblaciones de linfocitos T que reaccionan contra el antígeno (polen), siendo es

to demostrado por la transformación blástica y MIF in vitro - y las pruebas cutaneas tardias in vivo. Por ello se ha postula do que la inmunoterapia ocasiona supresión de la poblacion de linfocitos T., sensibilizados por el polen. Se ha demostrado - disminución de la transformación blástica, inducida por el - alergeno, en pacientes con rinitis alérgica, despues de un - tratamiento con inmunoterapia (79).

Otros estudios han demostrado que los pacientes con rini tis alérgica presentan linfocitos T circulantes que reconocen y responden al antígeno (16,17).

La desensibilización local nasal se encuentra en estudio experimental, y ha demostrado ser util en una gran proporcion de los pacientes (57,80,83) .

Los estudios sobre la respuesta nasal ante la exposición antigénica en el paciente alergico, han revelado que los suje tos se vuelven progresivamente menos respondedores despues de varias exposiciones nasales.

Se han involucrado varios factores en la génesis de la - desensibilización en el individuo alérgico : los anticuerpos- bloqueadores ya mencionados anteriormente, disminución de la - IgE específica y cambios en los mecanismos efectores celula-- res. Así mismo se ha propuesto la inducción de tolerancia espe cífica en la población de linfocitos T con la consecuente fal ta de cooperación con los linfocitos B (84).

## INMUNOLOGIA DE LA RINITIS ALERGICA

El término de inmunidad celular se ha equiparado con funciones intrínsecas de los linfocitos y macrófagos como células inmunológicas efectoras, en el rechazo a injertos, destrucción de parásitos del tipo intracelular, y como células inflamatorias en las reacciones de hipersensibilidad retardada y granulomas (85).

Durante varios años se ha sugerido que la enfermedad alérgica es el resultado de un trastorno inmunológico, con un defecto en el mecanismo inmunorregulador (86-87). Tal trastorno se asocia con una deficiencia relativa del linfocito T que regula la producción de IgE (88). Dichas células supresoras son heterogéneas en funciones, aunque pueden ser específicas, y no específicas en relación a su modo de activación y efecto sobre las células blanco (89).

Lo anterior se ha sugerido básicamente por estudios experimentales realizados en animales; en el ratón, se ha observado que tanto el linfocito T antígeno específico como el T no-específico ejercen un control regulador sobre la respuesta de IgE (5); en el humano, se han identificado dos subpoblaciones de linfocitos T, de acuerdo a la presencia de receptores en su superficie para Fc de IgG o IgE (linfocitos Tg y Tm respectivamente). Estas subpoblaciones ejercen un control inmunorregulador sobre la producción total de anticuerpos por parte del linfocito B; en este modelo, los linfocitos Tm ejercen un efecto cooperador y los linfocitos Tg un efecto supresor sobre la diferenciación del linfocito B. En vista de esta dependencia, es posible que trastornos en la proporción Tg y Tm, o alteraciones funcionales de estas células jueguen un papel importante en la patogénesis de la enfermedad alérgica (87-90)

El significado de la depresión de los linfocitos T se encuentra actualmente en estudio (91-92).

La asociación entre enfermedad alérgica y disminución de los linfocitos T ha tratado de explicarse de diversas formas ;

- 1.- como un fenómeno secundario al uso de medicamentos
- 2.- por un bloqueo en la maduración de los linfocitos , lo que lleva a la presencia de gran cantidad de linfocitos T inmaduros (91).
- 3.- deficiencia funcional de los linfocitos T reguladores responsables de la actividad supresora en la producción espontánea de IgE (33)

Aparentemente tal trastorno se asocia también con la presencia de complejos inmunológicos circulantes conteniendo IgE (93).

A partir de lo que se conoce, no se ha identificado actividad biológica de la IgD, y solo se conocen algunos reportes sobre su actividad ; se sabe que no pasa la placenta, no se encuentra en secreciones corporales, no fija complemento por la vía clásica y no sensibiliza la piel. Una gran proporción de linfocitos periféricos presentan IgD de superficie y la mayor parte de estos también poseen IgM. Estas observaciones han llevado a pensar que la IgD puede funcionar primariamente como un receptor de membrana, el cual envía señales al linfocito B que ocasiona una diferenciación distinta a la iniciada por el receptor M. Debido a que se han implicado anomalías en los linfocitos como una base para los trastornos en la elaboración de las diferentes inmunoglobulinas se postula que anomalías en la IgD se asocien con una disminución en la IgA secretora (se ha observado aumento de la IgD en procesos infecciosos crónicos), y por lo tanto un aumento en la producción de IgE (90-94). Otros datos que apoyan la inmunodeficien-

cia parcial en la enfermedad alérgica, es la presencia de niveles bajos de IgA sérica, la cual se presenta en la mayoría de los pacientes alérgicos en los primeros años de vida (53, 95).

Se ha sugerido que existe una asociación entre deficiencia de la inmunidad celular y/o humoral y la enfermedad alérgica (91-96). Se ha postulado la hipótesis de que la enfermedad alérgica resulta de la deficiencia de los mecanismos de defensa inmunológica humoral y celular, lo que lleva a un incremento en la estimulación del sistema reagínico (54). Esto sería llevado a cabo por la acumulación de células inmaduras (células nulas), las cuales normalmente se transformarían en linfocitos T supresores, con lo que se iniciaría una síntesis exagerada de IgE (91).

La regulación de las respuestas humorales por los linfocitos T supresores se ha demostrado que se presenta en todas las clases de inmunoglobulinas. Por ejemplo, la respuesta de  $\gamma$  IgE es altamente dependiente del linfocito T y no puede ser inducida por antígenos timo independientes, y se sabe que es altamente sensible tanto para la cooperación como la supresión inducida por los mismos (16, 97).

Se ha sugerido que trastornos en la función del linfocito T supresor sean los responsables de los altos niveles de IgE observados en el paciente alérgico (36, 98-99).

