

11227

101



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

RELACION ENTRE LAS INFECCIONES Y EL ESTADO  
INMUNOLOGICO DEL ANCIANO.

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el Título en la Especialidad de  
MEDICINA INTERNA

presenta

DRA. MARIA FERNANDA GUTIERREZ ESCOLANO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO LA RAZA



México, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



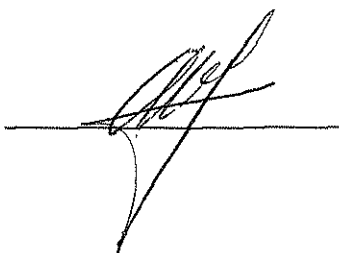
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

DR. ALBERTO C. FRATI MUNARI  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. Frati', written over a horizontal line.

DR ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. Lifshitz', written over a horizontal line.

COLABORADORES:

DR. MANUEL BAÑALES HAM.

DR. ALBERTO C. FRATI MUNARI.

DR. RAMON PANIAGUA.

G.F.B. NORMA ROSSET CAPIN GUTIERREZ.

## I N D I C E

ANTECEDENTES	1
PLANTEAMIENTO E HIPOTESIS	6
MATERIAL Y METODOS	6
ANALISIS ESTADISTICO	7
RESULTADOS	9
DISCUSION Y CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFIA	31

## A N T E C E D E N T E S

Existen múltiples reportes en la literatura que demuestran alteraciones en el sistema inmune del anciano.

Las alteraciones en la respuesta inmune humoral en el viejo no están totalmente dilucidadas. Hay algunos reportes que sugieren disminución en la producción de inmunoglobulinas después de la sexta década de la vida (1), e IgG muy baja en los ancianos próximos a morir (2). Se asocia la disminución de las inmunoglobulinas con aumento en la mortalidad (3). Sin embargo, en la mayoría de los reportes se menciona aumento en la producción de IgG e IgA, mientras que la cantidad de IgM disminuye conforme la edad avanza (2-5).

Se ha mencionado la presencia de autoanticuerpos en el sujeto anciano (3,4,6), que es más evidente dentro de la raza judía (7) y especialmente en sujetos mayores de 83 años(8). Los anticuerpos encontrados incluyen aquéllos contra tiroglobulina, antígenos nucleares, músculo liso, mitocondria, linfocitos, inmunoglobulinas y tiroides; es muy frecuente el factor reumatoide positivo (8-11). Hay una clase de autoanticuerpo, el auto-anti-idiotípico, que juega un papel importante en la disminución de la regulación de la respuesta inmune, bloqueando la secreción linfocítica de anticuerpos específicos (9).

Se han encontrado complejos inmunes circulantes (12) y se refiere que hay una relación entre autoanticuerpos positivos y menor sobrevivida (6,10,13). Se reporta también la existencia de gamopatías monoclonales benignas en el anciano, encontrándose en 2% de humanos mayores de 70 años y 19% en mayores de 95, en comparación con 0.1% en menores de 50 años (9,10,14).

Se ha investigado la existencia de un ritmo circadiano de actividad de inmunoglobulinas en ancianos, sin embargo, ésto no es concluyente (15).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La inmunidad mediada por células depende de la integridad funcional del timo. Conforme la edad avanza, existen cambios morfológicos en el tejido linfoide central y periférico. En el central, los cambios se manifiestan principalmente por disminución en el tamaño y peso del timo. La masa linfática disminuye como resultado de la atrofia de la corteza, que empieza en el momento de la madurez sexual (Fig. 1). Hay también aumento en el número de nódulos linfoides y células plasmáticas en la médula ósea, especialmente en sujetos mayores de 60 años. En el tejido linfoide periférico estos cambios consisten en atrofia de amígdalas, apéndice, sustitución de ganglios linfáticos por tejido adiposo y fibroso y, después de los 65 años, disminución en el tamaño y peso del bazo. Hay pérdida de tejido en las placas de Peyer y áreas peribronquiales con aumento de tejido linfoide donde habitualmente no existe, por ejemplo, glándulas salivales y tiroides (10,16,39).

Aparentemente, el primer efecto de la involución del timo se manifiesta en la diferenciación de las células T primero más maduras, y después en las más inmaduras. La capacidad del tejido tímico para ejercer influencia sobre la diferenciación o maduración de células precursoras en células T funcionantes disminuye al aumentar la edad. Poco después de que el timo inicia su involución, el nivel de hormonas tímicas disminuye, y se cree que éstas son necesarias para la diferenciación de las células T (17). Se ha estudiado la acción de las hormonas tímicas (timopoyetina, factor tímico sérico o STF, - factor sérico o SF), que a su vez pueden ser reguladas por la Hipófisis, y son secretadas por células epiteliales tímicas (17,18,19). Estas hormonas se han encontrado en mayor cantidad en sujetos jóvenes que en ancianos. La función humoral del timo probablemente disminuye con su involución y puede manifestarse como disminución en la función de las células T, de la respuesta inmune y aumento en la autoinmunidad (18,19).

Existen algunos reportes en los que se ha encontrado que el número total de linfocitos en sangre periférica no cambia con la edad, y que lo que ocurre es una modificación en la proporción de las células a expensas de disminución del número

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

total de células T (cifras relativas y absolutas) (9,10,20-22) y aumento relativo en la proporción, mas no en número total, de linfocitos B (11,22). Hay aumento en el número de formas T inmaduras o precursoras en relación con la disminución de la actividad del timo.

Existe controversia en relación a la cantidad de células "nulas" en el anciano. Se han reportado aumentadas en algunos trabajos (23), o disminuidas en otros (22). Se cree que estas células son linfocitos indiferenciados, y que dependiendo del estímulo que reciban pueden transformarse en linfocitos T o B. Hay estudios en los que el análisis de las inmunoglobulinas presentes en las células "nulas", detectadas por diversas técnicas, sugieren que son cualitativamente similares a las de las células B y están presentes en 10 a 30% de ellas (24). Los precursores T están disminuidos en el anciano y hay acumulación de linfocitos "nulos" "no inducidos" por falta de estímulo tímico, sugiriéndose que hay defecto intrínseco en la diferenciación de ellos, con tendencia mayor en los precursores T, conforme avanza la edad. Es posible que en estas condiciones las células preT no respondan a la estimulación tímica.

Por otra parte, se ha pensado que las alteraciones en la función de los linfocitos B no son debidas a defectos intrínsecos, sino a alteraciones en la inmunorregulación ejercida por las células T (25), que son llamadas "ayudadoras" o "helper" cuando facilitan la interacción entre el antígeno y los precursores de las células formadoras de anticuerpos, o "supresoras" cuando suprimen la síntesis de anticuerpos por las células B o inhiben otras reacciones inmunitarias celulares (26,39). No se conocen con precisión las condiciones de actividad "ayudadora" o supresora de las células T en el anciano; hay autores que han sugerido disminución de la función supresora en linfocitos activados con Concanavalina A (Con A) (27), y otros que han encontrado aumentada la supresión con disminución en la actividad favorecedora linfocitaria en ratones viejos (17). Antel (29) sugiere que los cambios en las propieda

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



des de las células T interfieren en la capacidad proliferativa disminuida en el anciano y encuentra aumento de la actividad tanto supresora como ayudadora sobre la síntesis de inmunoglobulinas por las células B in vitro.

