

INMUNOLOGIA

I. DENOMINACION OFICIAL (R. DTO. 127/84) DE LA ESPECIALIDAD Y REQUISITOS

Inmunología

Duración: 4 años.

Licenciaturas previas: Medicina y Ciencias Biológicas.

2. INTRODUCCION

2.1. ORIGEN Y DESARROLLO DE LA ESPECIALIDAD

El rápido desarrollo de la Inmunología durante este siglo ha hecho que cada vez sea más aplicable en la práctica clínica, en la prevención, en el desarrollo, en la evolución y en el tratamiento de un gran número de enfermedades. Por lo tanto, cada vez es más importante definir los contenidos y la organización de la Inmunología clínica y agrupar los criterios que se deben utilizar para la educación postgraduada y la titulación correspondiente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) (1) y la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS) (2) publicaron unos informes en 1972 y 1976, respectivamente, que versaban sobre el contenido y la organización de la Inmunología clínica. Además, la IUIS ha publicado una serie de informes sobre temas centrales de Inmunología clínica (3-7), así como, la Sociedad Inglesa de Inmunología han hecho públicas sus recomendaciones sobre inmunología (8-11).

En los últimos 20 años se han puesto en marcha varias modalidades de Inmunología clínica que se adaptan a los diversos modelos sanitarios de los países que los han desarrollado. Un Comité conjunto de Inmunología clínica de la IUIS, de la OMS y de la Asociación de Alergología y de Inmunología clínica (IAACI) decidió comparar los distintos programas de enseñanza para postgraduados y hacer unas recomendaciones que sirvieran de guía, basándose en la naturaleza de la Inmunología clínica y de los métodos mediante los cuales puede integrarse en los sistemas de salud. Además, el Comité ha preparado un modelo para la educación y obtención del título de especialista para las personas que deseen dedicarse a esta disciplina (12). Basándonos en este documento y en la situación del sistema sanitario de nuestro país hemos elaborado el presente programa.

2.2. CONTRIBUCIONES DE LA INMUNOLOGIA A LAS CIENCIAS BIOMEDICAS

Las primeras contribuciones de la Inmunología a la Medicina partieron del reconocimiento de que era posible inducir inmunidad frente a los agentes patógenos infecciosos sin necesidad de que el individuo padeciera la enfermedad con todas sus consecuencias; es decir, el fundamento de las vacunas representa el nacimiento histórico de la Inmunología. Este conocimiento empírico fue de gran utilidad y permitió estudiar los mecanismos que conferían esta resistencia y condujo al descubrimiento de los anticuerpos. Hasta los años sesenta del presente siglo, el mayor progreso de la Inmunología se produjo en la elucidación de la naturaleza de los anticuerpos, del complemento y de la reacción antígeno-anticuerpo. Estos avances hicieron posible el perfeccionamiento de los métodos de diagnóstico serológico y su aplicación a otros campos con la aparición subsiguiente del radioinmunoanálisis y el enzimoimmunoanálisis.

Recientemente, el número de enfermedades en las que se ha reconocido que el mal funcionamiento del sistema inmunitario es la causa o contribuye de forma importante al proceso patológico ha aumentado considerablemente. Estas enfermedades podrían clasificarse en tres grandes grupos: inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes y enfermedades por hipersensibilidad. La implicación del sistema inmunitario en la patogenia de estas enfermedades hace necesario un mayor grado de conocimiento de los mecanismos reguladores de la respuesta inmunitaria del que ahora poseemos.

Sin embargo, aun sin comprender detalladamente los mecanismos de muchas de estas enfermedades inmunológicas, ya existen pruebas de laboratorio que permiten confirmar su diagnóstico clínico. Hasta hace pocos años, estas pruebas se basaban casi exclusivamente en

la determinación de parámetros de inmunidad humoral, pero hoy en día incorporan parámetros celulares y moleculares. La caracterización bioquímica y funcional de las citocinas está abriendo una vía de valoración de la situación del sistema inmunitario y de seguimiento de la respuesta frente a un determinado agente patógeno.

Finalmente, cabe esperar que la época de la inmunoterapia, recién inaugurada con la incorporación de los anticuerpos monoclonales al arsenal de fármacos inmunosupresores, nos brinde nuevos agentes más eficaces y selectivos.