Se piensa que existe una función específica por parte del linfocito T cooperador para iniciar la síntesis de IgE, por estudios realizados en el ratón. Sin embargo, la cooperación T-B y la subsecuente diferenciación del linfocito B parece estar sujeta a supresión por una población T radiosensible. Su ausencia adquirida o congénita se ha asociado con niveles elevados de IgE (30).

Estos niveles llegan a su punto máximo inmediatamente -- despues de la exposición al polen y declinan despues de ésta. Sin embargo, la razón por la cual los niveles de IgE persisten elevados por varios meses despues de la exposición al antígeno en los sujetos alérgicos, mientras que el individuo -- no alérgico es incapaz de producir cantidades detectables de IgE con el mismo estímulo se desconocen (34).

#### MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 31 pacientes , 28 mujeres (90%), y 3 hombres (10%) con edades entre los 15 y los 45 años, (promedio -- de 25 años), y diagnostico de rinitis alérgica .

A todos los pacientes descritos se les realizaron pruebas de laboratorio : biometria hematica completa, coproparasitoscópico en serie, citología nasal, exudado faríngeo, determinación de IgE total (PRIST), pruebas cutaneas con pólenes, hongos e inhalables. Pruebas de gabinete ; radiografía de senos paranasales.

Para las pruebas de inmunidad celular in vivo se utilizaron los siguientes antígenos:

PPD 2 UT

candidina ; 1:100

tricotitina 1:100

histoplasmina 1:100

coccidioidina 1:100

testigo solucion de Evans (buffer salino).

La metodología fue por aplicación intradérmica de una -- décima de cada uno de los antígenos anteriormente descritos , con lectura a las 48 hrs, tomando como positivo todo aquel an-

tígeno que midiera mas de 5 mm de induración.

In vitro se utilizó estudio de la inhibición de la migración de los linfocitos (LIF).

Esta metodología se basa en el hecho de que la unión entre un antígeno y el linfocito específico sensibilizado provoca que este se active y sufra una serie de cambios metabólicos. Entre la consecuencia de la activación está la síntesis y liberación de linfocinas, que son las sustancias mediadoras de los fenómenos de inmunidad celular.

Algunas de las linfocinas producidas son capaces de inhibir la migración normal de células móviles (macrófagos y polimorfonucleares), y este parámetro se ha empleado para establecer la existencia de una respuesta inmune celular. Así, si con un antígeno dado los linfocitos de un individuo producen este factor de inhibición, se identifica que dicho sujeto ha tenido contacto previo con el antígeno usado, y ha desarrollado una respuesta inmune celular, razón por la cual es un buen método para medir la respuesta de inmunidad celular in vitro.

A continuación describiremos la metodología :

- 1.- Se toman 10 ml de sangre venosa, usando heparina como anti coagulante (0.5 ml de una solución 1000 U/ml).
- 2.- Se deja sedimentar la sangre durante 1 hora a 37 grados C y el plasma sobrenadante rico en leucocitos se separa y transfiere a un tubo estéril.
- 3.- Se toma una alícuota de la suspensión y se cuenta el número de células en un hemocitómetro. Se ajusta la concentración de la suspensión original a  $40 \times 10^5$  cel/ml.
- 4.- La suspensión ajustada se centrifuga a 1500 rpm durante 5 minutos a 4 grados C.
- 5.- Se deshecha el sobrenadante, se agregan 6 ml de solución de Hanks, se agita, y se vuelve a centrifugar a 1500 rpm por 5 minutos, en frío.

- 6.- Se deshecha el sobrenadante, y el paquete celular se resuspende en 0.4 ml de medio TC 199.
- 7.- Se toman capilares esteriles de 75mm de longitud, y 1-2 mm de diametro interno, y se llenan hasta tres cuartas partes de su capacidad con la suspension celular.
- 8.- Los capilares se cierran cuidadosamente a la flama, se dejan enfriar y se introducen al interior de tubos de ensaye esteriles, que se centrifugan a 200 rpm durante 5 minutos a 4 gr C.
- 9.- Se sacan los capilares, que ahora tienen empaquetada la capa blanca en el extremo cerrado del tubo. Se colocan sobre una superficie plana y cuidadosamente se cortan a la altura correspondiente al borde superior de la capa blanca. Los capilares cortados se toman con pinzas esteriles y se depositan en el fondo de las cámaras de Bloom (fig 6), se fijan con grasa de silicón.
- 10.- Cada ventana se cierra por medio de un portaobjetos que se fija con parafina.
- 11.- Una de las cámaras se llena con 1 ml de medio Tc 199, el cual se introduce a través de una de las perforaciones laterales. Esta cámara servirá como testigo de la migración normal de los leucocitos.
- 12.- La otra cámara de la placa se llena en la forma descrita con 1 ml de medio TC 199 adicionado al antígeno en estudio. En nuestro caso utilizamos PPD a una concentración de 1000 U/ml.
- 13.- Las perforaciones laterales de llenado tambien se sellan con parafina y las cámaras se incuban en posición horizontal a 37 grados C durante 24 hrs.
- 14.- Al terminar el tiempo de incubación se buscan y se miden las areas de la migración (fig 7).
- 15.- El área de migración de los testigos se considera como -

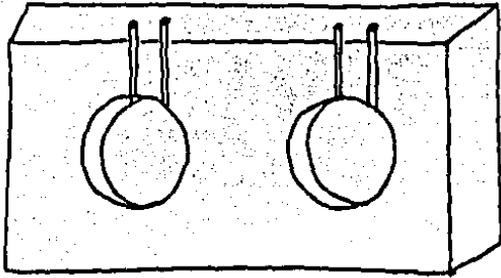


Fig 6  
Camara de Bloom

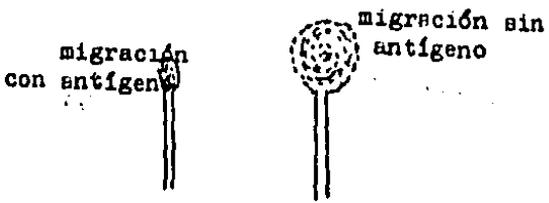


Fig 7  
MIF.

el 100% de migración y esta se compara con la obtenida en los problemas. El porcentaje de inhibición de la migración se calcula de la siguiente manera :

$$\text{Índice de migración} = \frac{\text{migración en presencia de antígeno}}{\text{migración del testigo sin antígeno}} \times 100$$

En este estudio consideramos como negativa una inhibición de la migración menor de 25% (132).