La respuesta proliferativa celular, en cultivos con mitógenos vegetales, está disminuida en los ancianos (4,8,12, 13). Se ha encontrado disminución en la incorporación de timidina tritiada en los cultivos linfocitarios de los ancianos (30,31) y disminución de las mitosis en presencia de fitohemaglutinina (PHA), que se asoció con la presencia de autoanticuerpos (10,12); también se reporta disminución de la respuesta a ConA (27,29), y algunos autores no han encontrado diferencias significativas en la respuesta a mitógenos entre ancianos y jóvenes (33).

La hipersensibilidad retardada, o mediada por células, está disminuida en el anciano. Se ha realizado inducción de la respuesta cutánea primaria con dinitroclorobenceno (DNCEB) y de la secundaria con PPD, candidina, varidasa (estreptoquinasa-estreptodornasa), virus de la parotiditis y tricofitón, encontrándose ambas respuestas alteradas (8,10,20,31). Las respuestas hiporreactoras se han asociado con elevada mortalidad. Roberts (34) encontró que los ancianos hiporreactores mueren mucho antes que los normorreactores en un periodo de estudio de dos años. Grossman (35) investigó la hipersensibilidad retardada encontrando que los ancianos sanos no tienen alteración en la respuesta a pruebas cutáneas y que los pacientes hospitalizados responden en menor grado; los gravemente enfermos, en su estudio, resultaron ser anérgicos, y esto se relacionó con alta mortalidad. Los sujetos de este último grupo que no murieron, recuperaron la respuesta inmune 2 meses después, lo que sugirió que fue la enfermedad aguda y no la edad avanzada lo que alteró la respuesta a las pruebas cutáneas.

La alteración de la respuesta inmune en los ancianos se ha relacionado con una menor supervivencia (17,36), lo que sugiere que al estar deteriorado su estado general, su inmunidad

se encuentre también deteriorada, o bien, que por estar alterada, el anciano sufra más enfermedades y muera más pronto. La frecuencia de infecciones en los ancianos puede ser mayor o la infección ser más grave(11,17,37) por alteraciones locales en los mecanismos inespecíficos de defensa o bien porque su inmnidad esté alterada.

Hasta el momento no se ha establecido la relación que existe entre las infecciones y el estado inmunológico de los ancianos excepto en un estudio preliminar (38) en el que se encontró que los ancianos que habían sufrido infecciones tenían mayores alteraciones en la inmunidad celular.

## PLANTEAMIENTO E HIPOTESIS

Es posible que las alteraciones en la respuesta inmune del anciano lo hagan más susceptible a los procesos infecciosos y que la infección sea la responsable de que su inmunidad esté más alterada que en los jóvenes.

El propósito del estudio fue comparar algunos aspectos inmunológicos de los ancianos sanos con los infectados y a su vez con jóvenes sanos e infectados, para lo cual se plantearon las siguientes hipótesis:

- a) En primer lugar, que existiera deficiencia del sistema inmune del anciano en relación con el del joven.
- b) Que la infección deprimiera aún más la inmunidad ya deficiente del anciano.
- c) Finalmente, que estas alteraciones persistieran por lo menos un mes después de la infección.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, transversal y longitudinal.

Se seleccionaron 36 voluntarios para formar cuatro grupos, de la siguiente forma:

Grupo I, jóvenes infectados, formado por 8 pacientes menores de 35 años, que cursaran con infección bacteriana o la hubieran padecido menos de 10 días antes de haberse iniciado su estudio.

Grupo 2, ancianos infectados, con 10 pacientes de 65 años o más, con las mismas características que el grupo I.

Grupo 3, de jóvenes sanos, 8 sujetos menores de 35 años, sin

## PLANTEAMIENTO E HIPOTESIS

Es posible que las alteraciones en la respuesta inmune del anciano lo hagan más susceptible a los procesos infecciosos y que la infección sea la responsable de que su inmunidad esté más alterada que en los jóvenes.

El propósito del estudio fue comparar algunos aspectos inmunológicos de los ancianos sanos con los infectados y a su vez con jóvenes sanos e infectados, para lo cual se plantearon las siguientes hipótesis:

- a) En primer lugar, que existiera deficiencia del sistema inmune del anciano en relación con el del joven.
- b) Que la infección deprimiera aún más la inmunidad ya deficiente del anciano.
- c) Finalmente, que estas alteraciones persistieran por lo menos un mes después de la infección.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, transversal y longitudinal.

Se seleccionaron 36 voluntarios para formar cuatro grupos, de la siguiente forma:

Grupo I, jóvenes infectados, formado por 8 pacientes menores de 35 años, que cursaran con infección bacteriana o la hubieran padecido menos de 10 días antes de haberse iniciado su estudio.

Grupo 2, ancianos infectados, con 10 pacientes de 65 años o más, con las mismas características que el grupo I.

Grupo 3, de jóvenes sanos, 8 sujetos menores de 35 años, sin

ninguna infección reciente (por lo menos 6 meses antes del estudio).

Grupo 4, ancianos sanos, formado por 10 sujetos de 65 años o más, en las mismas condiciones que el grupo 3.

Ningún sujeto tenía algún padecimiento conocido capaz de alterar la respuesta inmune, como cáncer, diabetes, desnutrición, uremia, cirrosis hepática, tuberculosis, salmonelosis, brucelosis, infección viral reciente o infección crónica (39). Tampoco existió el antecedente de ingestión de medicamentos que modificaran dicha respuesta, y no se incluyeron en el estudio homosexuales, haitianos o hemofílicos.

A todos los sujetos se les tomaron muestras sanguíneas para biometría hemática completa, realizándose el recuento de leucocitos totales y hemoglobina por Coulter Counter y la cuenta diferencial en forma visual, inmunoglobulinas por nefelometría y/o inmunodifusión radial (IgG, IgA e IgM). Se determinaron los linfocitos T por medio de fijación de eritrocitos de carnero tratados con neuraminidasa, para formación de rosetas E, y linfocitos B por formación de rosetas EAC (eritrocito-amboceptor-complemento) que se obtuvieron por medio de eritrocitos de carnero tratados con hemolisina y complemento (37,39). Se realizaron pruebas cutáneas administrando en forma intradérmica 0.1 ml al 1:100 de candidina y 4 Us de Varidasa (estreptoquinasa-estreptodornasa) con aguja hipodérmica No. 27. Las reacciones se leyeron 24 y 48 hs después de su aplicación y se consideraron positivas si la induración era de 5mm o más. Todas las pruebas se repitieron en los jóvenes y ancianos infectados un mes después de haberse realizado las primeras.

#### ANALISIS ESTADISTICO

Se usó la T de student para el análisis de los leucocitos, linfocitos totales, T y B, inmunoglobulinas y reacciones cutáneas; para el análisis estadístico de estas últimas se usa

ninguna infección reciente (por lo menos 6 meses antes del estudio).

Grupo 4, ancianos sanos, formado por 10 sujetos de 65 años o más, en las mismas condiciones que el grupo 3.

Ningún sujeto tenía algún padecimiento conocido capaz de alterar la respuesta inmune, como cáncer, diabetes, desnutrición, uremia, cirrosis hepática, tuberculosis, salmonelosis, brucelosis, infección viral reciente o infección crónica (39). Tampoco existió el antecedente de ingestión de medicamentos que modificaran dicha respuesta, y no se incluyeron en el estudio homosexuales, haitianos o hemofílicos.

