

11237
29
59

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia



[Firma manuscrita]
2000

**I g E NIVELES NORMALES EN SANGRE DE
CORDON UMBILICAL ESTUDIO
DE 75 PACIENTES**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

P R E S E N T A

DR. FERNANDO IDUÑATE PALACIOS

MEXICO, D. F.

1980



FALLA DE ORIGEN



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.

1.- INTRODUCCION -----	1
2.- ANTECEDENTES -----	2
2.1.- Historia -----	2
2.2.- Características y propiedades físicoquímicas IgE. -----	6
2.3.- Papel IgE en enfermedades in- fecciosas e inmunidad. -----	8
2.4.- IgE y padecimientos alérgicos	10
2.5.- Métodos de medición de IgE. -	13
2.6.- Valores normales de IgE -----	21
2.7.- Aplicaciones clínicas. -----	23
3.- OBJETIVOS -----	26
4.- MATERIAL Y METODOS -----	28
5.- RESULTADOS Y DISCUSION -----	30
6.- CONCLUSIONES -----	31
7.- BIBLIOGRAFIA -----	32

I.- INTRODUCCION.- Se estudian niveles de IgE en sangre de cordón umbilical en 75 neonatos sanos, seleccionados de las salas de Ginecología del Hospital General de México SSA y Hospital de México (Institución privada). Se incluyen en el estudio aquellos recién nacidos cuyos padres no tengan antecedentes atópicos, ni existan en la madre problemas inmunológicos ni infecciosos, con embarazo normal, período gestacional de 37-42 semanas y peso al nacer de 2700-3400 gramos.

Las muestras fueron procesadas en los laboratorios de Alergia y Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Pediatría DIF., utilizando la técnica de radioinmunoabsorción en papel (PRIST).

Los resultados muestran que el 78% de los neonatos tienen niveles entre 0-0.5 U/ml., con un rango en el total de las muestras entre 0-50 U/ml. Nuestros resultados en niños mexicanos coinciden con los reportados en otros países.

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

2.1.- HISTORIA.- En 1921 Karl Prausnitz y Heinz - - Kustner fueron los primeros investigadores -- en medir los anticuerpos reagínicos, ya que - transferían en forma pasiva la reactividad -- alérgica de un paciente con atopia a la piel de individuos normales (reacción P-K). Kustner era sensible al pescado y daba una reacción po sitiva en la piel con el extracto de pescado, cuando el suero de Kustner era inyectado en la piel de Prausnitz y en el mismo sitio era in-- yectado 24 hrs. más tarde el extracto de pesca do, éste desarrollaba una reacción positiva en la piel, obviamente que en el suero de Kustner estaba presente un factor que podría mediar -- una reacción positiva en la piel, este factor fué llamado REAGINA.

Por los años 40's diferentes investigadores ha bían probado aclarar los rasgos clínicos e in-- munológicos de las reaginas, sin embargo, sola

mente después de los grandes adelantos hechos en inmunología e inmunoquímica durante 1950's, la actividad reagínica se reconoció estar asociada con anticuerpos. En 1962 Heremans y de Vaerman reportaron - que la IgA podría estar asociada con actividad reagínica, esta observación fué apoyada por Ishizaka y Colaboradores, Fireman y Colaboradores, Yagi y Colaboradores. Sin embargo, en 1964 una importante objeción era presentada por Loveless, quien reportó haber encontrado actividad reagínica en suero de un paciente que tenía deficiencia de IgA.

En 1966 Kimishiye Ishizaka y Teruko Ishizaka en -- E.E.U.U., en su trabajo original (8), mostraron que los anticuerpos reagínicos pertenecían a una clase distinta de inmunoglobulinas de la IgG, IgM, IgA o IgD clases y subclases. K. Ishizaka y T. Ishizaka - inmunizaron conejos con una fracción rica en reagina de un paciente sensibilizado a la ambrosia y aspiraba el antisuero (suero hiperinmune) con las - - cuatro diferentes clases de inmunoglobulinas. El antisuero absorbido quitaba la actividad sensibilizante en la piel de los sueros de los pacientes con --

fiebre de heno. Por una combinación de experimentos de absorción, reacción de P-K y experimentos de inmunodifusión fué finalmente concluído que la actividad reagínica estaba asociada con una nueva inmunoglobulina y era tentativamente designada globulina E.

Globulina E sedimenta como un componente 8S en un gradiente de densidad sucrosa, en la electroforesis se encuentra en la región γ_1 , y por cromatografía -- Sefadex G-200 puede ser separada IgA.

Al mismo tiempo en Suiza, Johansson y Bennich, aislaron una proteína atípica del suero de un paciente con mieloma, cuyas iniciales eran N.D.

La estructura de la proteína ND era encontrada relacionada con las otras inmunoglobulinas, aunque le encontraban diferente de la IgG, IgM, IgA e IgD. Usando la sensibilidad del radioinmunoensayo desarrollado por Bennich y Johansson, fue posible mostrar que la proteína ND tenía un duplicado el cual estaba presente en una cantidad de nanogramos en el suero de los individuos normales. (1 nanogramo es igual 0.000001 mg.) Así una nueva clase de inmunoglobulina humana --

era descubierta y era tentativamente designada IgND.

Los niveles de IgND se encuentran muy elevados en el suero de pacientes que sufren de asma y/o fiebre del heno, tal observación junto con las propiedades físicoquímicas de la inmunoglobulina, los cuales son similares a la de las reáginas (demostración de los anticuerpos específicos IgND en el suero de los individuos alérgicos), deja la conclusión que el IgND porta los rasgos biológicos e inmunológicos del anticuerpo reáginico.

Comparando estos hallazgos, es obvio que, los dos grupos de investigadores independientes estaban estudiando la misma inmunoglobulina.

El reconocimiento de esta quinta clase de inmunoglobulina humana es ahora conocida como IgE y fué autorizado en febrero de 1968 en el Centro para inmunoglobulinas Lausanne Suiza. Son reunidos los resultados obtenidos por los Ishizakas y su grupo y Bennich, Johansson y su grupo para confirmar el encuentro de una nueva inmunoglobulina portadora de rasgos biológicos de un anticuerpo sensibilizante de la piel - -

(reagina). (15)

2.2.- Características y Propiedades Físicoquímicas

IgE.- IgE comprende solamente el 0.004% del total de las inmunoglobulinas del suero.

Está compuesta de 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras Fig. (6), en ambos tipos de cadenas hay regiones variables y constantes de la secuencia de aminoácidos. Mientras que la región constante es genéticamente determinada, la región variable cambia con la especificidad del anticuerpo y el correspondiente antígeno.