## RESULTADOS

En los 31 pacientes estudiados se verificó el diagnóstico de rinitis alérgica sospechado por la historia clínica, basados en la presencia de pruebas cutáneas positivas con correlación con la historia clínica, presencia de eosinofilia a nivel nasal, y niveles elevados de IgE. Se excluyó la presencia de proceso infeccioso agregado.

A continuación se muestran los resultados obtenidos :

Tabla I

EOSINOFILIA PERIFÉRICA .....	10 PACIENTES .....	32%
EOSINOFILIA NASAL .....	21 PACIENTES .....	67%

Tabla 2

NIVELES ELEVADOS DE IGE .....	16 PACIENTES .....	51%
COPROPARASITOSCÓPICO NEG.....	31 PACIENTES .....	100%

Tabla 3

PROCESO INFLAMATORIO SINUSAL .....	14 PACIENTES	45%
EXUDADO FARINGEO NORMAL .....	29 PACIENTES	93%

Tabla 4

ANERGIJA CUTANEA .....	23 PACIENTES	74%
LIP NEGATIVO .....	24 PACIENTES	77%

Tabla 5

AUMENTO # TOTAL DE LEUCOCITOS .....	4 PACIENTES	12%
DISMINUCION # TOTAL DE LEUCOCITOS.	10 PACIENTES	32%
DISMINUCION DE LINFOCITOS TOTALES. ( MENOS DE 2500).	23 PACIENTES	74%

Tabla 6

	NEGATIVOS	
PPD 2 UT .....	20 PACIENTES	64%
CANDIDINA .....	26 PACIENTES	83%
TRICOPITINA .....	26 PACIENTES	83%
HISTOPLASMINA .....	20 PACIENTES	64%
COCCIDIOIDINA .....	30 PACIENTES	96%

Al considerar los resultados expuestos en las tablas -  
anteriores podemos observar que en nuestro estudio tuvimos -  
una incidencia mayor en el sexo femenino, en relación a los-  
pacientes del sexo masculino, correspondiendo a lo que los au-

tores han dicho en repetidas ocasiones en el sentido de que - suele ser la mujer la que visita mas frecuentemente al médico. Podemos observar que la eosinofilia nasal es mas frecuente - que la periferica, razón por la cual la primera tiene mas validez que la segunda, cuando se trata de procesos alérgicos - nasales. A pesar de ser los exudados faríngeos normales en la mayoría de los pacientes, es frecuente observar un proceso in flamatorio a nivel de los senos paranasales, principalmente - cuando el proceso ya es crónico, originado por taponamiento - mucoso y engrosamiento de la mucosa, lo que en muchas ocasio - nes lleva posteriormente a procesos infecciosos sinusales, si el padecimiento de base no es corregido.

En nuestros pacientes, el número total de leucocitos fué normal en la gran mayoría, de manera un tanto contradictoria - algunos llegaban a presentar cierto grado de leucocitosis (12 %). Sin embargo, al cuantificar los linfocitos totales podemos observar que si se encuentra una disminución en su número, lo que correlaciona con los resultados de inmunidad celular tanto in vivo como in vitro.

En cuanto a las pruebas de inmunidad celular in vivo, los resultados demuestran que sí hay una disminución de la misma, ya que 23 pacientes (74%), presentaron anergia cutánea. Los an tígenos utilizados, son los que se describen en la literatura - como los mas usuales. Nuestros pacientes correspondían a diferentes partes de la república, razón por la cual se utilizaron antígenos como la histoplasmina, que se sabe solo se encuentra positiva en pacientes provenientes de las zonas norte del país. Las pruebas de inmunidad celular in vitro correlacionaron con las pruebas in vivo, habiéndose encontrado una neg tividad en 24 pacientes (77%).

En resumen, en vista de los resultados obtenidos, pode -

mos afirmar que el paciente con proceso alérgico a nivel nasal, presenta una linfopenia, la cual correlaciona con el déficit de inmunidad celular tanto in vivo como in vitro, y que esta alteración es mayor conforme se elevan los niveles de IgE total.

## DISCUSION

La primera asociación de atopia con deficiencia inmunológica fué la estudiada por Sulzberger y Rostenber en 1937, cuando observaron una disminución de las reacciones inmunológicas en los pacientes con dermatitis atópica (100-101).

Otros reportes han asociado a procesos alérgicos con enfermedades de inmunodeficiencia, como por ejemplo la enfermedad de Bruton, el síndrome de Wiskott- Aldrich (100), el síndrome de DiGeorge y el de Nezelof (27). Otro síndrome recientemente descrito el cual consiste en una elevación en la susceptibilidad a la infección, con concentraciones de IgE muy elevadas, y trastornos en la inmunidad celular, también ha sido mencionada en relación a lo anteriormente descrito (101).

Se ha sugerido que existe una asociación entre inmunodeficiencia y atopia; Kauffman y Hobbs sugieren que la atopia se desarrolla en individuos cuya memoria inmunológica está en "retroceso" y muestran deficiencia de los diversos tipos de inmunidad (54).

Ya que los pacientes alérgicos presentan una producción elevada de IgE, se puede postular, si una depresión similar de la inmunidad celular a la observada en los pacientes con inmu

nodeficiencia se presenta en los pacientes alérgicos. La anergia en estos pacientes podría ser debida a una función celular efectora anormal o a un defecto en la producción de linfocinas (27, 102).

Se piensa que los altos niveles de IgE observados en estos pacientes correlacionan con el déficit de inmunidad celular observado en los mismos. Este concepto de niveles elevados de IgE, secundario a una disminución en la función reguladora del linfocito T se apoya en la observación de niveles séricos elevados de IgE en pacientes con los síndromes de inmunodeficiencia mencionados. En cada uno de estos padecimientos, los niveles elevados de IgE se asocian con defectos del linfocito T (103-104).