3. DEFINICION DE LA ESPECIALIDAD Y CAMPO DE ACCION

3.1. CONCEPTO DE INMUNOLOGIA

La palabra inmunología deriva del latín *immunus*, que significa «sin carga», entendiéndose por carga un impuesto, ley o enfermedad. Se dice que aquellos individuos que no sucumben ante la enfermedad cuando se infectan, se hallan inmunes, y este estado de resistencia específica a una enfermedad se denomina Inmunidad.

La Inmunología es la rama de las ciencias biológicas que se ocupa del estudio de las respuestas de defensa a estímulos exógenos o endógenos y a sus desviaciones patológicas. Otra definición es que la Inmunología es la ciencia que estudia todos los aspectos del sistema inmunitario normal y patológico, aunque la delimitación anatómica y funcional del sistema inmunitario es algo aún impreciso.

Inmunología es una disciplina que trata del estudio, diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedades causadas por alteraciones de los mecanismos inmunológicos y de las situaciones en las que las manipulaciones inmunológicas forman una parte importante del tratamiento y/o de la prevención.

En Inmunología se incluyen las enfermedades en las que los mecanismos inmunitarios no actúan adecuadamente, bien sea por razones genéticas o adquiridas (inmunodeficiencias, incluyendo el SIDA) o debido a la transformación neoplásica de células del sistema inmunitario (tumores linfoides) o donde la actuación de anticuerpos específicos y/o linfocitos sensibilizados, bien sea directamente o a través de varios sistemas efectores asociados, produce como resultado lesiones tisulares en el hospedador (hipersensibilidad inmediata y autoinmunidad). También se ocupa la Inmunología de las situaciones en las que las lesiones pueden ser el resultado de la acción del sistema inmunitario en la defensa contra microorganismos (infección e inmunidad) o durante el rechazo de aloinjertos (transplantes y transfusiones). Por último, también la inmunología clínica incluye el uso de la inmunoterapia.

El trabajo en esta especialidad hospitalaria incluye una tecnología propia y requiere de manera ineludible su práctica en laboratorios adecuadamente dotados, así como también la asistencia a los enfermos mediante consultas con los médicos que los tengan a su cargo.

3.2 LA INMUNOLOGIA COMO ESPECIALIDAD

La especialidad «Inmunología», también conocida en algunos ámbitos como «Inmunología Clínica», es un tipo de actividad profesional que, basándose en el conocimiento de la Inmunología y de la medicina, aplica los conocimientos inmunológicos a la asistencia sanitaria.

La «Inmunología» conlleva la capacitación del profesional en:

- 1) Fisiología del sistema inmunitario a todos sus niveles, anatómico, celular, bioquímico, molecular y genético. Familiaridad con las técnicas de laboratorio experimentales y aplicadas que han permitido llegar al presente nivel de conocimiento.

- 2) Conocimiento de la patología del sistema inmunitario, con especial énfasis en los mecanismos etiopatogénicos que operan en las inmunodeficiencias (congénitas y secundarias), autoinmunidad, hipersensibilidad y en las situaciones de trasplante tanto de órganos como de células. Asimismo, debe

conocer bien los numerosos tipos de enfermedades neoplásicas del sistema inmunitario. Este conocimiento incluye la clínica de estas enfermedades (aunque no necesariamente de forma directa con los pacientes) y especialmente las implicaciones terapéuticas y pronósticas de los diagnósticos confirmados o sugeridos por los estudios inmunológicos.

3) Capacidad práctica de realizar los procedimientos de laboratorio de apoyo al diagnóstico y tratamiento de las situaciones enumeradas en el apartado 2.

4) Capacidad de interpretación de los datos generados en el laboratorio poniéndolos en el contexto clínico y siendo por tanto capaz de contribuir eficazmente al asesoramiento del diagnóstico clínico y a la toma de decisiones terapéuticas.

5) Capacidad de diseñar proyectos de investigación, especialmente aquellos dirigidos a profundizar en el conocimiento de los mecanismos de enfermedad en los que interviene el sistema inmunitario .

La Inmunología es una de las especialidades de apoyo al diagnóstico desde el laboratorio y comparte herramientas de trabajo con la Hematología, la Microbiología, la Anatomía Patológica y la Bioquímica Clínica, por lo que la formación del especialista en Inmunología debe incluir el conocimiento de algunos aspectos, luego detallados, de cada una de estas especialidades afines.