La IgE tiene un peso molecular de 196,000 y con coeficiente de sedimentación de 8S es una gama uno globulina electroferéticamente rápida, tiene un contenido elevado de carbohidratos de 12%.

La propiedad biológica primaria de las IgE -- es la fijación a los tejidos, es decir el citotropismo para las membranas de las células cebadas y los basófilos. Al igual que la IgA,

ESTRUCTURA IgE

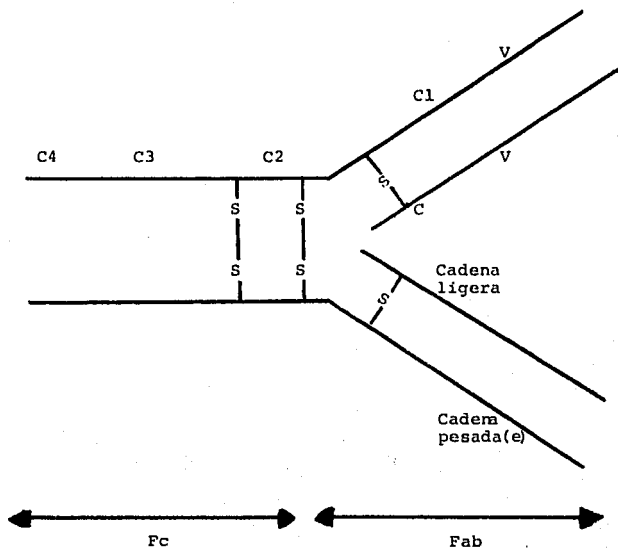


Fig. 6

Hamburger., American Scientist 1976.

IgE no fija el complemento por la vía clásica, en cantidad muy grande. IgE puede fijar C3 por la vía alterna. Las células plasmáticas que sintetizan IgE han sido encontradas abundantemente en las superficies secretorias del interior del cuerpo, por ejemplo en los bronquios y los bronquiolos del sistema respiratorio, en la mucosa del sistema digestivo y en la vejiga urinaria. Las amígdalas y los adenoides son especialmente ricos en células formadoras de IgE, es semejante a la distribución de las células plasmáticas productoras de IgA. Por lo tanto, ambas pueden ser consideradas como inmunoglobulinas secretorias. Las concentraciones más altas se encuentran en los pólipos nasales, particularmente en los pólipos de los individuos alérgicos. Los órganos linfoides generales como el bazo, hígado y ganglios linfáticos regionales tienen solo escasos linfocitos formadores de IgE (14).

Es generalmente aceptado que la producción de IgE es regulada por mecanismos similares a los de las otras inmunoglobulinas, así la IgE puede ser detectada en el suero de casi todos los individuos - - -

(14, 3).

El feto por si mismo es capaz de sintetizar IgE tan temprano como las 11 semanas de edad. Sin embargo, la producción fetal es pequeña y la IgE materna no atraviesa la barrera placentaria, por lo que la - - concentración en el suero del cordón es baja. (4).

2.3.- Las concentraciones de IgE en el suero han si do estudiadas en infecciones virales y bacterianas y generalmente se han encontrado valores normales de IgE en los individuos. Hay -- que mencionar una excepción en la mononucleosis infecciosa, en la cual ha sido encontrado un significativo descenso durante la enfermedad. (14).

Se han encontrado igualmente que tanto indivi duos atópicos y no atópicos han mostrado la - misma habilidad para la producción de anti--- cuerpos IgE, con la única diferencia que los atópicos responden con valores más altos de - IgE a menores dosis, después de la aplicación del toxoide tetánico.

En infestaciones parasitarias se han encontrado elevaciones de los niveles de IgE, encontrándose valores de 10 a 100 veces más alto que en las típicas enfermedades atópicas. Infestaciones prolongadas con *Ascaris lumbricoides*, *Toxocara canis*, *Necator americano*, *Capillaria sp.* y *Equinococcus granulosus*, generalmente aumentan los valores de IgE a varios miles de unidades por mililitro. En un estudio realizado por Roldan y Huerta en el Instituto Nacional de Pediatría DIF., encontraron cifras por arriba de 1,500 U/ml., en 100 niñas parasitadas y 50 controles, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos por estar la población de niños mexicanos de bajo nivel socioeconómico endémicamente parasitados. (19).

En un caso reportado de amibiasis en el laboratorio de Johansson, encontró valores de IgE de 300,000 unidades por mililitro, después de un tratamiento efectivo los niveles de IgE lentamente regresaron a lo normal. (14).

El papel de la inmunoglobulina E en la mediación de las reacciones de hipersensibilidad inmediata

en el hombre, asociados con asma y otras enfermedades atópicas, ha sido bien establecido; sin embargo, la función IgE en los procesos infecciosos no es claro, los cuadros crónicos pulmonares se han reportado en niños con deficiencia aislada de IgE y en pacientes con deficiencia combinada de IgE e IgA, por lo que se menciona aparente asociación de infecciones de tracto respiratorio con deficiencias combinadas de IgE e IgA, en pacientes con Ataxia Telangiectasia, sugiriendo que la IgE juega un papel protector junto con IgA contra infecciones del tracto respiratorio.

Sin embargo, esto está muy discutido ya que hay individuos con deficiencia de IgE completamente sanos y otros con estas inmunoglobulinas normales y con cuadros infecciosos repetidos de vías respiratorias. (17).

2.4.- IgE en padecimientos alérgicos.- Está demostrada la asociación de niveles elevados de IgE y padecimientos alérgicos, por lo que conviene revisar los conceptos de alergia y atopia y su relación con esta inmunoglobulina.

El término alergia fué definido por Von Pirquet en 1906, designándolo como una desviación inmunitaria del estado original o una "reactividad cambiada" - de algún individuo, resultando de una sensibilización primaria, ó la definición de Farr y Spector - como "eventos fisiológicos desfavorables mediados por una variedad de diferente reacción inmunológica". (3).