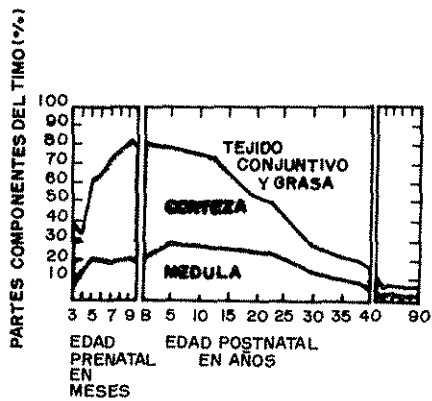
A todos los sujetos se les tomaron muestras sanguíneas para biometría hemática completa, realizándose el recuento de leucocitos totales y hemoglobina por Coulter Counter y la cuenta diferencial en forma visual, inmunoglobulinas por nefelometría y/o inmunodifusión radial (IgG, IgA e IgM). Se determinaron los linfocitos T por medio de fijación de eritrocitos de carnero tratados con neuraminidasa, para formación de rosetas E, y linfocitos B por formación de rosetas EAC (eritrocito-amboceptor-complemento) que se obtuvieron por medio de eritrocitos de carnero tratados con hemolisina y complemento (37,39). Se realizaron pruebas cutáneas administrando en forma intradérmica 0.1 ml al 1:100 de candidina y 4 Us de Varidasa (estreptoquinasa-estreptodornasa) con aguja hipodérmica No. 27. Las reacciones se leyeron 24 y 48 hs después de su aplicación y se consideraron positivas si la induración era de 5mm o más. Todas las pruebas se repitieron en los jóvenes y ancianos infectados un mes después de haberse realizado las primeras.

#### ANALISIS ESTADISTICO

Se usó la T de student para el análisis de los leucocitos, linfocitos totales, T y B, inmunoglobulinas y reacciones cutáneas; para el análisis estadístico de estas últimas se usa

ron también la U de Mann y Whitney y la prueba de rangos seña-  
lados y pares igualados de Wilcoxon y se consideró significa-  
tiva la  $p \leq 0.05$  en pruebas de dos colas.

FIGURA 1



CAMBIOS EN LA CORTEZA, MEDULA Y TEJIDO CONJUNTIVO  
DEL TIMO CON LA EDAD EN EL HUMANO.

Marguerite M.B. Kay

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## R E S U L T A D O S

## G R U P O S.

Grupo 1. Estuvo formado por 8 jóvenes infectados ( 5 hombres y 3 mujeres) de 19 a 31 años (media  $24.3 \pm 3.4$ )

Grupo 2. Ancianos infectados, 10 pacientes ( 7 hombres y 3 mujeres ) de 65 a 102 años (media  $76.8 \pm 11.3$ )

Grupo 3. Formado por 8 sujetos jóvenes, sanos, control del primer grupo. Estuvo constituido por 4 hombres y 4 mujeres, de 20 a 30 años (media  $25.1 \pm 3.8$ )

Grupo 4. Control del segundo grupo, con 10 sujetos sanos, ancianos ( 5 hombres y 5 mujeres), de 65 a 83 años (media  $73.7 \pm 5.7$ ).

De los grupos 1 y 2 se formaron dos grupos más, el 1c y el 2c, respectivamente, que están constituidos por los mismos sujetos de los grupos 1 y 2, recuperados de la infección, es decir, curados.

Las infecciones y los gérmenes aislados en cada paciente fueron los siguientes:

<u>Paciente</u>	<u>Infección</u>	<u>Germen</u>
1	Absceso submaxilar	Estafilococo dorado
2	Celulitis en una pierna	-----
3	Infección urinaria	E Coli, Citrobacter
4	Faringoamigdalitis	-----
5	Piocolocisto	-----
6	Apendicitis. Infección de pared abdominal	E Coli.
7	Neumonía lobar	-----
8	Infección urinaria	Citrobacter
9	Infección urinaria	E Coli
10	Neumonía lobar	-----
11	Infección urinaria	E Coli

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



12	Tromboflebitis	-----
13	Infección urinaria	Klebsiella
14	Piocolocisto	-----
15	Infección urinaria	E Coli
16	Neumonía lobar	-----
17	Neumonía lobar	-----
18	Neumonía lobar	-----

Los gérmenes no especificados no pudieron ser aislados o no fueron reportados en los cultivos, sin embargo, los cuadros clínicos de los pacientes fueron característicos de infección bacteriana aguda.

#### F O R M U L A     B L A N C A

La fórmula blanca se encontró dentro de límites normales en la mayoría de los sujetos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las cifras de leucocitos totales ni en el recuento diferencial entre los cuatro grupos iniciales. Tampoco hubo cambios importantes en los sujetos recuperados de la infección (Tablas 1 y 2)

#### L I N F O C I T O S     T     y     B

Encontramos proporciones distintas a las reportadas como normales en la literatura tanto de linfocitos T como B en todos los grupos de pacientes (Tablas 3 y 4).

Hubo aumentodiscreto, no significativo, de células T y B en los sujetos ancianos y jóvenes después de la infección en relación con los grupos respectivos sanos y durante la infección (Tabla 5 )

#### I N M U N O G L O B U L I N A S     S E R I C A S

Las cifras están representadas, para cada grupo, en las tablas 6, 7 y 8.

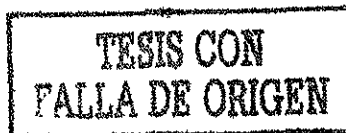


TABLA 1  
FORMULA BLANCA

C/O	PAC	SEXO	EDAD	LEUCOCITOS	LINFO	MONO	EOSIN	SASOF	NEUTROF	BDA
1	1	M	19	8600	16	3	0	0	76	5
	2	M	23	5800	35	2	4	0	58	1
	3	F	19	6200	12	2	1	0	85	0
	4	M	22	8700	16	9	2	0	73	0
	5	F	27	19500	7	0	0	0	93	0
	6	F	28	16000	15	5	9	3	62	6
	7	M	31	7700	31	15	1	0	44	9
	8	M	26	6900	25	3	5	1	66	0
2	9	M	72	12600	59	13	1	0	26	1
	10	M	75	18700	5	2	0	0	71	22
	11	F	83	8400	24	5	10	0	60	1
	12	F	77	6000	27	6	1	0	64	2
	13	M	65	6600	44	2	1	0	52	1
	14	M	66	13700	5	3	0	0	86	6
	15	M	102	7700	24	5	0	0	69	2
	16	F	73	6800	27	4	4	0	65	0
	17	M	68	7100	42	0	2	1	55	0
	18	M	87	8400	9	1	0	0	90	0
3	19	F	21	6800	29	2	0	0	66	3
	20	M	29	7100	36	4	10	0	50	0
	21	F	30	3900	56	4	1	1	38	0
	22	F	29	9100	23	2	1	0	74	0
	23	M	25	9100	36	1	5	0	58	0
	24	M	23	9800	33	4	0	0	63	0
	25	F	20	11250	36	2	0	1	59	2
	26	M	24	10100	27	1	1	0	69	2
4	27	F	71	5200	30	3	7	0	60	0
	28	M	72	9200	29	0	0	1	70	0
	29	"	77	10200	10	3	0	0	87	0
	30	M	70	6700	15	0	0	0	82	3
	31	M	76	8000	44	1	4	0	46	5
	32	M	75	7300	29	11	2	1	57	0
	32	F	81	9900	10	1	0	0	87	2
	34	F	83	7100	19	6	2	0	73	0
	35	F	67	20000	17	0	0	0	76	7
	36	F	65	9600	16	2	1	0	78	3