3.3. CONTENIDO DE LA INMUNOLOGIA

Campos de estudio de la Inmunología como especialidad sanitaria. Principales síndromes y entidades nosológicas:

Inmunodeficiencias:

- Inmunodeficiencias congénitas.
- Infección por HIV.
- Inmunodeficiencias secundarias (cáncer. leucemias, malnutrición, trasplantes).

Enfermedades inmunológicas del sistema respiratorio:

- Asma.
- Neumonitis por hipersensibilidad.
- Fibrosis pulmonar y enfermedades relacionadas.

Enfermedades del colágeno y del tejido conjuntivo:

- Vasculitis.
- Lupus eritematoso diseminado.
- Lupus cutáneo.
- Artritis reumatoide.
- Espondilitis anquilopoyética.
- Esclerodermia.
- Fascitis eosinofílica.
- Panniculitis.
- Dermatomiositis/polimiositis.
- Síndrome de Sjögren.

Endocrinopatías autoinmunes:

- Tiroiditis autoinmune.
- Diabetes mellitus (tipo I) autoinmune.
- Insuficiencia suprarrenal primaria autoinmune.
- Poliendocrinopatía autoinmune.

Sistema hematopoyético:

- Anemia hemolítica autoinmune.
- Púrpura trombocitopénica idiopática.
- Anemia perniciosa.
- Alteraciones de las células plasmáticas.
- Amiloidosis.

Sistema nervioso:

- Esclerosis en placas.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Miastenia grave.

Neoplasias y sistema inmune:

- Leucemias y linfomas.
- Neoplasias asociadas a inmunodeficiencias.

Otros órganos o sistemas:

- Dermatitis y dermatosis de origen inmunológico.
- Nefropatías de origen inmunológico.
- Gastroenteropatías de origen inmunológico.
- Enfermedades mediadas por complejos inmunes.

Inmunoterapia del cáncer. Trasplante de órganos y de médula ósea.

Además, la Inmunología se ocupa de aquellos agentes (toxinas) que pueden modificar la función del sistema inmunitario, así como de la evaluación inmunológica de diversos tipos de inmunoterapia. Por último, también existen formas especiales de tratamiento y profilaxis en Inmunología como son: a) inmunosupresión; b) inmunoestimulación; c) terapéutica de reemplazamiento; d) desensibilización o hiposensibilización, y e) vacunación/inmunización.

3.4. METODOLOGIA DE LABORATORIO

Las pruebas analíticas que se realizan en los laboratorios de Inmunología, reflejan los avances producidos en esta disciplina en los últimos años. Estos avances se deben a la investigación básica, a una mejor comprensión de las bases inmunológicas de las enfermedades y a las observaciones empíricas efectuadas en los pacientes.

Debido a su interrelación con otras áreas de laboratorio (bioquímica, microbiología, hematología, transfusión sanguínea e histopatología) existe un cierto solapamiento metodológico. Las técnicas de inmunodiagnóstico a desarrollar están en relación con el estudio de las diferentes patologías inmunitarias (inmunodeficiencias, autoinmunidad, inmunología del trasplante, etc.). Tanto en su vertiente de laboratorio como en su actividad clínica, la Inmunología se relaciona estrechamente con otras especialidades, tales como la Reumatología, la Nefrología, la Alergología, la Hematología, la Microbiología, la Medicina Interna, la Pediatría, etc., sin detrimento de su independencia. En el estado actual de nuestros conocimientos, apenas existe una especialidad básica o aplicada que no tenga alguna relación con la Inmunología. Este carácter polifacético y multidisciplinario no debilita, sino que refuerza, su condición de especialidad, en plano de igualdad con las restantes especialidades médicas.

Las pruebas analíticas que deben desarrollar los inmunólogos clínicos son las siguientes:
Determinación de anticuerpos específicos:

- Autoantígenos.
- Aloantígenos.
- Antígenos microbianos.

Inmunoquímica:

- Determinación cuantitativa y cualitativa de las inmunoglobulinas, fragmentos de inmunoglobulinas y complejos inmunes en el plasma y en los fluidos del organismo.
- Medidas de citocinas y sus receptores solubles en el plasma y en los fluidos del organismo.
- Medida de los productos de las células efectoras inmunes y de las reacciones inflamatorias.
- Determinación funcional e inmunoquímica de los componentes del complemento.
- Medida de las proteínas de la reacción de la fase aguda.
- Medida de otras proteínas importantes, por ejemplo, la β_2 -microglobulina y de otros receptores (CD y citocinas) solubles.