En 1923 Coca definió la palabra Atopia como un tipo de hipersensibilidad sujeta a una influencia hereditaria, en la cual la substancia sensibilizante reaccionaba con un factor fijo a las células llamado reagina, dando lugar a manifestaciones clínicas como el asma y la fiebre de heno, hoy nosotros conocemos que este factor llamado reagina es una inmunoglobulina nombrada IgE y que puede fijarse a la superficie de las células cebadas (Fig. 1.) y - en un subsecuente encuentro con el alergen disparar una reacción bioquímica con la liberación de - substancias biológicamente activas como la Histamina, SRL-A (sustancia de reacción lenta de anafi---



Antígeno

Puerta natural de
entrada

Sistema respiratorio

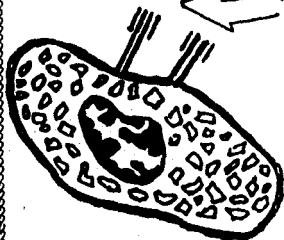
Piel

Sistema digestivo



Inmunoblasto
(célula productora de
anticuerpos)

Anticuerpo citotrópico



Célula cebada

Fig. 1.- Sensibilización atópica.

Fudenberg, H., Basic and clinical Immunology, 1980.

filaxis) de los gránulos de las células cebadas, estas sustancias causan un incremento en la permeabilidad capilar y con la contracción del músculo liso, dependiendo de la ruta de entrada del alérgeno y del órgano de shock, diferentes manifestaciones de la hipersensibilidad inmediata pueden ocurrir (fig. 2.) - En las reacciones sistémicas los síntomas pueden incluir disfonía con broncoespasmo y edema laríngeo, una caída en la presión arterial, pudiendo llegar a ocasionar la muerte, formas locales como la fiebre de heno, asma, eritema morbiliforme en la piel y manifestaciones gastrointestinales se pueden encontrar si el alérgeno está en contacto con el tracto respiratorio o la mucosa intestinal de individuos sensibilizados (16).

El individuo atópico aparece genéticamente predispuesto a producir anticuerpos comunes. Las concentraciones de inmunoglobulinas E en el suero de individuos sanos varía entre 1 a 100 unidades por mililitro (una unidad equivale aproximadamente a 2.3 nanogramos) sin embargo, como ya se ha mencionado en - -

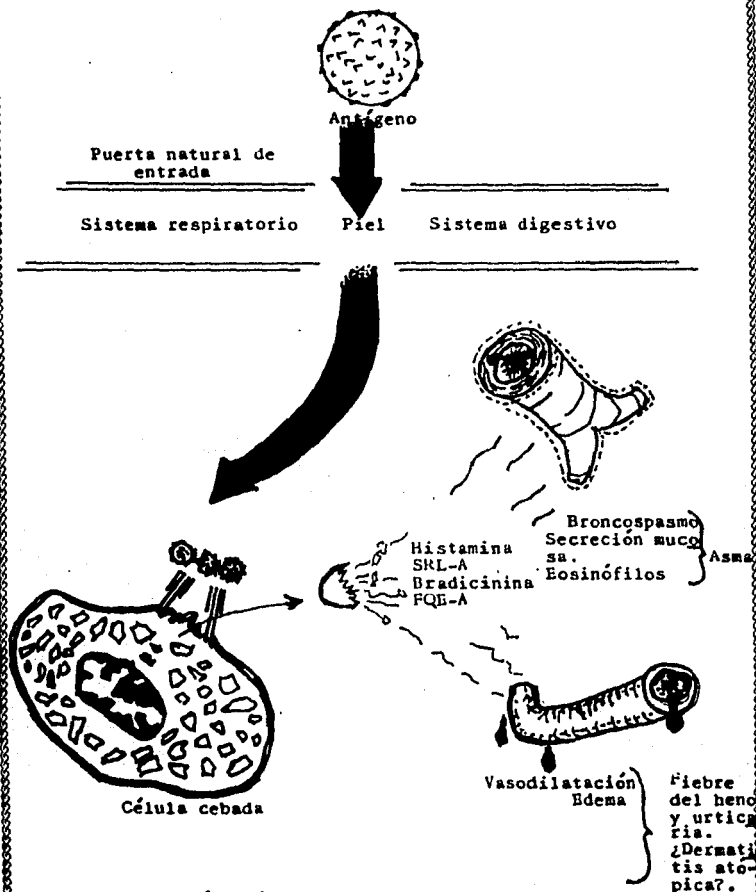


Fig. 2.- Reacción atópica.

pacientes con manifestaciones atópicas o infestaciones parasitarias, niveles significativamente más altos han sido observados.

Por lo tanto, el descubrimiento de esta nueva inmunoglobulina con actividad de anticuerpo reagínico ha abierto oportunidades para nuevos procedimientos de diagnóstico en el campo de la alergología.

2.5.- Métodos de medición de IgE.- Debido a que hay tan poca cantidad de IgE en el suero, esto eludió su identificación durante muchas décadas, debido a que los métodos para identificar las inmunoglobulinas no era lo suficientemente sensibles. Sin embargo, con los adelantos recientes ahora es posible detectar niveles muy bajos de IgE. (2).

En vista de la necesidad de obtener valores normales de IgE, con buena sensibilidad para cantidades bajas, Johansson y Colaboradores realizaron estudios para la determinación de los valores de IgE, usando diferentes métodos de radioinmunoensayo, (9, 18) ellos compara-

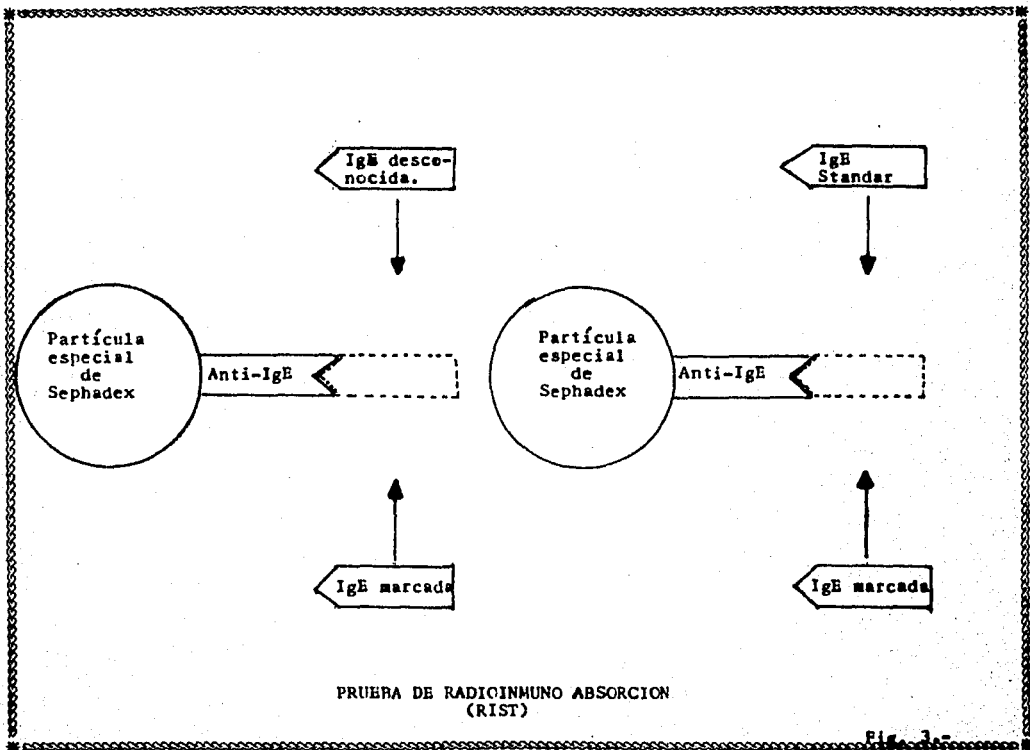
ron la técnica de "Sandwich" y tres métodos de inhibición para valores arriba de 50 U/ml., se encontró buena correlación con todos los métodos, sin embargo, para valores por debajo de 50 U/ml., los métodos de inhibición tendían a dar valores altamente falsos, para concentradores bajos de 1-10 U/ml., -- la mejor correlación se obtenía con la prueba directa de Sandwich (PRIST) y la prueba de inhibición -- usando un factor de corrección, teniendo en cuenta los factores no específicos del suero.