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TABLA 2

## FORMULA BLANCA

GRUPO	PACIENTE	LEUCOCITOS	LINFO	MONO	EOSIN	BASOF	NEUTROF	BDA
1C*	1	7000	53	5	1	1	38	2
	2	6400	36	0	2	0	62	0
	3	7800	30	2	0	1	67	0
	4	6000	37	5	4	0	54	0
	5	8100	37	1	4	0	57	1
	6	5800	17	0	0	4	78	1
	7	12200	10	5	0	0	84	1
	8	6400	18	4	6	0	69	3
2C**	9	13300	19	0	44	0	37	0
	10	6900	27	5	1	0	67	0
	11	8600	24	1	2	0	69	4
	12	5900	68	1	2	5	24	0
	13	5100	37	3	2	0	57	1
	14	7100	33	2	7	0	58	0
	15	4700	26	1	5	0	68	0
	16	5000	46	1	2	0	51	0
	17	9500	41	3	4	1	51	0
	18	5800	20	2	2	0	74	2

\* Pacientes del grupo 1 curados (postinfección)

\*\*Pacientes del grupo 2 curados (postinfección)

TABLA 3

## LINFOCITOS

GRUPO	PACIENTE	LINFOCITOS		
		TOTALES	% T*	% B**
1	1	1376	52	15
	2	2030	51	43
	3	744	23	27
	4	1392	54	27
	5	1365	60	25
	6	2400	68	27
	7	2387	36	15
	8	1725	53	38
2	9	7434	61	16
	10	935	63	31
	11	2016	56	23
	12	1620	48	18
	13	2904	51	29
	14	685	57	46
	15	1848	10	36
	16	1836	52	47
	17	2982	39	43
	18	756	34	49
3	19	1972	77	52
	20	2556	46	27
	21	2184	52	29
	22	2093	39	31
	23	3276	28	35
	24	3234	39	37
	25	4050	50	31
	26	2727	32	51
4	27	1560	54	52
	28	2668	52	47
	29	1026	42	48
	30	1005	63	29
	31	3520	58	19
	32	2117	55	38
	33	990	33	11
	34	1349	61	10
	35	3400	52	18
	36	1536	47	23

\* Normal 65-75%

\*\*Normal 10-20%

TABLA 4

## LINFOCITOS

GRUPO	PACIENTE	LINFOCITOS		
		TOTALES	% T *	% B **
1C	1	3710	50	42
	2	2304	47	23
	3	2340	52	27
	4	2220	39	23
	5	2997	61	40
	6	986	61	36
	7	1220	48	48
	8	1152	68	37
2C	9	2527	53	27
	10	1863	41	41
	11	2064	36	39
	12	4012	63	35
	13	1887	47	34
	14	2343	71	40
	15	1222	49	33
	16	2300	64	47
	17	3895	51	46
	18	1160	60	35

\* Normal 65-75%

\*\*Normal 10-20%

TABLA 5

LINFOCITOS

GRUPO	LEUCOCITOS		LINFOCITOS											
	MEDIA	DS	%		TOTALFS		% T		% B					
			MEDIA	DS	MEDIA	DS	MEDIA	DS	MEDIA	DS				
1	8125.0	5117.4	19.6	9.7	1592.5	766.1	49.6	14.0	27.12	9.7				
1C	7462.5	2081.8	29.7	14.0	2216.3	1044.7	53.2	9.4	34.5	9.2				
2	9600.0	4098.2	26.6	17.7	2553.6	1699.2	47.1	15.9	33.8	12.2				
2C	7190.0	2660.5	34.1	14.8	2451.7	1064.0	50.7	14.1	40.3	6.5				
3	8393.0	2343.7	34.5	9.9	2895.5	830.8	45.3	15.2	36.6	9.7				
4	9320.0	4080.5	21.9	10.8	2041.0	1006.5	51.7	9.0	29.5	15.7				

I g G.

Se encontró dentro de la normalidad en todos los grupos.

Hubo una cantidad menor, aunque no significativa, - de IgG en los ancianos sanos en relación con los jóvenes sanos.

No hubo diferencias en la cantidad de esta inmunoglobulina durante la infección y después de ella en los ancianos, pero disminuyó discretamente, en forma no significativa, después de la infección en los jóvenes.

Hubo disminución significativa de IgG en los ancianos infectados en relación con los jóvenes tanto sanos como infectados ( $p < 0.05$ ). Esta disminución persistió en el periodo postinfección en los ancianos y fue significativa en relación con los jóvenes sanos ( $p < 0.05$ ).

En los jóvenes durante el período postinfección también disminuyó, aunque la diferencia con los grupos de jóvenes sanos y durante la infección no fue significativa.

Todos estos resultados se pueden ver en la Fig 2 y Tabla 9.

I g A.

No encontramos alteraciones en las cifras de IgA en ningún grupo.

Sin embargo, la cantidad de IgA disminuyó en los ancianos y en los jóvenes después de la infección; esta disminución no fue significativa.

Hubo mayor cantidad de la inmunoglobulina en los ancianos durante y después de la infección en relación con los 3 grupos de jóvenes, aunque no en forma significativa. Esto no ocurrió en el grupo de ancianos sanos (Fig 3, tabla 9).

I g M.

La IgM también fue cuantitativamente normal en todos los grupos.

TABLA 6

## INMUNOGLOBULINAS

GRUPO	PACIENTE	IgG*	IgA**	IgM ***
1	1	2111	256	262
	2	2020	235	253
	3	826	161	186
	4	888	190	93
	5	1937	436	131
	6	2036	459	87
	7	1390	255	253
	8	1558	392	211
2	9	1322	435	127
	10	1393	469	191
	11	475	143	104
	12	1786	437	316
	13	571	424	99
	14	1407	233	197
	15	1009	310	204
	16	1653	224	149
	17	1144	440	309
	18	336	303	89
3	19	797	123	197
	20	1338	202	361
	21	2111	250	292
	22	1052	348	182
	23	1703	351	172
	24	1801	465	425
	25	1479	303	185
	26	1799	82	116
4	27	1409	305	112
	28	2322	378	76
	29	1082	275	148
	30	1361	338	72
	31	1255	317	154
	32	1224	198	83
	33	1841	132	125
	34	812	125	199
	35	1069	176	90
	36	1313	325	82

\* N=500-1900 mg%    \*\* N=181-395mg%    \*\*\*N=59-280mg%



TABLA 7  
INMUNOGLOBULINAS

GRUPO	PACIENTE	IgG *	IgA **	IgM ***
1C	1	1123	210	290
	2	1622	305	180
	3	1048	179	270
	4	1182	222	252
	5	1567	351	402
	6	1350	355	349
	7	1180	245	190
	8	1399	331	299
2C	9	2394	392	174
	10	1456	432	148
	11	790	116	130
	12	222	357	437
	13	436	364	152
	14	801	234	392
	15	1138	296	319
	16	861	168	226
	17	1653	300	281
	18	1033	229	96

\* N=500-1900mg%

\*\* N=181-395 mg%

\*\*\* N=59-280mg%

TABLA 8  
INMUNOGLOBULINAS

GRUPO	IgG		IgA		IgM	
	ME DIA	DS	ME DIA	DS	ME DIA	DS
1	1595.0	520	298.0	114.5	104.5	72.5
1C	1307.8	209	275.0	55.5	279.0	74.7
2	1109.6	502	314.8	114.5	178.5	81.0
2C	1078.4	629	288.8	101.4	235.5	117.0
3	1510.0	433	265.5	127.3	241.0	106.7
4	1368.0	428	256.9	91.3	114.1	41.5