Asociado a lo anterior, dichos pacientes tienen un defecto en la habilidad de reconocer y procesar antígenos adecuadamente (105). Se sabe que los monocitos y los linfocitos se encuentran íntimamente relacionados con las reacciones de hipersensibilidad retardada. Esta reacción se inicia cuando el linfocito sensibilizado interacciona con el antígeno específico y lleva a la liberación de diferentes mediadores, incluyendo citotoxinas y MIP. El MIP retarda la migración de los macrófagos y monocitos e inmoviliza a estas células fagocíticas en cercana proximidad al antígeno. La producción de MIP en respuesta al antígeno específico ha demostrado correlacionar in vitro con la hipersensibilidad retardada. La disfunción ya sea de los linfocitos o de los monocitos resulta en un estado de anergia que afecta la respuesta de inmunidad celular (106).

La prueba del LIF, es la contrapartida del MIP a nivel periférico, (utilizando linfocitos y monocitos de sangre periférica), razón por la cual utilizamos esta prueba para medir el grado de inmunidad celular in vitro en nuestros pacientes.

Otros reportes, refieren además de la alteración de la--

inmunidad celular in vivo, disminución de la transformación blástica, disminución en el porcentaje de rosetas E, en pacientes con asma bronquial. Otros reportes también han sugerido dicha anomalía en el paciente alérgico (107-108). Stra-nnegard asevera que esta alteración de la inmunidad celular se asocia intrínsecamente con la alergia y no es causa o consecuencia de ésta (91).

Existen gran variedad de reportes que afirman tal relación, encontrándose además que el paciente alérgico suele mostrar una disminución en la presentación de dermatitis por contacto, así como dificultad en la sensibilización con agentes que requieren de una inmunidad celular competente (DNCB) (109, 112).

Se ha observado que los niveles séricos de IgE suelen ser más elevados en el paciente anérgico, que en el individuo alérgico que aún conserva una inmunidad celular competente (15). Esto puede ser evidencia del aumento en la estimulación reagénica, secundaria al trastorno del sistema inmunológico celular (54).

El grado en el cual los componentes de la inmunidad celular se encuentran involucrados en esta respuesta, no está del todo claro, ya que pueden existir diversas variables en las pruebas de inmunidad celular in vivo que afecten los resultados (potencia del antígeno y variables del huésped) (127).

La prueba de inmunidad celular se lleva a cabo in vivo por la inyección de una preparación antigénica en la dermis. La lectura se suele realizar a las 48 hrs, y en caso de sospecha o duda se puede repetir su lectura a las 72 hrs. La induración de más de 5 mm se considera positiva. Sin embargo la lectura de 1-4mm puede correlacionar con respuestas proliferati-

vas linfocitarias. Los primeros cambios de la reacción suelen observarse a las 4-8 hrs a nivel histológico, y consisten de vasodilatación dérmica, y edema con infiltrado celular mixto (infiltrado linfohistiocitario), predominantemente con componentes basófilos y neutrófilos. La vasodilatación es la responsable del eritema que se observa clínicamente.

La batería de antígenos más usados, es la que se utilizó en este estudio (128).

Así, algunos autores, sin embargo opinan que es de utilidad el medir la respuesta de inmunidad celular, ya que la ausencia de esta puede ser debida además de lo ya mencionado a una deficiencia selectiva en los factores linfocitarios de la inflamación, o como una interferencia por la reagína (IgE), en los mecanismos periféricos de la inflamación mediada por células (113-115).

Según otros reportes, otra causa de disminución de los linfocitos T es la presencia de infección agregada al proceso alérgico (116).

Se sabe que el linfocito T media reacciones de hipersensibilidad retardada, resistencia a ciertas infecciones, reacción de rechazo a injerto, y algunos procesos autoinmunes. También se ha demostrado que los linfocitos T cooperan con los linfocitos B en la producción de anticuerpos contra ciertos antígenos, por lo que varias posibilidades sugieren que es el linfocito T el que se encuentra afectado en el paciente alérgico (16).

Evidencia reciente indica que las células supresoras modulan una gran variedad de respuestas inmunológicas, incluyendo la producción de anticuerpos contra antígenos específicos-hipersensibilidad cutánea retardada, resistencia al crecimiento de tumores y otros. Se han atribuido al linfocito T funcio-

nes de supresión específica, así como a otros tipos celulares (linfocito B; células nulas y macrófagos). Por ello cualquier anomalía en este sistema puede ocasionar anergia, tal y como se observa en el paciente alérgico (117).

A pesar de existir numerosos reportes en relación a la anergia en estos pacientes, pocos estudios se han realizado en el paciente con rinitis alérgica, y los que existen han sido controversiales (6).

Yocum y cols, reportaron que no existía anomalía en la inmunidad celular en tales pacientes, y resultados similares fueron encontrados por otros autores (118-119).

Sin embargo, otros investigadores afirman que sí existe disminución de la inmunidad celular en padecimientos alérgicos y algunos postulan que probablemente tal proceso es ocasionado por el tratamiento instituido o por la infección sobreagregada (120).

Un tercer grupo, sostiene que la presencia de anergia cutánea es ocasionada por el proceso morboso per se. Canonica ha descrito una disminución en el número de linfocitos T gama (linfocitos T supresores) y Vela ha reportado lo mismo, sugiriendo la posibilidad de que el linfocito T supresor se encuentre funcionalmente alterado y no de manera cuantitativa (36).

Se cree que el defecto puede ser reversible y que posterior a un curso de inmunoterapia adecuada, las cifras de linfocitos T supresores así como su función regresan a la normalidad (87,98).

Los resultados encontrados en este estudio demuestran que el paciente con rinitis alérgica suele tener niveles elevados de IgE (ya que el 51% de nuestros pacientes lo presenta), y que tal proceso se asocia positivamente con una depresión de la inmunidad celular, (nuestros pacientes presentan a -

nergia cutanea en 74% y las pruebas de LIP son negativas en - el 77% de los pacientes ).