El estudio fué llevado a cabo en el departamento de pediatría de la Universidad de Linkoping Suiza con 228 muestras de suero de niños de 0 (sangre de cordón) a 15 años. La sangre venosa se obtenía, separada una a dos hrs. después y almacenada a temperaturas de menos de 20 grados hasta su análisis, la sangre de cordón era almacenada por cerca de un día -- antes de la centrifugación y posteriormente refrigera hasta ser practicado su examen, las determinaciones de IgE de las muestras del suero fueron efectuadas en Hospital Universitario de Uppsala Suiza y

son medidas por duplicado en dos diferentes experimentos, por radioinmunoensayo y los resultados son expresados en U/ml. (5).

Prueba de Radioinmunoabsorción (RIST).- Técnica de inhibición: RIST la sangre del cordón y los sueros de niños de menos de un año de edad son diluidos 1:5 en Buffer previamente ensayado, las muestras restantes de suero son diluidas 1:10.

Los anticuerpos anti-IgE se encuentran recubriendo una fase sólida, la concentración de IgE en una muestra desconocida es evaluada por la capacidad de competencia, con IgE marcada con Iodo radioactivo, en los sitios de unión de los anticuerpos unidos a la fase sólida, esta capacidad de competencia después es comparada con preparaciones de IgE estandar de concentración conocida (fig. 3). Ya se mencionó que en las pruebas de inhibición los valores bajos tienden a sobreestimarse y esto se ha encontrado que se debe a los factores de interferencia no específicos del suero, los cuales inhiben la unión del anticuerpo marcado radioactivamente, esto es de importan



PRUEBA DE RADIOINMUNO ABSORCION (RIST)

Fig. 1a

cia especialmente si el análisis es hecho en diluciones de suero únicamente 1/5 en lugar de 1/10, para comparación de las curvas estandar se obtiene con -- IgE estandar diluido con el suero de IgE libre, con las usuales curvas estandar (obtenidas con amortiguador como diluyente), de esta manera fué posible calcular un factor de corrección para estos defectos no específicos del suero.

La aplicación de este factor (0.96 en dilución 1:10 y 0.91 en dilución 1:5) los resultados obtenidos -- con la prueba de corrección minimizan la diferencia entre los resultados obtenidos con esta prueba y el PRIST.

Prueba por radioinmunoabsorción en papel (PRIST). --

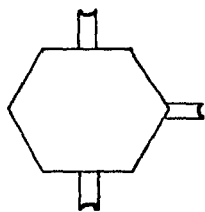
Este método descrito por Ceska y Lundkvist (1972), -- usando el anticuerpo anti-IgE inmovilizado en discos de papel como la fase sólida, fué aplicado para la -- determinación total de IgE en 226 muestras de suero, las muestras de suero de los niños de 4 años de edad eran generalmente realizadas sin diluir y el suero -- restante fué diluido en amortiguador 1:5, este sis--

tema es un radioinmunoensayo directo, donde la IgE - primero es unida a una fase sólida y después lavada e incubada, con anticuerpos purificados inmuoabsorbentes, marcados con un isótopo radioactivo, el experimento es efectuado en tubos de poliestereno, un disco de papel en el cual el Anti-IgE acoplado es -- usado por cada tubo, 5 microlitros de suero de la -- muestra estandar son adheridos e incubados por tres horas a temperatura ambiente y entonces los discos -- son lavados tres veces en solución salina, 100 micro -- litros de Anti-IgE marcada con Iodo radioactivo re-- presentan aproximadamente 100,000 c.p.m. (cuentas -- por minuto en la gráfica), sometién dose a una segun-- da incubación toda la noche siguiente. Finalmente -- los tubos son nuevamente lavados y la radioactividad unida a la fase sólida, era determinada en un conta-- dor gama preparando la curva con diluciones estandar. La certeza de los efectos del suero eran encontrados con PRIST, en la determinación de la IgE en el sue-- ro diluido, con menos de 1:5 y esto era compensado -- por la dilución de los estandar en suero libre de -- IgE. Resumiendo la prueba por radioinmuoabsorción -

en papel (PRIST). Es un radioinmunoensayo directo - usando papel como fase sólida. El Anti-IgE unido al disco de papel, reacciona durante la primera incubación con la muestra IgE del paciente, después de lavarlos anticuerpos purificados marcados radioactivamente son añadidos, formando un complejo y la radioactividad de éste es fácilmente medida por un contador gama a mayor reactividad encontrada es mayor la cantidad de IgE presente en la muestra (fig. 4).

Prueba radioalergoabsorbente (RAST).- El RAST mide - los anticuerpos a la IgE específica a varios alérgenos, esta prueba fué desarrollada por Wide, Bennich y Johansson en 1967.

Procedimiento.- El extracto de alérgeno purificado - se une a discos de papel, el suero del paciente que contiene anti-IgE ó algún suero estandar, es puesto a reaccionar con el alérgeno unido con el Inmuno--absorbente. Después de un meticuloso lavado, Anti-IgE marcada con Iodo radioactivo se hace reaccionar con el inmunoabsorbente, después de otro lavado la - radioactividad sobre el absorbente centrifugada es -



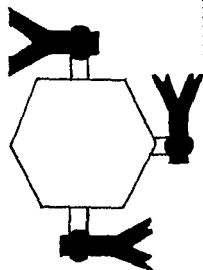
Anti-IgE unida al disco de papel.