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 2

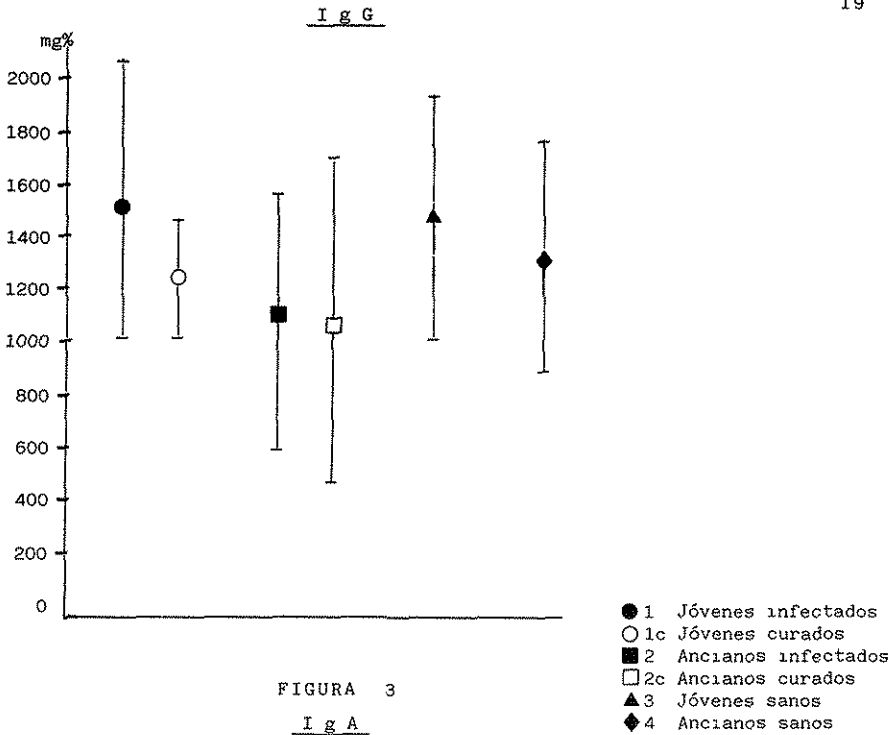
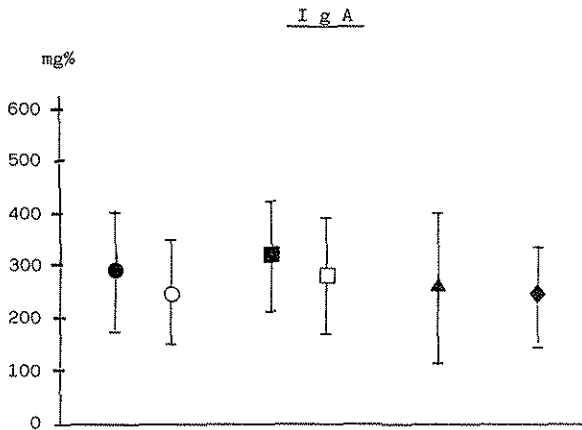


FIGURA 3



Las figuras geométricas representan los grupos; las líneas verticales la desviación Standard.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

FIGURA 4

I g M

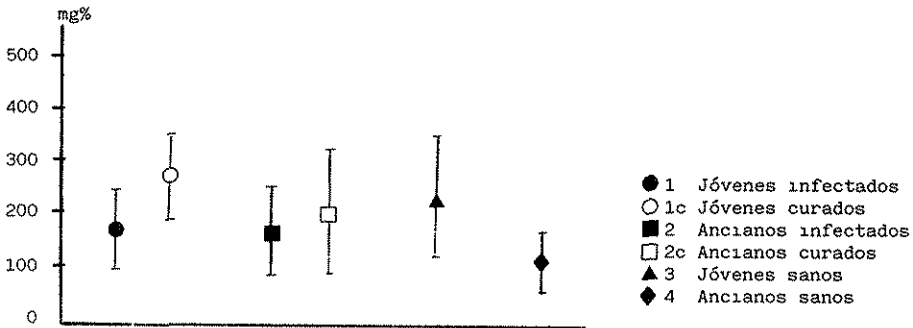


TABLA 9

ANALISIS ESTADISTICO ( T DE STUDENT )

GPO VS GPO	IgG	IgA	IgM
3-4	---	---	p < 0.005
4-2	---	---	---
4-2c	---	---	p < 0.005
1-2	p < 0.05	---	---
1c-2c	---	---	---
3-1	---	---	---
3-1c	---	---	---
1-1c	---	---	p < 0.05
2-2c	---	---	p < 0.025
2-3	p < 0.05	---	---
2c-3	p < 0.05	---	---

--- Diferencia estadísticamente no significativa.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

21

Los ancianos sanos tuvieron menor cantidad de IgM que los jóvenes sanos ( $p < 0.005$ ).

Hubo aumento de la IgM postinfección en el grupo de ancianos ( $p < 0.05$ ) y también en los jóvenes postinfectados ( $p < 0.025$ ).

El aumento fue similar en ambos grupos al comparar las cifras obtenidas durante la infección y después de ella.

También hubo aumento de la IgM en los ancianos postinfectados en relación con los ancianos sanos ( $p < 0.005$ ); este aumento se presentó también en los jóvenes postinfectados en relación con los jóvenes sanos, aunque en menor grado y en forma no significativa (Figura 4 y Tabla 9).

## P R U E B A S      C U T A N E A S

Los cambios más importantes los encontramos después de la realización de las pruebas cutáneas; están especificados en las tablas 10, 11 y 12. El análisis estadístico se realizó por varias pruebas, resultando la probabilidad similar en todas ellas (Tablas 13 y 14).

La respuesta a los dos antígenos aplicados, candidina y varidasa, fue muy similar ( Figuras 5 y 6)

Todos los sujetos jóvenes y la mayoría de los ancianos tuvieron reacciones positivas a los dos antígenos en el lapso transcurrido entre 24 y 48 horas después de su aplicación. Hubo 2 ancianos anérgicos a la varidasa durante la infección y después de ésta (pacientes 10 y 11); en uno de ellos ( pac. 11), la respuesta a la candidina fue también negativa en el periodo postinfección.

La respuesta cutánea a los dos antígenos fue mayor en los jóvenes sanos que en los ancianos sanos, pero la diferencia fue más significativa con la varidasa ( $p < 0.01$ ) que con la candidina ( $p < 0.05$ )

Con la candidina, la respuesta fue discretamente menor en los jóvenes durante la infección que en los jóvenes sanos y discretamente mayor en los ancianos infectados que en los ancianos sanos (no significativo), y prácticamente igual en los

TABLA 10

GRUPO	PACIENTE	CANDIDINA*		VARIDASAS*	
		24 h	48 h	24 h	48 h
1	1	11	7	45	75
	2	13	9	13	20
	3	15	10	47	40
	4	14	7	115	120
	5	22	20	40	85
	6	20	10	26	20
	7	25	22	90	105
	8	23	22	47	80
2	9	17	12	21	8
	10	7	4	0	0
	11	16	10	4	3
	12	20	18	37	29
	13	12	6	35	25
	14	22	25	35	45
	15	12	4	10	0
	16	28	21	40	24
	17	23	15	60	50
	18	19	9	24	25
3	19	8	6	60	92
	20	24	33	64	95
	21	17	14	35	75
	22	18	14	35	40
	23	25	17	55	80
	24	36	12	47	35
	25	37	35	73	73
	26	24	21	40	37
4	27	7	5	19	26
	28	10	6	45	60
	29	13	19	9	6
	30	20	23	8	24
	31	12	4	5	3
	32	14	14	11	23
	33	7	4	13	8
	34	9	0	10	3
	35	15	10	25	47
	36	18	10	20	30

\* Induración en mm.