Una posible causa del defecto del linfocito T es tal vez debida a la inhibición de la activación del linfocito mediada por histamina, ya que cuando se reta al linfocito en presencia de histamina y mitógenos inespecíficos , éste no se activa. Tal defecto tal vez sería modulado por AMPc considerando dicho efecto primario, y no secundario, determinado genéticamente, lo que hace al linfocito T mas vulnerable a la acción inhibidora del mismo (86).

El AMPc se considera un inhibidor principalmente del linfocito T supresor, por lo que un aumento en la sensibilidad a dicha sustancia podría ocasionar un desbalance entre los linfocitos T cooperadores y los supresores, que afectaría posteriormente la síntesis de IgE (121), estableciéndose entonces un circulo vicioso con la liberación de histamina y la producción de mas AMPc (86).

El mecanismo regulador propuesto, es que cantidades suficientes de antígeno pueden activar al linfocito T supresor - inhibiendo con ello la síntesis de mas IgE (122,129).

Se ha demostrado , que antígenos multivalentes, timo independientes, pueden inhibir la expresión de una respuesta inmunológica a nivel de las células efectoras finales, célula que se creía autónoma, y no sujeta a regulación por el antígeno. Es probable que complejos solubles de Ag-Ac formado en presencia de un ligero exceso de antígeno, provoquen un bloqueo en las células efectoras. Estos complejos son fuertes supresores de las respuestas humorales y pueden estar involucrados - en el bloqueo a nivel del linfocito T supresor, por lo que antígenos multivalentes pobremente degradados es probable que - bloqueen al linfocito T , impidiendo una respuesta adecuada -

de hipersensibilidad retardada (123).

Desde este punto de vista, el proceso alérgico sería debido a una disfunción del linfocito T supresor, con la consiguiente sobreproducción de IgE, o a su expresión fenotípica. Lo anterior se ha visto apoyado por la disminución de la enfermedad alérgica en individuos a los que se les ha administrado factor de transferencia (91,122-125).

Dichos factor de transferencia se ha utilizado casi exclusivamente en pacientes con dermatitis atópica severa y/o asma bronquial intratable en presencia de inmunidad celular alterada (122-124).

Sabiendo que la función del macrófago es la de localizar y destruir microorganismos invasores, procesar antígenos para la respuesta inmunológica, podemos comprender el porqué su alteración se asocia a respuestas inmunológicas alteradas (126) y porqué en cierto grado el paciente alérgico presenta aunado a su problema de base el de la infección sobreagregada.

## CONCLUSION

Una vez que se ha revisado la literatura, en relación - al tema estudiado, y que los resultados han sido analizados, podemos concluir que, como algunos autores ya habían mencionado, la inmunidad celular sí se encuentra afectada (disminución de la misma), y que esta alteración está en íntima relación con los niveles de IgE de tales pacientes.

Ello es de gran interés ya que nos ayudará a normar criterios, principalmente en el tratamiento del paciente con rinitis alérgica, al conocer más de la fisiopatología del padecimiento, especialmente su relación con la inmunidad celular, como se ha estudiado en esta tesis.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- O'Sullivan I. Hay fever research ; a brief review. *J Asthma Res* 11(1):3-22, 1973
- 2.- Prausnitz C,. The passive transfer of allergy. *Int Arch - Allergy* 6:260-269, 1955.
- 3.- Verrier J. Allergic rhinitis in childhood. *Practitioner* - 220:553-558, 1978.
- 4.- Salvaggio J. , Leskowitz S. An hypothesis for the development of atopic allergy in man . *Clin Allergy* 20:237-246 1972.
- 5.- Connel J. Nasal disease mechanisms and classification .- *Ann. Allergy* 50:227-235, 1983.
- 6.- Mygind N. Structure and ultrastructure of the nose. *Nasal Allergy*. Blackwell scientific publications , 1979.
- 7.- Mygind N . Mediators of nasal allergy. *J allergy clin immunology* 70(3):149-159, 1982.
- 8.- Mygind N. Pathogenesis of allergic rhinitis . *Acta Otolaryngol. Suppl* 360:9-12, 1979.
- 9.- Pierson W. Variability of nasal patency in allergic vs - non allergic subjects . *J . Allergy clin immunol* 73(1) : 145, 1984.
- 10.- Druce H. Effects of nasal metacholine challenge on protein secretion. *J Allergy clin immunol* 73(1):146, 1984.
- 11.- Mygind N . Clinical investigation of allergic rhinitis - and allied conditions. *Allergy* 34:195-208, 1979.
- 12.- Platts-Mills T. Local production of IgG, IgA and IgE antibodies in grass pollen hay fever. *J Immunol* 122(6):2218-2225, 1979.
- 13.- Turner M. , Brostoff J. The atopic syndrome ; in vitro - immunological characteristics of clinically defined sub-

- groups of atopica subjects. Clin Allergy 10:575-584, 1980
- 14.- Lee W., Schan A. Abrogation of reaginic antibodies with modified allergens .Nature 267:618-619, 1977.
  - 15.- Johansson E, Irons J. Serum IgE concentrations in atopic dermatitis. J Allergy clin immunol 54(2):94-99, 1974.
  - 16.- Ross R., Pende H. Cell mediated immune response of ragweed sensitive patients to ragweed antigen E. In vitro lymphocyte transformation and elaboration of lymphocyte mediators. J Clin invest 53 (3):735-744, 1974.
  - 17.- Brostoff J., Roitt M. Cell mediated (delayed) hypersensitivity in patients with summer hay fever. Lancet 1269-1272, 1969.
  - 18.- Karsch D., Lichtenstein L. Induction of IgE mediated immediate hypersensitivity to group 1 rye grass pollen allergy and allergoids in non allergic man. Immunol 22: 1013-1027, 1972.
  - 19.- Mota I. The mechanism of anaphylaxis. I. Production and biological properties os mast cell sensitizing antibody- Immunol 7:681-699, 1964.
  - 20.- Dolovich J., Hargreave E. Late cutaneous allergic responses in isolated IgE. J allergy clin immunol 52(1):38-46, 1973
  - 21.- Gwynn C. Role of IgG4 subclass in childhood allergy. Lancet I(8070):910-911, 1978.
  - 22.- Levine B., Vaz N. Effect of combinations of inbred strain antigen and antigen dose in immune responsiveness and reagin production in the mouse. Int arch allergy 39 : 156-171, 1970.
  - 23.- Salvaggio G. A comparison of the immunologic responses of normal and atopic individuals to intranasally administered antigen. J Allergy 35(1):62-69, 1964

- 24.- Gleich G, The late phase of the immunoglobulin E mediated reaction.: a link between anaphylaxis and common allergic disease . J Allergy clin immunol 70(3):160-169, 1982.
- 25.- Gleich G. Late cutaneous reactions due to IgE antibodies Monogr Allergy 12:179-188, 1980.
- 26.- Slavin R., Fink J. Delayed response to antigen challenge in induced delayed reactivity. J. Allergy 35(6):499-505, 1964.
- 27.- Mc Geady S. Depression of cell mediated immunity in atopic eczema . J Allergy Clin Immunol 56(5): 393-406, 1975
- 28.- Lichteinstein L., Ishizaka K. IgE antibody measurement in ragweed hay fever. J Clin invest 52:472-482, 1973.
- 29.- Benich H., Ragnarson G. Failure of the putative IgE pentapeptide to compete with IgE for receptors on basophils and mast cells. Int Arch appl immunol 53:459-468, 1977.
- 30.- Lukin J. Polymixin B reactions, IgE antibody and T cell-deficiency. Ann intern med. 83:204-207, 1975
- 31.- Niaid Task force report. Asthma and the other allergic diseases. US Department of Health, education, and welfare Public Health service. National Institutes of Health. Chp 2 :33-85, 1979.
- 32.- Morrow C., Saxon A. Subpopulations of circulating B cell and regulatory T cells involved in In vitro production I gE in atopic patients with elevated serum IgE. J Clin Invest 65:1457-1468, 1980-
- 33.- Romagnani S. In vitro production of IgE by human peripheral blood mononuclear cells. Clin exp. immunol 42:579 -- 588, 1980.
- 34.- Romagnani S., Maggi E. in vitro production of IgE by peripheral blood mononuclear cells . IV Modulation by alle,

- gen of the spontaneous IgE antibody biosynthesis. *Clin-  
exp immunol* 49(1): 185-192, 1983
- 35.- Watanabe N. Suppression of IgE antibody production in SJ  
L mice. *J Exp Med* 143:833-845, 1976
- 36.- Vela C., Garcia R. Role of T gamma cells in the in vitro -  
IgE response after antigenic stimulation. *Clin exp immu-  
nol* 46(3):621-626, 1981
- 37.- Tada R. Regulation of reaginic antibody formation in ani-  
mals. *Progr.allergy* 19:122-194, 1975
- 38.- Gupta S., Frenkel R. Lymphocyte subpopulations, serum -  
IgE and total eosinophil counts in patients with bronchi-  
al asthma. *Clin exp immunol* 22:438-445, 1975
- 39.- Johnstone D. The natural history of allergic diseases in  
children. *Practitioner* 38(6):387-393, 1977.
- 40.- Mullarkey M. Diagnostico y tratamiento de la rinitis. -  
*Clin Med Norte, am.* 5:983-993, 1981
- 41.- Knight A. Immunological parameters in perennial rhinitis  
*Clin Allergy* 9(2): 159-166, 1979
- 42.- Gavani D. Hypersensitivity to milk and egg white. Skin -  
test, RAST results and clinical intolerance. *Ann Allergy*  
40(5):314-318, 1978
- 43.- Naclerio R. Inflammatory mediators in nasal secretions -  
during early and late reactions. *J allergy clin immunol-*  
73(1):148- 1984
- 44.- Garcia M. Estudio sobre la rinitis alergica en Mexico -  
Tesis de Posgrado. Servicio de Alergia e Inm. Clinica.
- 45.- Bjorksten F., Johansson S. in vitro diagnosis of atopic-  
allergy. *Clin Allergy* 5:363-373, 1975
- 46.- Dehesa H. Valores normales de IgE en la población mexicana  
na. Tesis UNAM 1983.
- 47.- Schult P. An enhanced eosinophil chemiluminescence respon-  
se in allergic rhinitis. *J allergy clin immunol* 73(1) :-  
146, 1984

- 48.- Malmber H. Nasal smear as a screening test for immediate type nasal allergy. *Allergy* 34:331-337, 1979
- 49.- Middleton R, Principles and Practice. *Allergy*, 2 Tomo -- 1984.
- 50.- Kroude H., Phung N ? Intranasal beclomethasone in severe rhinitis sinusitis and nasal polyps. *Ann allergy* 50:385-1983
- 51.- Montes J., Tejada J. Determinación de IgA en secreción nasal en voluntarios sanos y en pacientes sometidos a tratamiento con vacuna polivalente. *Comp. Invest. Clin. Latin A.* 31(1):14-19,1983
- 52.- Swartz D., Buckley R. Serum IgE concentrations and skin reactivity to anti IgE antibody in IgA deficient patient *N engl J med.* 284(10):513-517, 1979
- 53.- Talyor B., Norman S. Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile atopy. *Lancet* 2:283-295, 1973
- 54.- Grave D, Burston T. Humoral and cellular immunity in asthma. *J allergy clin immunol* 55(3):152-163, 1975
- 55.- Epstein L., Amman A. Evaluation of T lymphocyte effector function in immunodeficiency diseases ; abnormalities in mitogen stimulated interferon in patients with selective IgA deficiency. *J immunol* 112(2):617-626, 1974
- 56.- Jarret K. Elevation of total serum IgE in rats following helminth parasite infection. *Nature* 251:613, 1974
- 57.- Brostoff J. Atopic diseases, hay fever,. *Practitioner* 220: 532, 1978
- 58.- Abernathy S, Kwong F. Comparison of different classes of antihistamines in perennial rhinitis. *Ann allergy* 52:241 1984
- 59.- Munch E., Saberg M. A comparative study of dexchlorpheniramine maleate sustained release tablets and budesonide-nasal spray in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 38:517 1983