+

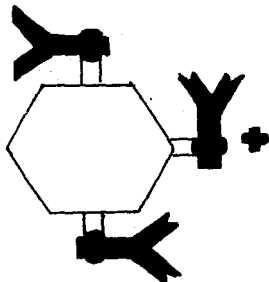


Muestra del pa-
ciente conte-
niendo IgE.

→



Complejo.- Disco
(Anti-IgE)-IgE.



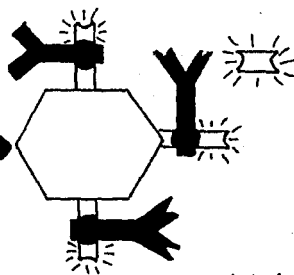
Complejo.-Disco
(Anti-IgE).- IgE

+



Anti-IgE-1125

→



Complejo.-Disco-(Anti-
IgE)-(IgE)-(Anti-IgE
1125).

PRUEBA DE RADIOINMUNO ABSORCION EN PAPEL (PRIST).

Fig. 4.

Pharmacia Diagnostics 10 years of IgE.

determinada y constituye la cantidad de anticuerpos, IgE específicos del suero para dicho alérgeno. Esta prueba puede medir un nanogramo de anticuerpo IgE -- específico (fig. 5).

El RAST ha sido ampliamente usado para la medición de los anticuerpos en el suero a una gran variedad de antígenos, incluyendo pólenes, caspa de animales, polvo casero, comidas, insectos, drogas, etc.

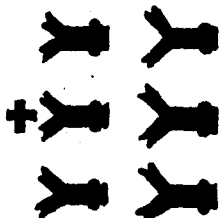
Hay que recordar que los pólenes presentan un importante grado de alérgenicidad cruzada, como ha sido demostrado en muchos estudios por Pepys y Col, Wide y Colaboradores, Virchow y Colaboradores, etc. Por lo que ese conocimiento de alérgenicidad cruzada debe ser aplicado en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes sensibles, la selección de los pólenes a que el paciente debe ser muestreado e hiposensibilizado deben corresponder a la prevalencia de esos pólenes de acuerdo a el área donde el paciente presente sus síntomas.

La substancia que se encuentra en la epidermis, en la base del pelo de gatos, perros y caballos son los alérgenos animales más frecuentemente encontra-

PRUEBA RADIOALERGOABSORVENTE
(RAST).



Alergeno unido
al disco de pa-
pel.



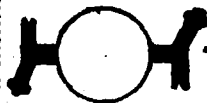
Muestra del paciente
conteniendo alergeno
específico y alergeno
no específico. IgE.



Complejo disco aler-
geno IgE.



Alergeno no especí-
fico. IgE.



Complejo disco aler-
geno IgE.



Anti-IgE
marcada con
Iodo 125.



Disco-Alergeno-IgE-Anti-
IgE radioactiva.

Fig. 5a-

dos.

Los estudios realizados por Fagerberg y Wide, Ebner y Kraft y otros investigadores, han encontrado buena relación entre los resultados en vivo y en vitro, por lo que sugieren que el RAST puede ser un valioso suplemento de las pruebas cutáneas, dentro de los alergenos el polvo de la casa es muy frecuente, encontrándose los Dermatofagoides como el principal alergeno del polvo de la casa. Se han correlacionado fuertemente los niveles de RAST con los diferentes alergenos, Wide y Juhlin en 1971 son los primeros en aplicar el RAST en el diagnóstico de alergia a la penicilina.

Un diagnóstico clínico definitivo puede no ser basado en los resultados de una sola prueba y podría ser hecho después de examen físico, de hallazgos clínicos y de laboratorio, por lo que el RAST se deberá valorar junto con los parametros antes mencionados y pruebas cutáneas. Es de mencionar además que en los calculos de Ishizaka e Ishizaka indican que más del 99% de la IgE no se encuentra mezclada a las células cebadas, ni a los basofilos y permanece libre en la circulación, por lo que la demostración en el suero de los anticuerpos puede reflejar una alergia clínica en el aparato respiratorio, gastrointestinal, etc.

2.6.- Valores normales de IgE.- El uso de la IgE - como un parametro de las enfermedades alérgicas, -- así como para propósitos predictivos, implica un - conocimiento de los valores normales determinados - en una población sana, por lo que M. Kjellman y - - Johansson practicaron un estudio de 226 niños sanos de edad de 0-14 años, sin evidencia de enfermedad - atópica, usando la prueba de PRIST (10), para esto utilizaron una serie de criterios para la selección de los pacientes, excluyendo de la muestra original 42 pacientes potencialmente alérgicos y el grupo -- restante de 148 niños fue considerado representati- vo.

Criterios de participación.- 1.- No enfermedad ató- pica en el niño, ni en parientes de primer grado. - 2.- No síntomas de alergia a la comida en el niño. 3.- No síntomas ó signos de alergia por contacto.-- 4.- No reacciones inesperadas a las vacunas. 5.- No reacciones anormales a los piquetes de insectos. -- 6.- No tendencia a las infecciones frecuentes. 7.- No infección durante los últimos 14 días. 8.- No en

contrar datos de infección inicial a su examen físico. 9.- Crecimiento y desarrollo normales. 10.- No encontrar anticuerpos reagínico específicos en suero.

Encontrando los siguientes resultados (tabla 1.)

En otros estudios de Bazaraal y Hamburger, encontraron que en el recién nacido la IgE en sangre de cordón tenía una media geométrica de 2 U/ml., la mitad de los niños no tuvieron valores detectables de IgE y el rango de valores fue (0-10 U/ml.) (7).

R I S T			P R I S T					
MEDIA GEOME TRICA + 2 D. S.	MEDIA GEOME TRICA + 1 D. S.	MEDIA GEOME TRICA U/ml.	n	EDAD	n	MEDIA GEOME TRICA U/ml.	MEDIA GEOME TRICA + 1 D. S.	MEDIA GEO- METRICA + 2 D. S.
1.3	0.9	0.6	24	0 días	24	0.2	0.5	1.3
1.2	0.8	0.6	17	6 semanas	17	0.7	2.1	6.1
7.3	2.8	1.1	15	3 meses	15	0.8	1.8	3.8
41.4	13.0	4.1	16	6 meses	15	2.7	6.6.	12.3
82.7	26.5	8.5	16	9 meses	16	2.4	4.2	7.3
57.7	20.7	7.4	12	1 año	12	3.5	7.3	15.2
60.9	25.7	10.8	18	2 años	18	3.0	9.5	29.5
40.0	20.9	11.0	6	3 años	6	1.8	5.5	16.9
70.1	37.2	19.7	7	4 años	7	8.6	24.3	68.9
221.5	75.5	25.7	19	7 años	18	12.9	45.6	161.3
337.0	115.3	39.4	17	10 años	17	23.7	116.2	570.6
187.0	77.8	32.4	19	14 años	19	20.1	62.6	195.2

Tabla 1.