TABLA 11

GRUPO	PACIENTE	CANDIDINA *		VARJDASA *	
		24h	48h	24h	48h
1C	1	30	28	135	135
	2	37	40	87	103
	3	40	38	90	100
	4	62	60	170	170
	5	46	43	94	94
	6	43	43	90	90
	7	65	63	155	155
	8	79	79	135	135
2C	9	27	12	31	10
	10	11	5	0	7
	11	0	0	0	0
	12	45	20	70	43
	13	35	30	45	40
	14	40	21	85	65
	15	25	18	50	28
	16	50	30	55	50
	17	50	17	135	95
	18	30	16	85	63

\* Induración en mm.

TABLA 12  
PRUEBAS CUTANEAS

GRUPO	CANDIDINA		VARIDASA	
	MEDIA		MEDIA	DS
1	17.8	5.2	69.7	35.0
1C	50.6	16.3	122.7	30.1
2	17.9	6.4	27.7	19.2
2C	31.3	16.4	56.3	40.0
3	24.7	10.2	67.7	22.4
4	13.4	5.3	24.7	17.5

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

FIGURA 5

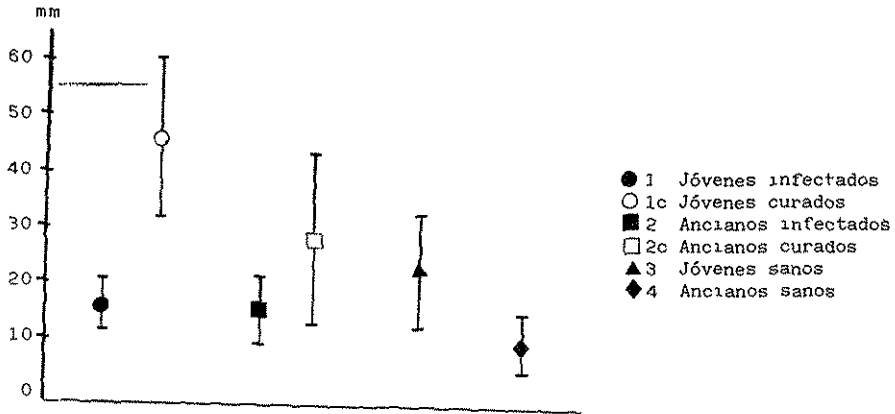
CANDIDINA

TABLA 13

## ANALISIS ESTADISTICO

GPO VS GPO	T STUDENT	U DE MANN WHITNEY	RANGOS SEÑALADOS Y PARES IGUALADOS DE WILCOXON
3-4	p < 0.005	p < 0.05	
4-?	---	---	
4-2c	p < 0.005	p < 0.01	
1-2	---	---	
1c-2c	p < 0.005	p < 0.05	
3-1	---	---	
3-1c	p < 0.005	p < 0.001	
1-1c	p < 0.0001		p < 0.01
2-2c	p < 0.005		p < 0.01

---: Diferencia estadísticamente no significativa.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



FIGURA 6  
VARIDASA

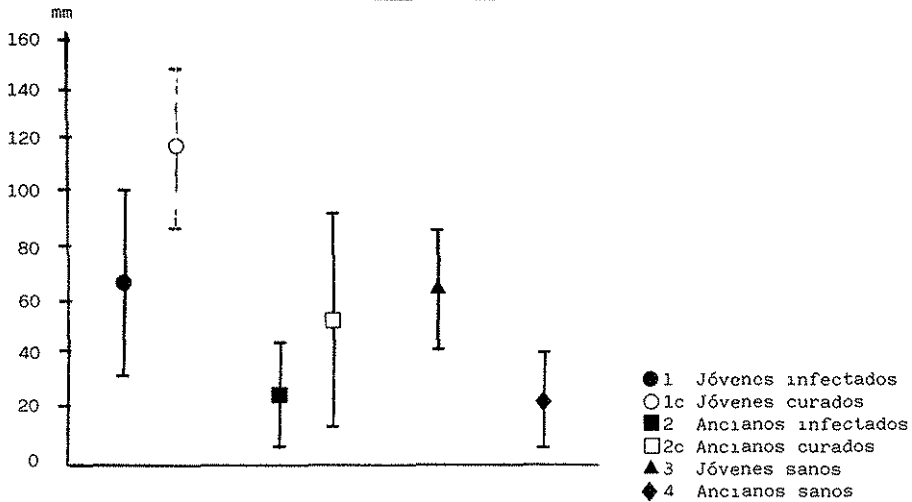


TABLA 14

ANALISIS ESTADISTICO

GPO VS GPO	T STUDENT	U DE MANN WHITNEY	RANGOS SEÑALADOS Y PARES IGUALADOS DE WILCOXON	
3-4	$p < 0.005$	$p < 0.01$		
4-2	---	---		
4-2c	$p < 0.0001$	$p < 0.05$		
1-2	$p < 0.005$	$p < 0.05$		
1c-2c	$p < 0.005$	$p < 0.01$		
3-1	---	---		
3-1c	$p < 0.0001$	$p < 0.001$		
1-1c	$p < 0.0001$			$p < 0.01$
2-2c	$p < 0.005$			$p < 0.01$

---: Diferencia estadísticamente no significativa.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

dos grupos de sujetos durante la infección.

Con la varidasa, la respuesta fue prácticamente igual en los jóvenes sanos comparados con los jóvenes infectados y en los ancianos sanos con los ancianos infectados, aunque los jóvenes, durante la infección, tuvieron una respuesta mayor que los ancianos en las mismas condiciones ( $p < 0.05$ )

Hubo aumento importante de la respuesta cutánea a los dos antígenos en los jóvenes y en los ancianos después de la infección ( $p < 0.01$  para ambos antígenos)

La respuesta también aumentó en los jóvenes postinfectados en relación con los ancianos sanos ( $p < 0.05$  para varidasa y  $p < 0.01$  para candidina).

La respuesta fue de mayor magnitud en el grupo de jóvenes postinfectados que en el de ancianos postinfectados, principalmente después de la aplicación de la varidasa ( $p < 0.01$  para varidasa y  $p < 0.05$  para candidina).

#### D I S C U S I O N   Y   C O N C L U S I O N E S

Como ya mencionamos, los cambios en la fórmula blanca no fueron importantes. Es posible que esto se deba principalmente al momento en que fueron tomadas las muestras en relación al estadio de la infección (principio o final) y al tratamiento instituido.

La proporción de linfocitos T y B fue anormal en to dos los grupos. Esto fue debido a problemas en la metodología que estuvieron fuera de nuestro control. Por lo tanto, con es tos hallazgos no es posible establecer correlación con las otras pruebas ni hacer conclusiones al respecto.

Encontramos disminuida la IgM en los ancianos sanos en comparación con los jóvenes sanos, estos hallazgos concuerdan con otros reportes en la literatura.

También encontramos descenso de la IgG y la IgA en los ancianos durante la infección y en jóvenes y ancianos des pués de la infección, mientras que en estos 2 últimos grupos

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

dos grupos de sujetos durante la infección.