- 60.- D'Souza M. A method for evaluating therapy for hay fever  
Clin allergy 13:329, 1983
- 61.- Wilson J., Hillas J. Astemizole , a new long acting anti-  
histamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis  
Clin Allergy 13:131,1983
- 62.- Bernstein L. Astemizole treatment of seasonal allergic -  
rhinitis. J Allergy clin immunol 73:144,1984
- 63.- Perharch J., Connel J. Multicenter trial of astelazine -  
in allergic rhinitis. J Allergy clin immunol 73:144,1984
- 64.- Carpenter G. Evaluation of combined H1 and H2 receptor -  
blocking agents in the treatment of seasonal allergic -  
rhinitis. J Allergy clin immunol 71:412,1983
- 65.- Parr E., Davies B. Comparison of a low and high dose ACT  
H in the treatment of hay fever. Clin Allergy 10:195, -  
1980
- 66.- Norman P. Nasal corticosteroid (budesonide) lowers tame-  
esterase levels in nasal washes while controlling hay fe-  
ver symptoms. J Allergy Clin immunol 73:142, 1984
- 67.- Seidehamel R., Knight A. Tripinast , a non steroidal an-  
ti-allergic agent for hay fever . J Allergy clin immunol-  
73:144,1984
- 68.- Jhamb I., Pende H. A double blind study to evaluate the-  
efficacy and safety of fluocortyn butil inseasonal aller-  
gic rhinitis. Clin Allergy 52:245, 1984
- 69.- Spock A. The effect of topical agents on ciliary activi-  
ty of nasal mucosa . J Allergy clin immunol 73:142,1984
- 70.- Lemire I., Cartier A. Effect of sodium cromoglycate in -  
histamine inhalation tests. J Allergy clin Immunol 73: -  
234, 1984
- 71.- Mygind N. Topical ipratropium.a new approach in rhinitis  
treatmente. Nasal allergy. Blackwell Scient, Pub. 1979

- 72.- Secher C, Bronfeld S, Nygind N. Intranasal verapamil in -  
allergen induced rhinitis. *Allergy* 38:565,1983
- 73.- Miaddonna A., Tedeschi A. Effect of verapamil on aller-  
gen induced asthma, in patients with respiratory allergy  
*Ann allergy* 51:201,1983
- 74.- Tanisaki Y., Akagi K. Inhibitory effects of nifedipine-  
and cromolin sodium on skin reactions and <sup>45</sup>Ca uptake -  
and histamine release in rat mast cells induced by vario  
us stimulating agents. *Int arch allerg appl immunol* 72 :  
102,1983
- 75.- Rohr A., Rachelefsky G. Efficacy of human IgE pentapepti  
de in the treatment of allergic rhinitis. *J allergy clin  
immunol* 73 :118,1984
- 76.- Jarret E., Haig H. Rat IgE production, II Primary and -  
booster reagin antibody responses following intradermal-  
or oral immunization. *Immunol* 30: 671,1976
- 77.- Ishizaka K., Klendening W. Serum IgE studies in atopic -  
dermatitis. *J. Invest dermatol.* 61:233, 1973
- 78.- Rocklin R. Clinical and immunological aspects of aller -  
gen specific immunotherapy in patients with seasonal -  
allergic rhinitis and for allergic asthma. *J Allergy cli  
immunol* 72: 323, 1983
- 79.- Brostoff J. Cellular and humoral effects of hyposensiti-  
zation in patients with summer hay fever. *Int arch appl-  
immunol* 45:162, 1973
- 80.- Nickelsen J., Georgitis J. Local nasal immunotherapy for  
ragweed allergic rhinitis. *Clin Allergy* 13 : 509, 1983
- 81.- Georgitis J. Local intranasal immunotherapy for grass -  
allergic rhinitis. *J Allergy clin immunol.* 71:71, 1983
- 82.- Wypych J. Local nasal immunotherapy, comparing polymeri-  
zed grass and aqueous extracts. *J Allergy clin immunol.*  
73:140,1984

- 83.- Tronolone M . Local nasal immunotherapy : comparison of -  
equivalent allergenic doses of polimerized and aqueous-  
extracts. J Allergy clin immunol 73 ;140, 1984
- 84.- Taylor G., Shivaljer P. Local nasal desensitization in -  
allergic rhinitis. Clinical allergy 2:125, 1972
- 85.- Dumonde D., Maini N. The clinical significance of media -  
tors of cellular immunity. Clin allergy 1:123, 1971
- 86.- Strannegard O, Strannegard L. Pathogenesis of atopic -  
allergy. Lancet 385,1978
- 87.- Canonica G. Imbalance of T cell subpopulations in patient  
with atopic diseases and effect of specific immunotherap  
J. Immunol. 123:2669,1979
- 88.- Juto P, Strannegard O. T Lymphocytes and blood eosinophi  
ls, in early infancy in relation to heredity for allergy-  
and type of feeding. J allergy clin immunol 64:38,1979
- 89.- Martinez J. Non specific suppressor cell function in ato  
pic subjects. J Allergy clin immunol 64; 485,1979
- 90.- Lerner I., Kjalikut S Characteriztics of the immunity of-  
allergy patients. Fisiol ZH 23:380,1977
- 91.- Strannegard L. T lymphocytes in atopic children . Int. -  
arch appl immunol 50:684,1976
- 92.- Blaylock W. Atopic dermatitis : diagnosis and pathobiolo  
gy. J allergy clin immunol 57:62, 1976
- 93.- Stevens W. IgG containing and IgE containing circulating  
immune complex in patients with asthma and rhinitis. J -  
allergy clin immunol 73:276,1984
- 94.- Buckley P, Fiscus S. Serum IgD and IgE concentrations in  
immunodeficiency diseases. J Clin invest. 55:157,1975
- 95.- Nickelsen L . Lack of correlation between antibody res -  
ponses and symptoms in untreated allergic rhinitis patien  
ts. J Allergy Clin Immunol 73: 141, 1984

- 96.- Zauvizza E., Kendziorek A . Role of cell mediated and - humoral immunity in atopy. *Pol Tyg Lek* 32:869,1977
- 97.- Zeits S., McClure D. Specific response of human lymphocytes to pollen antigen in tissue culture. *J Allergy* 36: - 197, 1965
- 98.- Fiser P., Buckley R. Human IgE biosynthesis in vitro studies with atopic and normal blood mononuclear cells and subpopulations. *J Immunol* 123:1788,1979
- 99.- Valverde E., Huguet J. Cell mediated immunity in perennial rhinitis . *Ann allergy* 52:187, 1984
- 100.- Kaufman H, Hobbs J. Immunoglobulin deficiencies in an atopic population. *Lancet* 1061,1970
- 101.- Yocum M., Strong D. Competent cellular immunity in allergic rhinitis patients with elevated IgE. *J Allergy clin immunol* 57 : 384,1976
- 102.- Strannegard O., Strannegard L. In vitro differences between the lymphocytes of normal subjects and atopics. *Clin allergy* 9:637,1979
- 103.- Waldman T., Bull J. Serum immunoglobulin E levels in patients with neoplastic disease. *J Immunol* 113:379,1974
- 104.- Martinez JD., Santos S. Non specific suppressor cell function un atopic subjects. *J Allergy clin immunol* 64:485, 1979
- 105.- Waldman T., Terry W. Immunoglobulin E in immunologic - deficiencies. *J Immunol* 109:304, 1972
- 106.- Lowie J., Goldberg L. Lymphocyte -monocyte defect associated with anergy and recurrent infection. *Clin Exp. - immunol* 11:469,1972
- 107.- Wang S., McGeady S. Cellular immunity and IgE levels in asthmatic children . *Clin Allergy* 13: 323,1983

- 108.- Kaye KW. Atopic dermatitis : an immunologic disease - complex and its therapy. *Annals of allergy* 38:345,1977.
- 109.- Schuster D. Suppressor cell function in atopic dermatiti associated with elevated immunoglobulin E. *J Allergy Clin Immunol* 64:139,1979
- 110.- Rachelefsky G., Opels G. Defective T cell function in -- atopic dermatitis. *J Allergy clin immunol* 57 :569,1976-
- 111.- Gypta S., Grieco M., Tand B. Lymphocyte rosettes in bronchial asthma. *J Allergy Clin immunol* 55:99,1975
- 112.- Palacios J., Fuller E. Immunological capabilities of - patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 47 :- 99, 1975
- 113.- Maini R., Dumonde J., Pepys J. The production of lymphocyte mitogenic factor and migration inhibition factor - antigen stimulated.Lymphocytes of subjects with grass - pollen allergy. *Clin Exp immunol* 9:449,1971
- 114.- Girard J., Rose N., Kunz M., In vitro lymphocyte trans - formation in atopic patients,induced by antigens. *J A - llergy*, 39:65,1967
- 115.- Slavín R., Tennebaum., Cell transfer of delayed hypersen - sitivity to ragweed from patients with emulsified ragwee extracts. *J Allergy* 34:368,1963
- 116.- Kurtz M., The influence of chronic relapsing infections - of the airpassages on the subpopulations of peripheral - blood lymphocytes in children with atopic diseases. *Klin Padiatr* 194:14,1982
- 117.- Ross R., Scheffer A. Generation of antigen specific su - ppressor cells during allergy desensitization. *New Engl. J Med*302: 87, 1980
- 118.- Saraclar Y., McGeedy S. Lymphocyte subpopulations of ato pic children and the effect of therapy upon them.*J Aller clin immunol* 60 : 301, 1977

- 119.- Franz M., Galanti J. Correlation of serum IgE, cutaneous delayed hypersensitivity in atopic children. *J Allergy - clin immunol* 55:113,1975
- 120.- Dupree K., Friedman J. Cell mediated immunity in atopic dermatitis. *J Allergy clin immunol* 55:102, 1975
- 121.- Lakin J., Grace W., IgE antipolimyxin B antibody formation in a T cell depleted bone marrow transplant patient *J Allergy clin immunol* 56:94,1975
- 122.- Khan A. Asthma and T cell immunodeficiency ; improvement with transfer factor and immunopeptide I. *Annals of allergy* 37:267,1976
- 123.- Schrader J., Noesarl H. Effector cell blockade. *J Exp . - med* 139:1582,1974
- 124.- Strannegard I., Hausan L. Transfer factor in severe atopic disease. *Lancet* 702,1975
- 125.- Jarret E. Activation of IgE regulatory mechanisms by transmucosal absorption of antigen . *Lancet* 223,1977
- 126.- Syderman R., Buckley R., Defects of monocyte chemotaxis in patients with hyperimmunoglobulinemia K and undue susceptibility to infection. *J Allergy clin immunol* 55:102 1975
- 127.- Kniker W., Anderson C. Multitest CMI for standardized measurements of delayed cutaneous hypersensitivity and cell mediated immunity. Normal values and proposed scoring system for healthy adults in the USA. *Annals of allergy* 55:75,1984
- 128.- Ahmed R. Delayed type hypersensitivity skin testing. *Arch. dermatol*, 119:934,1983
- 129.- Chiazrozzi N., Pozx D., Katsz D. Hapten specific IgE antibody responses in mice : VII conversion of IgE non responder strains to IgE responders by elimination of suppressor T cell activity. *J Immunol* 118:48, 1977

- 130.- Pipkorn U. A comparative trial testing budesonide and flunisolide nasal sprays in patients with seasonal allergic rhinitis. Annals of allergy 52:183, 1984
- 131.- Miadonna A., Tedeschi., Clinical significance of specific IgE determinations on nasal secretions. Clin Allergy 13: 155, 1983
- 132.- Laboratorio de investigaciones inmunológicas. Manual de practicas de laboratorio
- 133.- Comunicación personal. Dr Montes J, Dr Velazquez.