2.7.- Aplicaciones clínicas.- La importancia del conocimiento de estos valores normales de IgE en los niños, radica en los hallazgos de IgE elevada en aquellos niños con predisposición a presentar alergias. Esto motivó la investigación de varios autores (1, 4, 6), ellos se encontraban muy interesados en niños de 0-1 año, ya que el riesgo de presentar síndromas atópicos es muy alto durante el primer año de vida, tan alto como los siguientes 6 años, Halpern y Colaboradores encontraron en un estudio prospectivo en 1973 en 1,753 niños que el 8% desarrolló síntomas atópicos antes del año de edad y que el 12% lo hizo antes de los 7 años.

Predicción alergia.- Ya ha sido mencionado que la IgE es la responsable de las manifestaciones alérgicas, por lo que se encuentra una estrecha relación entre los niveles de IgE y estas manifestaciones, comprobado por un sinnúmero de investigadores. En un estudio realizado por Foucard en 1974 mostró que el 87% de niños que sufrían de bronquiolitis tuvieron niveles de IgE elevados comparado con únicamente el

7% con niveles bajos. El 44% de esos niños desarrollaron asma y el 43% otras enfermedades alérgicas. Por lo que la medida de la IgE ha encontrado amplia relación con la predicción de enfermedades atópicas en la infancia (6, 11), en 1974 Hamburger mostró que los niveles elevados de la IgE son más frecuentes en niños con predisposición hereditaria para desarrollar enfermedades alérgicas, recientemente en 1976 Kjellman encontró que niños con niveles normales + 1 desviación para su edad tenían 10 veces más altas posibilidades de desarrollar enfermedad atópica, esto es válido para recién nacido en sangre cordón, también se ha observado que los niveles de IgE siguen en patrón estacional (20), hay que repetir que los niveles de IgE no son afectados por las enfermedades no alérgicas, mencionando como excepción sólo las enfermedades parasitarias. También son muy poco afectadas por drogas comunes y muestran muy poca variación de día a día.

En resumen las aplicaciones de los valores de IgE serían:

- Diferenciación entre asma y rinitis, atópica y no atópica.

- Diferenciación entre eccema atópico del no atópico.
- Predicción de la alergia en niños pequeños con predisposición hereditaria.
- Predicción de la alergia en niños con Bronquiolitis.
- Como ayuda además de la cuenta de eosinófilos para Dx de alergia o cuando la historia clínica es ambigua, detección y seguimiento de las infestaciones parasitarias.
- Detección de las aspergillosis.
- Detección de nuevos síndromes que incluyan hipersensibilidad inmediata.
- Caracterización en estados de inmunodeficiencia especialmente células T.

3.- O B J E T I V O S

Por todo lo mencionado, es muy clara la importancia que para el Pediatra y principalmente para el Alergólogo tiene el conocimiento de la IgE con todas -- sus implicaciones clínicas. La introducción de las pruebas in vitro para la determinación de IgE - - - (PRIST) y los anticuerpos específicos IgE (RAST) ha creado gran interés por su potencial para facilitar la investigación en alergología. Desgraciadamente - la prueba no se encuentra al alcance de todos los - laboratorios y los valores conocidos hasta ahora -- son de niños extranjeros. En nuestro Instituto esta mos en posibilidad de efectuar la prueba de PRIST - para determinar niveles de IgE.

Por esto el propósito del presente estudio es el co municar los resultados de la primera etapa de inves tiguación de los niveles normales de IgE en niños me xicanos, la cual fue realizada en niños recién naci dos y esperándose completar hasta elaborar una cur va estandar de 0-14 años que nos permita lograr - -

uno de los objetivos más importantes que se encuentran actualmente en investigación, la prevención de la alergia en población de alto riesgo por su predisposición. Como se ha mencionado, debemos recordar que la atópia ocurre en un 10-20% de todos los niños y el riesgo es más grande cuando uno ó ambos padres tienen historia de alergia, correlacionando los niveles de IgE en el suero que podrían indicar enfermedad alérgica futura, podremos dictar medidas como quitar alergenos de la dieta, evitar todo tipo de contacto con los alergenos mencionados como más frecuentes, pruebas cutáneas tempranas, etc. Esto se encuentra en investigación pero de lograrse y comprobarse abriría un nuevo campo en el manejo de la alergia. (5).

4.- MATERIAL Y METODOS.

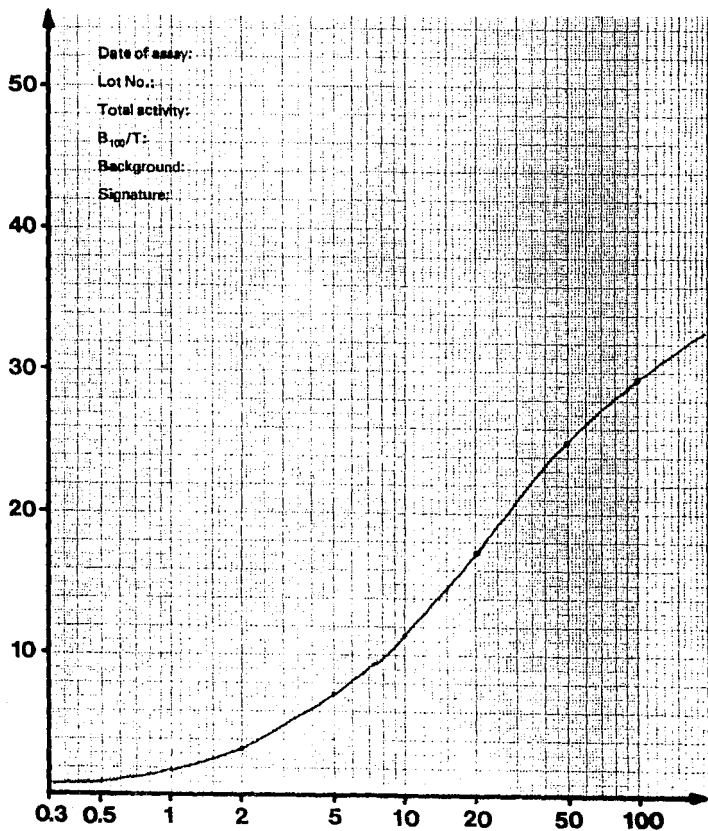
Se seleccionaron 75 neonatos de las salas de Gineco-Obstetricia de los Hospitales General de México de la S.S.A. y de México, incluyendo en el estudio - - aquellos niños eutróficos de término cuyos padres negaron al interrogatorio antecedentes de atopia y cuyas madres no presentaban ninguna enfermedad infecciosa, ni inmunológica. Las muestras obtenidas fueron conservadas a temperatura ambiente por 8 horas, posteriormente se centrifugaron y almacenaron a - - 20°C hasta su proceso que fué llevado a cabo en los Laboratorios de Alergia y Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Pediatría DIF., se utilizó el estuche PHADEBAS IgE PRIST de Pharmacia Diagnostics, siguiendo la técnica descrita pag. 15, fig.(4). Las muestras fueron procesadas por duplicado sin dilución del suero, ya que los valores esperados en estas muestras son - 10 U/ml., se elaboró la curva de acuerdo a los valores estandar recomendados por casa comercial, se obtuvieron las cuentas por minuto de cada muestra con un lapso de 2 minutos, se saco el promedio de ambas, se dividió entre la reacti

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

vidad total y se multiplicó por cien, resultando el por ciento de actividad, finalmente se llevó a la gráfica estandar, obteniéndose las U/ml., de cada muestra. Fig. 7.

Phadebas IgE PRIST®

% of T (total activity)



05-174 Pharmacia LKB 1874



Pharmacia
Diagnostics

U IgE/ml

Fig 7

5.- RESULTADOS Y DISCUSION.

La gráfica # 1 muestra que la totalidad de las 75 madres se encuentran con una edad gestacional entre 37-42 semanas, con un 91.9% entre 38-40 semanas. En la gráfica # 2 muestra los pesos de los neonatos, que se encuentra entre 2700-3400 gramos, con un 67.2% entre 2800-3100 gramos, por lo que se califican como recién nacido de término eutrofosicos sanos.

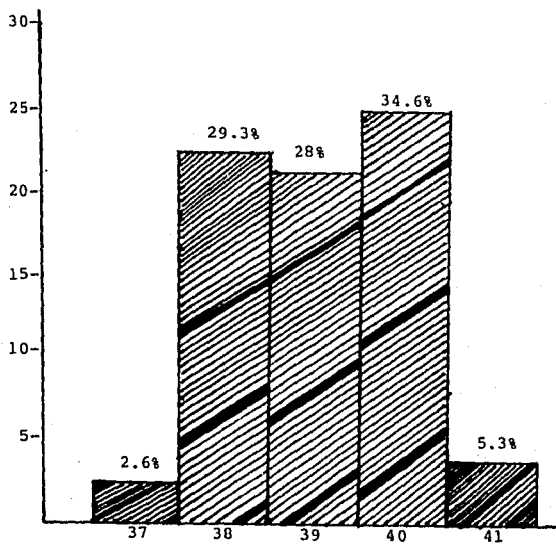
Los valores de IgE obtenidos por nosotros están representados en las gráficas Núms. 3 y 4, observando como un rango entre 0-5.0 U/ml. En la que el mayor porcentaje 78.6% se encuentra entre 0-0.5 U/ml.

No es posible determinar media geometrica, ni desviaciones estandar, debido a que en el mayor porcentaje, que corresponde a valores de 0-0.5 U/ml., no es conocida la cantidad exacta de IgE en cada una de las - - muestras.

La sensibilidad del estuche comercial tiene límites de 0.3-100 U/ml., y pueden encontrarse igualmente en 0 que en 0.2 sin ser posible detectarlos.

GRAFICA 1.- EDAD GESTACIONAL.

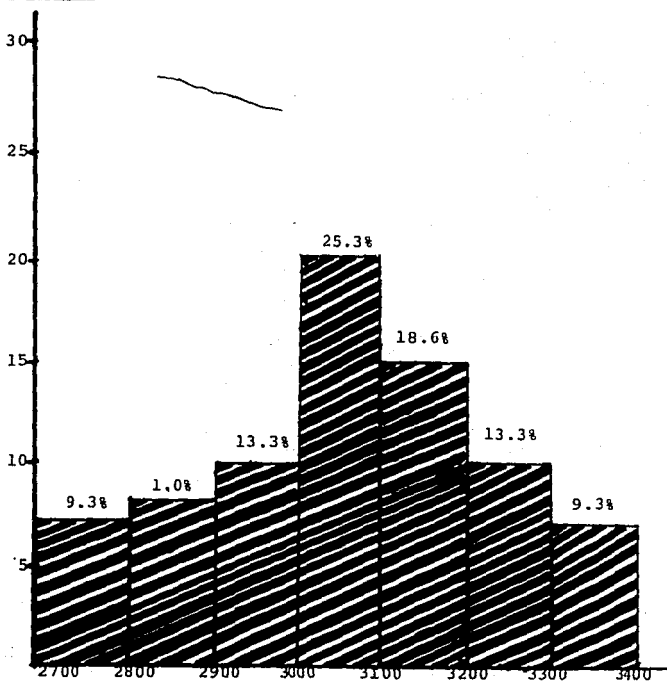
No. de casos



Edad gestacional en semanas.

GRAFICA 2.- PESO AL NACER.

No. de
muestras.



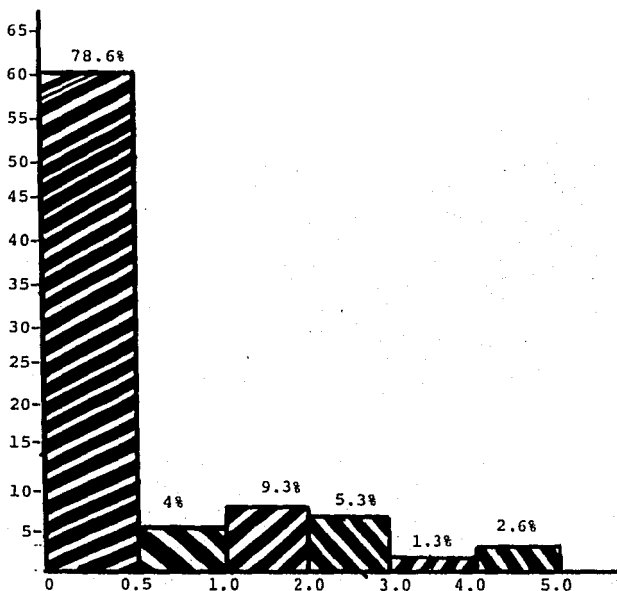
Peso al nacer en gramos.

VALORES DE IgE SANGRE CORDON UMBILICAL
ESTUDIO DE 75 PACIENTES

SERVICIO DE ALERGIYA Y MEDICINA NUCLEAR

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

No. de
Muestras.



IgE SANGRE DE CORDON.

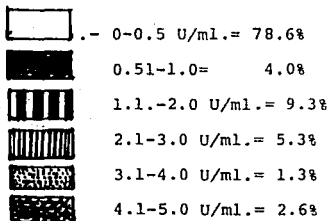
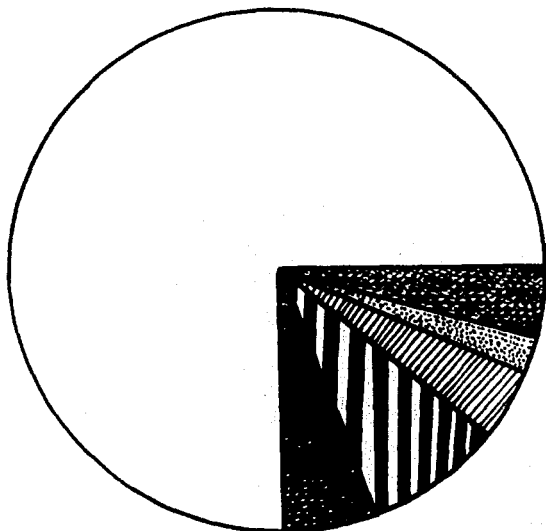
Iduñate, F., Huerta, J., Martínez, M. de L. 1980.

GRÁFICA # 3.

VALORES DE IgE EN SANGRE DE CORDON UMBILICAL 75 PACIENTES

SERVICIOS ALERGIYA Y
MEDICINA NUCLEAR.

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



Iduñate, F., Huerta, J., Martínez, M. de L.

GRAFICA # 4.

6.- CONCLUSIONES.

Estos valores coinciden con lo esperado sabiendo - que la IgE no atraviesa la barrera placentaria y --- coinciden con los valores reportados en la literatura mundial, en que varios autores han encontrado IgE en sangre de cordón con una media geométrica de 0.2 U/ml., con un rango de 0-10 U/ml. (10, 7).

Nuestro trabajo representa la muestra más grande en neonatos reportada hasta el momento, sin embargo, -- podemos concluir que no existen variaciones y no hay diferencia con respecto a raza, sexo, etc.

La importancia de este estudio se apoya por todo lo mencionado, con respecto a predicción, prevención, - diagnóstico, etc., de enfermedades atópicas y sólo - representa la primera muestra, teniendo como fin la elaboración de una curva de valores normales en ni-- ñas mexicanas de 0-14 años.

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

- 1.- Bazaral, M., Orgel, A., Hamburger, R.;
"IgE levels in normal infants and mothers
and an inheritance hypothesis." J. Immunol.
107: 3. 794-801. 1971
- 2.- Foucard, T., Johansson, S.G.O.; "Indica--
tions and interpretation of RIST and RAST." *Pediatrician*. 5: 228-233. 1976
- 3.- Fudenberg, H., Stites, D., Caldwell. "Basic
and clinical immunology 1980." Lange Med.
Pub.
- 4.- Gerrard J., Horne, S., Vickers, P.; "Se-
rum IgE levels in parents and children." *J.*
Pediatr. 85:5. 660-663. 1974
- 5.- Hamburger, R.; "Allergies in infants. - -
Perhaps they can be prevented." *J. Med.* --
cons. 59:62-68. 1979
- 6.- Hamburger, R., Lenoir, M., Groshong, T., -
et. al. "Developmente of IgE and allergy -

during the first year of life: preliminar data." J. Allergy Clin. Immunol. 52:2.94. 1974

- 7.- Hamburger, R., "Allergy and the Immune System." American Scientist. 64: 157-164. 1976
- 8.- Ishizaka, K., Ishizaka, T., Hornbrook. "Physicochemical properties of reaginic antibodies. V. correlation of reaginic activity with E -- globulin antibody". J. Immunol. 97: 840-852. 1966
- 9.- Johansson, S.G.O., Berglund, A., Kjellman, : "Comparasion of IgE values as determined by - different solid phase radioimmunoassay methods." Clin. Allergy. 6:91-98. 1976
- 10.- Kjellman, M., Johansson, S.G.O. Roths, A., "Se-rum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST)." Clin. Allergy. 6:51-59. 1976
- 11.- Kjellman, M., "Predictive value of high IgE -- level in children". Acta Ped. Scand 65:465-471. 1976

- 12.- Kjellman, M., Johansson, S.G.O.: "IgE and atopic allergy in Newborns and infants with a family history of atopic disease". Acta Ped. Scand. 65: 601-620. 1976
- 13.- Kjellman, M., Hansson, L., Ludvigsson, J.: "Atopic Allergy and serum IgE in randomly -- selected eight-year-old children." Acta Allergologica. 32: 91-108. 1977
- 14.- Middleton, E., Reed, Ch., Ellis, E.: "Allergy Principles and practice." vol. 2 C.V. Mosby - Company 1978.
- 15.- Nalebuff, D., Fadal, R.; "Immunoglobulin E. A review". Symposia Specialists. Inc. 59-68. 1979
- 16.- Orgel, H., Hamburger, R., Bazaral, M.: "Development of IgE and allergy in infancy." J. -- Allergy. Clin. Immunol. 56:4. 296-307. 1975
- 17.- Polmar, S., Waldmann, T., Balestra.: "Immunoglobulin E in Immunologic deficiency disease." J. Clin. Invest. 51: 326-330. 1972

- 18.- Plmar, S., Waldman, T., Terry, W.; "A Comparison of three radioimmunoassay techniques for the measurement of serum IgE". J. Immunol. - - 110:5. 1253-1261. 1973
- 19.- Roldán, J., Huerta, J., Munguia, T., "Niveles - de IgE e IgA en niñas parasitadas." Tesis I.N.P. 1966
- 20.- Yunginger, J., Gleich, G., "Seasonal changes in serum and nasal IgE concentration." J. Allergy clin. Immunol. 51:3 174-186. 1973