Con la varidasa, la respuesta fue prácticamente igual en los jóvenes sanos comparados con los jóvenes infectados y en los ancianos sanos con los ancianos infectados, aunque los jóvenes, durante la infección, tuvieron una respuesta mayor que los ancianos en las mismas condiciones ( $p < 0.05$ )

Hubo aumento importante de la respuesta cutánea a los dos antígenos en los jóvenes y en los ancianos después de la infección ( $p < 0.01$  para ambos antígenos)

La respuesta también aumentó en los jóvenes postinfectados en relación con los ancianos sanos ( $p < 0.05$  para varidasa y  $p < 0.01$  para candidina).

La respuesta fue de mayor magnitud en el grupo de jóvenes postinfectados que en el de ancianos postinfectados, principalmente después de la aplicación de la varidasa ( $p < 0.01$  para varidasa y  $p < 0.05$  para candidina).

#### D I S C U S I O N   Y   C O N C L U S I O N E S

Como ya mencionamos, los cambios en la fórmula blanca no fueron importantes. Es posible que esto se deba principalmente al momento en que fueron tomadas las muestras en relación al estadio de la infección (principio o final) y al tratamiento instituido.

La proporción de linfocitos T y B fue anormal en to dos los grupos. Esto fue debido a problemas en la metodología que estuvieron fuera de nuestro control. Por lo tanto, con es tos hallazgos no es posible establecer correlación con las otras pruebas ni hacer conclusiones al respecto.

Encontramos disminuida la IgM en los ancianos sanos en comparación con los jóvenes sanos, estos hallazgos concuerdan con otros reportes en la literatura.

También encontramos descenso de la IgG y la IgA en los ancianos durante la infección y en jóvenes y ancianos des pués de la infección, mientras que en estos 2 últimos grupos



la IgM se elevó en forma significativa. Este resultado puede tener relación con las pruebas cutáneas.

Encontramos la respuesta cutánea menor en los ancianos sanos que en los jóvenes sanos, concordante con los reportes en la literatura. No hubo diferencias importantes en los sujetos infectados comparados con los sanos, sin embargo encontramos que la respuesta cutánea aumentó aproximadamente el 100% un mes después de la infección aguda; esto ocurrió tanto en los jóvenes como en los ancianos.

Las respuestas fueron cuantitativamente mayores en los jóvenes que en los ancianos, pero proporcionalmente muy semejantes, es decir, la respuesta en el anciano fue de menor magnitud que la del joven durante la infección y también después de ésta, pero el aumento en la reactividad fue proporcional al del joven.

Parece no haber reportes en la literatura que permitan explicar nuestros resultados y tampoco estudios en los que se encontrara esta respuesta.

Existen numerosos reportes en los que se ha demostrado la hipersensibilidad retardada disminuida en los ancianos. Grossman (35) encontró que la hipersensibilidad retardada disminuye en los sujetos con enfermedad aguda, independientemente de la edad, y que esta respuesta se recupera dos meses después.

Podría pensarse que el efecto de una segunda dosis de antígeno, un mes después de la primera, provocara una respuesta cutánea mayor. No hay evidencia de que las pruebas cutáneas repetidas puedan dar por resultado la conversión de las mismas de negativas a positivas. Se sabe que la induración de 5 o más mm de diámetro es el criterio generalmente aceptado de una prueba cutánea positiva de hipersensibilidad retardada. Las reacciones más pequeñas, pero definitivamente induradas, sugieren sensibilidad a un antígeno de reacción cruzada íntimamente relacionado. Por otra parte, sabemos que la hiporreactividad a cualquier antígeno o grupo de antígenos se confirma probando con concentraciones más altas, o en situaciones ambiguas mediante la repetición de la prueba con dosis intermedia. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata generalmente de

saparecen en 12 a 48 horas. El infiltrado que ocurre como manifestación de hipersensibilidad retardada se presenta 24 a 48 horas después de la inyección intradérmica del antígeno, desaparece tardíamente y consta de células mononucleares. El infiltrado celular y el edema acompañante dan por resultado la induración de la piel (40).

Lo anterior hace muy poco probable que sea la aplicación subsecuente del antígeno lo que condiciona el aumento en la respuesta cutánea. Además, sabemos que los antígenos usados en este estudio se encuentran en el ambiente, de manera que es poco probable que algún sujeto no haya estado en contacto alguna vez con ellos.

Encontramos que los sujetos con infección de las vías respiratorias y de la piel (generalmente causadas por gérmenes Gram positivos), tuvieron respuesta más intensa a la varidasa (que contiene como antígenos estreptoquinasa-estreptodornasa). Desafortunadamente no podemos hacer correlación entre la respuesta del individuo y el germen causal por no haberse identificado éste en la mayoría de los casos.

Es importante mencionar que hubo 3 sujetos que formaban parte del grupo de ancianos infectados y que fueron excluidos del estudio porque fallecieron antes de habérseles repetido los estudios postinfección. Estos sujetos, de 74, 81 y 90 años, fueron anérgicos a los antígenos aplicados, lo que concuerda con el concepto de que la anergia cutánea se asocia a mortalidad elevada.

Los resultados del estudio muestran, como se esperaba, que en el anciano hay alteraciones en los mecanismos inmunológicos en relación con el joven.

Suponíamos que durante la infección, estas alteraciones serían mayores, sin embargo no encontramos diferencias importantes entre los ancianos sanos y los que cursaban con infección, y las alteraciones fueron semejantes a las de los jóvenes infectados.

Esperábamos que la respuesta inmune de los ancianos permaneciera alterada, es decir, disminuida, un mes después de la infección, y encontramos que la respuesta cutánea aumentó

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

en forma importante, de la misma forma que aumentó en los jóvenes postinfectados. La respuesta cutánea del anciano fue de menor magnitud que la del joven, pero proporcionalmente muy semejante a la de éste. La inmunoglobulina M también aumentó en forma significativa en todos los sujetos después de la infección.

Los resultados sugieren que el anciano, como el joven, es capaz de responder a un estímulo antigénico y mejorar la respuesta inmune inespecífica después de la infección; es probable entonces que no sea el estado inmune deficiente, sino las alteraciones en los mecanismos estructurales o locales las que favorezcan la infección.

Quizá un estímulo antigénico continuo fuera capaz de mantener el sistema inmune del anciano en condiciones de responder mejor que el anciano no estimulado.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## B I B L I O G R A F I A