Estudios celulares:

- Subtipos de linfocitos y marcadores fenotípicos.
- Determinación de la clonalidad de las células linfoides.
- Función de los linfocitos: respuesta proliferativa in vitro, producción de inmunoglobulinas, etc.
- Citotoxicidad de células linfoides y otras células efectoras.
- Actividad funcional de macrófagos.
- Actividad funcional de neutrófilos, mastocito-basófilos y eosinófilos.
- Inmunohistología.

Inmunogenética:

- Tipaje HLA mediante técnicas serológicas y de biología molecular.
- Determinación fenotípica y genotípica de alotipos de proteínas séricas.
- Diagnóstico prenatal y herencia de enfermedades inmunitarias origen genético.

4. OBJETIVOS GENERALES DE LA FORMACION Y CONTENIDOS TEORICO-PRACTICOS

El programa de enseñanza comprende los objetivos siguientes:

1) Capacitación en aspectos teóricos que incluyen: inmunología básica, inmunodeficiencias, autoinmunidad, trasplantes, tumores linfoproliferativos, inmunoterapia y la inmunología de las enfermedades propias de los distintos órganos y sistemas.

2) Capacitación en aspectos prácticos: a) evaluación en el laboratorio de los pacientes con alteraciones inmunitarias, y b) experiencia práctica en una o más de las áreas de práctica clínica basadas principalmente en Inmunología:

Pediatría, Medicina Interna, enfermedades infecciosas, Nefrología, Reumatología, trasplantes, Hematología y Oncología clínica.

3) Capacitación en aspectos de investigación básica o aplicada. Se debe hacer en los dos últimos años de la residencia, compartiendo tareas relacionadas con la rutina dentro de una sección o laboratorio específico. Es recomendable hacer la tesis doctoral durante este periodo de aprendizaje .

A) OBJETIVOS FORMATIVOS ESPECIFICOS DE CARACTER TEORICO

Se tienen que adquirir conocimientos teóricos que incluyan las áreas siguientes:

1)Anatomía y elementos celulares del sistema inmunitario:

- a)Organos linfoides primarios y secundarios: anatomía y funciones, incluyendo el sistema inmune asociado a las mucosas.
- b)Células específicas: ontogenia, estructura, fenotipo, función y marcadores/receptores de activación.

2)Respuesta inmunitaria:

- Antígenos: tipos, estructuras, procesamiento y presentación.
- Complejo mayor de histocompatibilidad: estructura, función y regulación.
- Inmunogenética: polimorfismos, generación de diversidad y reagrupamiento de familias de genes.
- Inmunoglobulinas: estructura, función y fijación del antígeno.
- Receptores de las células T: estructura, función y fijación del antígeno.
- Interacciones receptor-ligando: moléculas de adhesión, receptores del complemento, receptores Fc y transducción de señales.
- Estructura y función del complemento.
- No específicos: proteínas reactivas de la fase aguda e inflamación.

3)Mecanismos de hipersensibilidad:

- Mediados por IgE: reacciones de fase aguda y tardía.
- Mediados por IgG, IgA e IgM: opsonización, fijación del complemento, citotoxicidad dependiente o independiente de anticuerpo, estimulación y bloqueo.
- Mediados por complejos inmunes: aclaramiento y propiedades fisico-químicas.
- Mediados por células: células participantes, mecanismos efectoros y formación de granulomas.
- Otros: células NK, células asesinas activadas por citocinas e hipersensibilidad cutánea por basófilos.

4) Citocinas e inmunomoduladores:

- Citocinas: para cada citocina hay que conocer su origen, estructura, efectos, lugares de acción (receptores), metabolismo, regulación y activación de genes.
- Mediadores inflamatorios (por ejemplo, leucotrienos, prostaglandinas y factor activador de las plaquetas): para cada mediador hay que conocer su origen, estructura, efecto, lugar de acción (receptores), metabolismo y regulación.

5) Inmunorregulación:

- Tolerancia: selección clonal, supresión y parálisis antigénica.
- Interacciones célula-célula: ayuda y supresión.

- Redes idiotípicas: inhibición y estimulación.
 - Mecanismos de autoinmunidad.
- 6) Inmunología del trasplante:
- Histocompatibilidad: antígenos mayores y menores, y principio de la reacción cruzada.
 - Rechazos alorreactivos: mecanismos.
 - Enfermedad del injerto contra el hospedador: mecanismos.
- 7) Inmunología tumoral:
- Marcadores tumorales: leucemias y linfomas.
 - Principios de inmunoterapia del cáncer.
 - Oncogenes: translocaciones y puntos de ruptura.
- 8) Inmunotoxicología:
- Mecanismos de reacciones nocivas.
 - Evaluación de los compuestos inmunotóxicos in vitro e in vivo.
 - Aspectos clínicos de las alteraciones inmunitarias inducidas por fármacos o sustancias químicas.
- 9) Inmunoterapia:
- Fármacos.
 - Antibióticos.
 - Moléculas recombinantes.
 - Otras.

B) OBJETIVOS FORMATIVOS ESPECIFICOS DE CARACTER CLINICO ASISTENCIAL

Objetivos de formación clínica. Se debe capacitar al especialista en Inmunología para resolver todas las cuestiones y consultas que le sean presentadas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente.

Objetivos de formación de laboratorio. El programa debe ser suficiente para capacitar al especialista en Inmunología para la realización e interpretación de las pruebas de laboratorio que le son propias de acuerdo con el contenido de la especialidad.

La formación de los residentes comprenderá las dos vertientes siguientes:

1) Formación práctica en los siguientes campos:

Inmunoquímica: Incluyendo dosificación y caracterización de Igs y paraproteínas, crioglobulinas y fracciones de complemento.

- Estudios funcionales del complemento.
- Estudios de funcionalidad de anticuerpos.
- Determinación de anticuerpos de la clase IgE
- Práctica de las intradermorreacciones
- Dosificación de citocinas y otros mediadores inmunológicos mediante ensayos funcionales y pruebas de ELISA y RIA.
- Marcado de conjugados con fluorocromos, trazadores radioactivos y otros.

Inmunohistoquímica: Inmunofluorescencia de tejidos y células para diagnóstico de autoanticuerpos y para complementar los estudios histopatológicos.

- Citometría de flujo para estudios fenotípicos y funcionales. Capacidad para diseñar protocolos de Sorting.
- Estudios funcionales de linfocitos T y B: respuestas a mitógenos, pruebas de proliferación y citotoxicidad. Producción de líneas linfoblastoides mediante infección con virus de Epstein-Barr.
- Tipaje HLA mediante métodos serológicos y moleculares.
- Estudios de genética molecular aplicada. Reordenación de Ig y del receptor de los linfocitos T.

2) Formación práctico-teórica que le permitan orientar el estudio inmunológico de los siguientes trastornos:

- Paraproteinemias.
- Inmunodeficiencias.
- Enfermedades autoinmunes.
- Enfermedades por hipersensibilidad:
- Reacciones autoinmunes por fármacos.
- Vasculitis.

Compatibilidad HLA para trasplante de órganos y médula ósea.

Estudios familiares de HLA para determinar riesgo de enfermedad.

3) Pruebas que caracterizan el control de calidad: principios de sensibilidad, especificidad, reproducibilidad y valores predecibles. Participación en talleres nacionales e internacionales. Durante el período de formación el residente asistirá y participará en las actividades docentes programadas en el servicio y el hospital. El servicio deberá organizar periódicamente sesiones bibliográficas, teóricas y de trabajo (asistenciales y de investigación).

C) OBJETIVOS FORMATIVOS ESPECIFICOS DE CARACTER CIENTIFICO

El programa de formación de investigación será llevar a cabo un trabajo dentro de las líneas de investigación del laboratorio, que inicie al inmunólogo clínico en la investigación enseñándole la capacidad de poner nuevas técnicas a punto de bioquímica, biología celular y biología molecular y de hacer un razonamiento científico. El objetivo final sería utilizar el trabajo de investigación y presentarlo como tesis doctoral.

5. ORGANIZACION DE ACTIVIDADES Y ROTACIONES

5.1 . ROTACIONES INTERNAS

El tiempo de formación se dividirá en dos etapas. La primera, de formación más genérica, abarcará un período de un año, durante el cual el residente adquirirá los conocimientos teóricos básicos de la especialidad y rotará por los diversos laboratorios que componen el servicio de Inmunología, incluyendo necesariamente las tres unidades fundamentales (autoinmunidad e inmunopatología, inmunoquímica, inmunología celular y trasplantes), dedicándose al aprendizaje teórico y práctico, que le capacite para la ejecución de las técnicas inmunológicas diagnósticas y terapéuticas propias de la especialidad.

La segunda etapa constará de tres años, durante los cuales los residentes se responsabilizarán, bajo la dirección de un miembro de la plantilla, de ir supervisando las distintas áreas que componen un servicio de Inmunología. En el caso de residentes médicos, estos participarán en la elaboración de los informes médicos solicitados al servicio y, eventualmente, en las actuaciones terapéuticas correspondientes. Estos tres años serán divididos en cinco períodos, cada uno de ellos de un mínimo de cuatro meses y un máximo de un año. Durante esta rotación el residente profundizará en el conocimiento de los aspectos fundamentales de la patología relacionada con el sistema inmunitario: autoinmunidad, inmunodeficiencias, enfermedades por hipersensibilidad, tumores e histocompatibilidad.

Para conseguir estos objetivos se elaborarán unos protocolos de estudio inmunoclínico y se deberá contar con un acuerdo formal con unidades clínicas, que posibiliten el estudio clínico e inmunológico de la patología propia de la especialidad. Simultáneamente, el residente prestará atención a aquellas áreas del laboratorio donde se realizan los estudios específicos del tipo de patología al que está dedicado, controlando la calidad de los resultados y realizando la puesta a punto de nuevas técnicas cuando fuera necesario, siempre bajo la supervisión de un miembro de la plantilla.

Esta labor asistencial deberá facilitar la adquisición del dominio de la tecnología del laboratorio y los conceptos teóricos necesarios que permitan al residente disponer en todo momento de los métodos diagnósticos y terapéuticos más avanzados de la especialidad. Toda esta labor de aprendizaje debería ser compatible con la formación investigadora del residente, al que se le facilitaría la elaboración de un trabajo científico original encaminado a la obtención del grado de doctor. Asimismo se le facilitaría la integración en los programas de investigación que se estén desarrollando en el Servicio.

5.2. ROTACIONES EN OTROS HOSPITALES

En el caso de que algunas de las áreas de trabajo mencionadas no se encuentren en el hospital, el residente podrá rotar un tiempo no superior a seis meses por otros hospitales que sean capaces de ofrecer una docencia adecuada en las áreas carentes.

5.3. ESQUEMA DE ROTACIONES EXTERNAS

Son recomendables dos rotaciones de un periodo no superior de seis meses y que no represente más del 20% de la actividad durante el periodo global de formación del residente, en las áreas de práctica clínica basadas principalmente en Inmunología como son: Pediatría, Medicina Interna, enfermedades infecciosas, Nefrología, Reumatología, trasplantes, Hematología, Bioquímica Clínica, Anatomía Patológica y Oncología Médica.

REFERENCIAS

WHO. Clinical Immunology. WHO Technical Report Series no. 496, 1972.

IUIS. Report of the Clinical Immunology Committee. Lancet 1976; 1: 196.

IUIS/WHO. Report. Use and abuse of laboratory tests in clinical immunology. WHO Bull 1981; 59, 717-728.

IUIS/WHO. Report. Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice. Clin Exp immunol 1983; 52: 417.

IUIS/WHO. Report on AIDS. Ann internal Med 1987.

IUIS/WHO Report. laboratory investigations in clinical immunology Clin Exp immunol 1988; 74: 494-503.

IUIS/WHO. Current status of allergen immunotherapy. Lancet 1989; 1: 259.

Report of the British Society for Immunology working party on clinical immunology: 1981 - 1982. Functions and training of the Clinical Immunologist. Clin. Exp. immunol. 1983; 52: 702-705.

Report of the British Society for Immunology working party on clinical immunology: 1984. Guidelines for training the physician immunologist. Clin. Exp. immunol. 1985; 61: 216-218.

The physician immunologist: future role and manpower needs. Report by the Royal College of Physicians committee on clinical immunology. Clin. Exp. Immunol. 1987; 70: 664-675.

Waldmann T.A. 1988 Presidential address of the Clinical Immunology Society: Clinical immunology is everywhere and nowhere- strength or weakness? Clin. Immunol. Immunopathol. 1989; 51: 2-12.

WHO/IUIS/IAACI Report. Clinical immunology. Guidelines for its organisation, training and certification. The immunologist 1993; 1, 57-63.