1. Buckley CE, Dorsey FC. THE EFFECT OF AGING ON HUMAN SERUM IMMUNOGLOBULIN CONCENTRATIONS. J Immunol. 105:964-72. 1970.
2. Buckley CE, Buckley EG & Dorsey FC. LONGITUDINAL CHANGES IN SERUM IMMUNOGLOBULIN LEVELS IN OLDER HUMANS. Fed Proc. 33: 2036-9. 1974.
3. Barret DJ, Stenmark S, Wara DW. IMMUNOREGULATION IN AGED HUMANS. Clin Immunol Immunopathol. 17:203-11. 1980.
4. Phair JP, Kauffman CA, Bjornson A. HOST DEFENSES IN THE AGED: EVALUATION OF COMPONENTS OF THE INFLAMMATORY AND IMMUNE RESPONSES. J Infect Dis. 138:67-73. 1978.
5. Binette JP. OLD AGE AND IMMUNITY. Primary Care 9:7-13. 1982.
6. Award PL, Walford RL. IMMUNOLOGY AND AGING. Am J Clin Pathol 74:247-53. 1980.
7. Cammarata RJ, Rodnan GP, Fennell RH. SERUM ANTI gGLOBULIN AND ANTINUCLEAR FACTORS IN THE AGED. JAMA. 199:115-9. 1967.
8. Hallgren HM, Buckley CE, Gilbertsen VA. LYMPHOCYTE PHYTOHE MAGLUTININ RESPONSIVENESS, IMMUNOGLOBULINS AND AUTOANTIBODIES IN AGING HUMANS. J Immunol. 11:1101-7. 1973.
9. Weksler ME, AGE-ASSOCIATED CHANGES IN THE IMMUNE RESPONSE. J Am Geriatr Soc. 30:718-23. 1982.
10. Mackay IR. AGEING AND IMMUNOLOGICAL PUNCTION IN MAN. Gerontologia. 18:285-304. 1972.
11. Diaz-Jouanen E, Strickland RG, Williams RC. STUDIES OF HUMAN LYMPHOCYTES IN THE NEWBORN AND THE AGED. Am J Med. 58:620-9 1975.
12. Goodwin JS, Searles RP, Tung KSK. IMMUNOLOGICAL RESPONSES OF A HEALTHY ELDERLY POPULATION. Clin Exp Immunol. 48:403-10. 1982
13. Hallgren HM, Wood NE. PHA RESPONSE AND AUTOANTIBODIES IN A GING HUMANS. Fed Proc. 31:649. 1972.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

32

14. Walton KW. THE FAILING IMMUNE SYSTEM. *J Chron Dis.* 36:129-135. 1983
15. Casale G, Marinoni GL, d'Angelo R, de Niccola P. CIRCADIAN RHYTHM OF IMMUNOGLOBULINS IN AGED PERSONS. *Age and Ageing.* 12:81-5. 1983.
16. Greenberg LJ, Yunis EJ. IMMUNOLOGIC CONTROL OF AGEING: A POSSIBLE PRIMARY EVENT. *Gerontologia.* 18:247-66. 1972.
17. Kay M. EFFECT OF AGE ON T CELL DIFFERENTIATION. *Federation Proc.* 37:1241-44. 1978.
18. Lewis VM, Twomey JJ, Bealmear P. AGE, THYMIC INVOLUTION AND CIRCULATING THYMIC HORMONE ACTIVITY. *J Clin Endocrinol Metab.* 47:145-50. 1978.
19. Oosterom R, Kater L. THE THYMUS IN THE AGING INDIVIDUAL. *Clin Immunol Immunopathol.* 18:195-202. 1981.
20. Onsrud M. AGE DEPENDENT CHANGES IN SOME HUMAN LYMPHOCYTE SUB-POPULATIONS. *Acta Path Microbiol Scand.* 89:55-62. 1981.
21. Augener W, Cohnen G, Reuter A. DECREASE OF T LYMPHOCYTES DURING AGEING. *Lancet.* 1:1164. 1974.
22. Jamil NAK, Millard RE. STUDIES OF T, B AND "NULL" BLOOD LYMPHOCYTES IN NORMAL PERSONS OF DIFFERENT AGE GROUPS. *Gerontology.* 27:79-84. 1981.
23. Twomwy J, Luch RJ, Kouttar NM. NULL CELL SENESCENCE AND ITS POTENTIAL SIGNIFICANCE TO THE IMMUNOBIOLOGY OF AGEING. *J clin Invest.* 70 201-4. 1982.
24. Warr GW, Lee JC, Marchalonis JJ. NULL CELLS IN THE MOUSE POSSESSEMEMBRANE IMMUNOGLOBULINS. *J Immunol.* 121:1767-72. 1978.
25. Pahwa SG, Good RA. DECREASED IN VITRO HUMORAL IMMUNE RESPONSES IN AGED HUMANS *J Clin Invest.* 67:1094-1102. 1981.
26. Heidrick ML, Makinodan T. NATURE OF CELLULAR DEFICIENCIES IN AGE-RELATED DECLINE OF THE IMMUNE SYSTEM. *Gerontologia.* 18:305-20. 1972.
27. Hallgren HM, Yunis EJ. SUPPRESSOR LYMPHOCYTES IN YOUNG AND AGED HUMANS. *J Immunol.* 118:2004-9. 1977.



28. Kishimoto S, Tomino S, Inomata K. AGE RELATED CHANGES IN THE SUBSETS AND FUNCTIONS OF HUMAN T LYMPHOCYTES. J Immunol. 121:1773-80. 1978.
29. Antel JP, Oger JF, Dropcho E.: REDUCED T-LYMPHOCYTE CELL PRACTIVITY AS A FUNCTION OF HUMAN AGING. Cell Immunol. 54:184-92. 1980.
30. Weksler ME, Hutteroth TH. IMPAIRED LYMPHOCYTE FUNCTION IN AGED HUMANS. J Clin Invest. 53:99-104. 1974.
31. Hefton JM, gretchen D, Casazza BA, Wecksler ME. IMMUNOLOGIC STUDIES OF AGING. 125: 1007-10. 1980.
32. Makinodan T, Adler WH. EFFECTS OF AGING ON THE DIFFERENTIATION AND PROLIFERATION POTENTIALS OF CELLS OF THE IMMUNE SYSTEM. Fed proc. 34:153-8. 1975.
33. Nagel JE, Chrest FJ, Adler WH. HUMAN B CELL FUNCTION IN NORMAL INDIVIDUALS OF VARIOUS AGES. Clin Exp Immunol. 44:646-53. 1981.
34. Roberts Thomson IC, Whittingham S, Youngchalyud U Mackay IR. AGEING, IMMUNE RESPONSE AND MORTALITY. Lancet. 2:368-70. 1974
35. Grossman J, Baum J, Gluckman J. THE EFFECT OF AGING AND ACUTE ILLNESS ON DELAYED HYPERSENSIVITY. J Allergy Clin Immunol 55:268-275. 1975.
36. Hallgren HM, Kersey JH, Dubey DP, Yunis E: LYMPHOCYTE SUBSETS AND INTEGRATED IMMUNE FUNCTION IN AGING HUMANS. Clin Immunol Immunopathol. 10:65-78. 1978.
37. Stites DP. LABORATORY METHODS FOR EVALUATING IMMUNOLOGIC DYSFUNCTION. IN: Kay MMB, Galpin J & Makinodan T ed. AGING, IMMUNITY AND ARTHRITIC DISEASE. Raven Press, New York 1980 79-98
38. Bañales M, Frati A, Ressenos CH. RELACION ENTRE LA DEPRESION INMUNOLOGICA Y LAS INFECCIONES EN ANCIANOS. Memorias del III Congreso Nal de la Asociación de Medicina Interna de México. Acapulco Gro México. 1980.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

39. Kay MMB. ENVEJECIMIENTO Y DECLINACION DE LA RESPUESTA INMUNITARIA EN: Fudenberg HH, Stites DP, Caldwell JL, Well JV. MANUAL DE INMUNOLOGIA CLINICA 2a. Ed El manual Moderno 1980 362-376.
40. Stites DP METODOS CLINICOS Y DE LABORATORIO PARA LA LOCALIZACION DE LA FUNCION INMUNITARIA CELULAR. EN: Fudenberg HH, Stites DP, Caldwell JL, Well JV. MANUAL DE INMUNOLOGIA CLINICA. 2a. Ed. El Manual Moderno 1980: 420-36.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN