85
2ej.

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

VALORES DE REFERENCIA DE IgE EN SUERO EN POBLACION ADULTA DE LA ZONA METROPOLITANA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A

BLANCA ALICIA MARTINEZ ALVAREZ

MEXICO, D. F. 1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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 está 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.

INDICE

CAPITULO UNO

Pág.

INTRODUCCION 11

1.1 REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I

1.2 MECANISMOS POR LOS CUALES SE PRODUCE UNA ALERGIA

1.3 CARACTERISTICAS DE LA IgE

1.4 CELULAS CON RECEPTORES PARA IgE

1.5 TIPOS Y CARACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES PARA IgE

1.6 ACTIVACION DE LA CELULA BLANCO

1.7 MEDIADORES LIBERADOS QUE TIENEN ACCION FARMACOLOGICA

CAPITULO DOS

ANTECEDENTES 22

2.1 ENFERMEDADES ALERGICAS

2.2 UTILIDAD DE LA CUANTIFICACION DE IgE SERICA TOTAL

CAPITULO TRES

GENERALIDADES 27

3.1 VALORES DE REFERENCIA DE DIFERENTES POBLACIONES

3.2 VARIACIONES DE LA CONCENTRACION DE IgE SEGUN LA RAZA

3.3 METODOS QUE EXISTEN PARA LA CUANTIFICACION DE IgE SERICA

CAPITULO CUATRO

OBJETIVO 33

CAPITULO CINCO

MATERIAL Y METODOS 34

Pág.

CAPITULO SEIS

RESULTADOS 36

CAPITULO SIETE

DISCUSION 41

CAPITULO OCHO

CONCLUSIONES 43

BIBLIOGRAFIA

I.- INTRODUCCION

1.1 REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I

El sistema inmunitario tiene como función reconocer las estructuras propias del organismo y eliminar aquellas que son extrañas. Para ello se llevan a cabo una serie de interacciones en las cuales se encuentran involucradas diferentes tipos de células y sus productos. En la mayoría de los casos, estas interacciones tienen como resultado la eliminación del agente externo sin ocasionar daño al organismo, pero en otras ocasiones, cuando la reactividad inmunológica es exagerada, se originan secuelas lesivas al propio organismo a las que se les ha llamado "Enfermedades mediadas inmunológicamente".

Dentro de estas enfermedades encontramos a las reacciones de hipersensibilidad. Estas últimas se han clasificado según Gell y Coombs en 4 tipos diferentes, como puede observarse en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de las Reacciones de Hipersensibilidad

Tipo	Mecanismo mediador	Características
I	IgE o IgG4	Liberación de mediadores farmacológicamente activos
II	IgG o IgM	Efectos tóxicos mediados por anticuerpos contra células y tejidos
III	Principalmente IgG	Efectos tóxicos mediados por complejos antígeno-anticuerpo
IV	Linfocitos T sensibilizados	Hiperactividad debida a células inmunocompetentes

La reacción de hipersensibilidad de tipo I se conoce también con el nombre de alergia. Esta palabra proviene del griego Allos (alterada) y ergis (reactividad). Es provocada por un antígeno externo normalmente inócuo para la mayoría de las personas, pero que en un pequeño porcentaje de la población con características genéticas e inmunológicas distintas, se produce una alergia.

En un principio,von Pirquet utilizó el término alergia para incluir tanto a la fase benéfica de la respuesta inmunológica como a la perjudicial. Actualmente alergia se define como la reactividad intensificada del

organismo producida por el intento de contrarrestar a un antígeno externo que por lo general no produce trastornos fisicoquímicos ni inmunológicos.

En 1923, Coca introdujo el término atopia la cual se define como una reacción de hipersensibilidad de tipo I contra antígenos ambientales (alergenos) en individuos genéticamente sensibles que producen anticuerpos IgE contra dichas sustancias. Sin embargo, en la actualidad los términos alergia y atopia se utilizan como sinónimos.

Se sabe que para que se inicie este tipo de hipersensibilidad participan varios factores como son:

a) Las características de los antígenos

Las sustancias capaces de ocasionar alergias en los individuos genéticamente predispuestos se les llama alergenos, son de muy variados orígenes, lo que tienen en común es que su peso molecular varía de los 10 a los 70 k d.

b) El contacto con el antígeno

En ocasiones, para que se produzca una alergia, es necesario que exista un contacto persistente con el alergeno ya que en ocasiones un simple contacto no es suficiente para despertar la respuesta inmunológica; sin embargo en otras ocasiones basta con un contacto para que se produzca una reacción alérgica.[19, 21, 27]

c) Las características géneticas del organismo

Estas influyen en la capacidad del mismo a producir IgE en grandes cantidades, al compararse los valores de IgE de individuos clinicamente sanos con aquellos que presentan cuadros alérgicos se ha observado que la concentración de esta inmunoglobulina es más alta en pacientes con cuadros alérgicos que en individuos sanos.[64]

1.2 MECANISMOS POR LOS CUALES SE PRODUCE UNA ALERGIA

Para que se produzca una respuesta alérgica se siguen varios pasos, el alergeno entra al organismo vía piel o mucosas como la intestinal o respiratoria. Una vez que ha penetrado estas barreras naturales y se pone

en contacto por primera vez con el sistema inmunológico; el antígeno es fagocitado por macrófagos (células presentadoras de antígeno) quienes posteriormente y una vez que lo digieren en sus vacuolas citoplasmáticas, presentan los determinantes antigénicos unidos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II a los linfocitos Th. Al mismo tiempo el macrófago produce interleucina 1 (IL-1), la cual actúa sobre los linfocitos Th1 que poseen un receptor para esta molécula, ambas interacciones (el contacto con el macrófago y la señal de la IL-1), activan a éstos. A su vez los linfocitos Th1 producen IL-2 la cuál actúa sobre los linfocitos Th2 quienes junto con la señal de contacto con el macrófago se activan y proliferan. Los linfocitos Th2 activados producen una serie de interleucinas: IL4, IL5, IL-6, que a su vez son responsables de la maduración, activación y diferenciación de los linfocitos B y linfocitos T que interaccionaron de manera previa con el alergeno.[13, 16, 43]

Los linfocitos B interaccionan con las células T a través de la molécula CD40, ésta es una glucoproteína con 50 kd de peso molecular, que se expresa en todos los linfocitos B humanos, pero no en los linfocitos T ni en los monocitos y en estudios recientes, se ha demostrado que puede estar involucrada en la regulación (activación y crecimiento) de las células B.[12, 32]

Se ha observado que la IL-4 induce en las células B la producción de IgE así como la expresión del CD40 y también muestra un sinergismo con la prostaglandina E(PGE), la cual coestimula la formación de IgE. La prostaglandina E juega un papel muy importante en la atopia, pues hay muchas células secretoras de PGE como son los macrófagos, células dendríticas foliculares y fibroblastos que pueden promover la síntesis de IgE.[3, 12, 16, 17, 52, 58, 78]

Se ha demostrado que la IL-5 también intensifica la producción de IgE, aunque su acción no es específica para este tipo de inmunoglobulina. La interleucina 6 incrementa la fosforilación del CD40 en las células B humanas, actúa en los últimos pasos de diferenciación de las células B sin tener especificidad por algún isotipo de inmunoglobulina.[12] La Il-6 induce la transcripción y selectiva acumulación de mRNA para la secreción de anticuerpos. Puede ser que éste sea el mismo mecanismo con el que regula y amplifica la secreción de IgE. Finalmente, los linfocitos B van a diferenciarse en células plasmáticas para producir IgE específica en contra del antígeno que activó la respuesta y en células B de memoria para producir IgE cuando se tengan contactos posteriores con dicho antígeno.[74]

Katona y col. han demostrado que la IL-4 sólo es necesaria para influenciar la diferenciación de linfocitos B vírgenes a linfocitos B productores de IgE. Una vez ocurrido esto se tienen células de memoria cuya producción de IgE es independiente de la IL-4.[36, 61]

1.3 CARACTERISTICAS DE LA IgE

La IgE fue llamada en un principio anticuerpo reagínico porque es capaz de sensibilizar la piel de personas sanas. Fue Ishizaka y col. en EUA y Johanson y col. en Suecia quienes la identificaron como una inmunoglobulina a la que se llamó IgE.[22]

La IgE es una glucoproteína que en los corrimientos electroforéticos migra en la fracción gamma 1. Está compuesta por 2 cadenas pesadas (epsilon) y 2 cadenas ligeras (kapa o lambda). Tiene un peso molecular de 188 kd. Su contenido de carbohidratos es de 12%. A diferencia de las otras inmunoglobulinas tiene 5 dominios, de los cuales CH2 y CH3 son reconocidas por el receptor Fc para IgE (FcER) presente en los mastocitos, basófilos y otras células que lo poseen. Esta característica es muy importante en la IgE ya que a partir de ella se van a generar una serie de reacciones que desencadenarán el cuadro alérgico. La IgE no fija complemento, tampoco atraviesa la barrera transplacentaria. Esta inmunoglobulina es termolábil ya que al someterse a calentamiento pierde su capacidad de unirse a los receptores específicos para la misma; sin embargo, su capacidad de unirse al antígeno sigue presente. Su vida media es de 2 a 3 días cuando se encuentra libre en el suero, pero cuando está unida a células su vida media aumenta hasta 2 y 3 semanas.[18, 22]

La importancia fisiológica de la IgE es que proporciona defensa contra varios parásitos.[4, 56] tiene una función protectora local, principalmente en piel y mucosas. Puede encontrarse en líquidos fisiológicos como suero, orina, lágrimas, esputo, secresión nasal, bronquial y en el calostro. La concentración sérica de la IgE es del orden de nanogramos y de hecho ocupa el 0.00048% de las inmunoglobulinas totales. Por ello para manejar sus valores en las técnicas empleadas para su determinación cuantitativa se ha introducido el sistema de unidades internacionales (UI), en donde una UI es igual a 2.3 ng.[18, 22, 40, 47]

1.4 CELULAS CON RECEPTORES PARA IgE

Existen varios tipos de células que contienen en su membrana citoplasmática receptores para IgE, las características generales de estas células se resumen en la tabla 2.[25]

De estas células las más importantes en un problema alérgico son los mastocitos, los cuales, dependiendo del lugar donde se localizan, desarrollarán características diferentes. Por ello los mastocitos se dividen en 2 tipos:

a) Los mastocitos de la mucosa (MDM) que se localizan en el pulmón y en el intestino, tienen una función antiparasitaria y por cada molécula de prostaglandina 2 (PGD 2) producen 25 de leucotrieno C4 (LTC4).

b) Los mastocitos del tejido conjuntivo (MTC) que miden 20 micrómetros y por cada 40 moléculas de PGD2 producen 1 de LTC4.

Cabe señalar que la IL-3, también producida por los linfocitos Th2, es un factor importante en las alergias ya que actúa a nivel del mastocito activando su maduración y crecimiento.[28]

Tabla 2. Características de las células con receptor para IgE.

MDM= mastocitos de la mucosa, MTC= mastocitos del tejido conjuntivo, BAS= basófilos, PLT= plaquetas, NEU=neutrófilos, MAC= Macrófagos y EOS= eosinófilos, FQE= Factor quimiotáctico de eosinófilos, FQN= Factor quimiotáctico de neutrófilos, FAP= factor aglutinante de plaquetas.

Características	MDM	MTC	BAS	PLT	NEU	MAC	EOS
Localizacion "in vivo"	Intestino y Pulmón	ubícua	sangre	sangre	sangre	sangre	sangre
Promedio de Vida	< 40 d	> 40 d	2.5 d	9.5 d	4-8 d	8.5 h	12 h
Tamaño en Micras	> 20	> 20	10-15	1-4	10-15	14-20	10-15
Actividad de los linfocitosT sobre ellas	+	—	—	—	—	—	—
Tipo de FcER	I	I	I	II	II	II	II
No. de FcER	2×10^5	3×10^4	2×10^5				
Cont. Histamina	+	++	-	-	-	-	-
IgE citoplásmica	+	-	-	-	-	-	-
RELACION LTC 4\ PGD 2	25\1	1\40	1\0	0\0	1\1	1\1	0\0
HEPARINA	+	+	-	-	-	-	-
SEROTONINA	+	+	-	+	-	-	-
BRADICININA	+	+	-	-	-	-	-
SRL-A	+	+	-	-	-	-	-
AC. HIALURONICO	+	+	-	-	-	-	-
FQE	+	+	-	-	-	-	-
FQN	+	+	-	-	-	-	-
FAP	+	+	-	-	-	-	-
Cininas	-	-	-	-	-	+	-

1.5 TIPOS Y CARACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES PARA IgE

Los receptores para IgE son de dos tipos:

-Los de tipo I o de alta afinidad (FcERI), localizados en mastocitos y basófilos

-Los de tipo II o de baja afinidad (FcERII), localizados en eosinófilos, plaquetas, neutrófilos, linfocitos T, macrófagos, linfocitos B, etc.

El receptor tipo I tiene un peso molecular de 106 kd y está compuesto por 4 cadenas llamadas alfa, beta y dos gamma, cuyos pesos moleculares son 55, 33 y 9 kd respectivamente. La cadena alfa se encuentra en la superficie celular y las cadenas beta y gamma en forma intramembranal. La cadena alfa tiene 2 dominios: alfa 1 y alfa 2. El dominio alfa 1 es el más pequeño (21kd) y es rico en carbohidratos, el dominio alfa 2 (24 kd) tiene pocos carbohidratos y se une a la IgE. La cadena beta también tiene 2 dominios, beta 1 (20 kd) y beta 2 (10 kd) y las 2 cadenas gamma se encuentran unidas a ésta por puentes disulfuro. Es posible que estas cadenas transmitan alguna señal para la degranulación de la célula. El receptor interactúa con los dominios CH2 y CH3 de la IgE y esta unión es altamente específica con una constante de unión muy elevada (10^{10} M). Cuando el alergeno interacciona con varias IgE's unidas a su receptor, se estimula la degranulación del mastocito y/o basófilo[25,76] (Figura 1).

El receptor tipo II o de baja afinidad tiene un peso molecular de 36 kd, sin embargo aún no se conoce su estructura molecular exacta, por lo que no se puede comparar aún con el receptor de tipo I, sin embargo se sabe que está compuesto de 321 aminoácidos y que es una molécula que se encuentra en la superficie de la célula unida a la membrana citoplasmática con un dominio aminoterminal que posee 23 residuos hidrofílicos, una región de expansión en la membrana hidrofóbica y el dominio carboxilotermi-nal en el residuo 321.[25]

1.6 ACTIVACION DE LA CELULA BLANCO

Se ha demostrado que para llevar a cabo la degranulación de los mastocitos se requiere que moléculas de IgE unidas a receptores adyacentes en la membrana celular se unan al mismo antígeno formando un puente Ac—Ag—Ac. Se ha propuesto que el número de moléculas de IgE capaces de unirse a un sólo mastocito varía entre 10,000 y 400,000. Se considera que para llevar a cabo la liberación de las sustancias mediadoras de la reacción anafiláctica, se requiere de 100 puentes Ac—Ag—Ac.

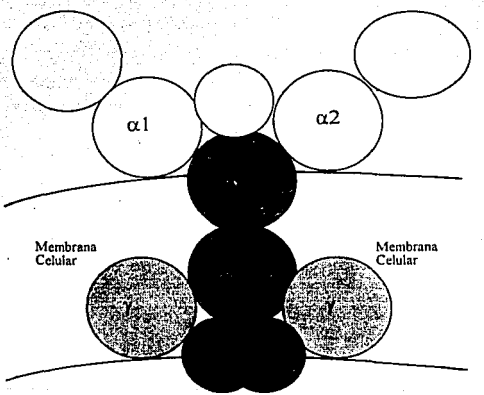


Figura 1. Receptor tipo I para el Fc de la IgE

Existen, además de la formación de estos puentes, otros factores capaces de inducir la degranulación o bien potenciarla.

Estos factores son los siguientes:

a) Sustancias activadoras de la degranulación:
Anafilotoxinas (C3a, C5a)
Codeína, morfina.

b) Factores necesarios y potenciadores de la degranulación
Entrada de iones Ca^{2+} al mastocito.

c) Interleucinas producidas por Linfocitos T
IL3 e IL4 que influyen para la maduración del mastocito.

d) Factor liberador de histamina (FLH) que activa la liberación de histamina, amplifica de forma inespecífica la hipersensibilidad tardía y actúa en la modulación de las reacciones de hipersensibilidad tipo I.[45]

La degranulación del mastocito/basófilo se lleva a cabo sin lisis celular, pues está dada por la fusión de la membrana de los gránulos con la de la célula. Esta fusión se lleva a cabo mediante la interacción de sustancias llamadas fusógenos que se obtienen de diferentes mecanismos bioquímicos como:

a) Producción de fusógenos-vía AMPc

La formación de los puentes Ac—Ag—Ac incita a la proteína G estimuladora (Gs) dependiente de GTP, a su vez la proteína Gs activa a la enzima adenilato ciclasa, la cual desfosforila el ATP a AMPc. Cada 4 moléculas de AMPc se unen a 2 dímeros de proteínacinasa A inactiva, llamados reguladores (R),esto provoca un cambio estérico que libera 2 subunidades catalíticas (C) de proteín cinasa activa. La proteína cinasa provoca parte de la liberación del Ca^{2+} unido al retículo endoplásmico para que migre hacia el citoplasma, actuando como segundo mensajero. También la proteínacinasa A activa, por fosforilación, convierte a la proteína P celular de inactiva en activa. Esta proteína P es un fusógeno que además aumenta la liberación de histamina

en presencia de concentraciones moderadas de Ca^{2+} y en presencia de muy altas concentraciones del mismo inhibe su liberación.[20, 45, 55]

b) Producción de fusógenos vía fosfatidil inositol (PI)

El PI es fosforilado a partir de ATP a PIP (fosfatidil inositol- 4 fosfato) y a PIP2 (fosfatidil inositol -4,5- difosfato). La proteína G segmenta el PIP2 en diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3) el primero se encuentra unido al retículo endoplásmico y el segundo soluble en el citoplasma.

El IP3 actúa sobre el Ca^{2+} para liberarlo del retículo endoplásmico, de la misma manera que en el ciclo del AMPc. El calcio liberado se une a una fosforilasa cinasa, activándola.

Esta enzima fosforila a la proteína celular (P) la cual actúa como fusógeno de membrana.

Toda la liberación de las sustancias mediadoras está regulada también por AMPc y los iones calcio.[20, 45, 55]

1.7 MEDIADORES LIBERADOS QUE TIENEN ACCION FARMACOLOGICA.

Las sustancias liberadas por mastocitos y basófilos son las siguientes:

1.- Sustancias con actividad farmacodinámica:

- -Heparina
- -Histamina
- -Serotonina
- -Bradicinina.

2.- Sustancias de reparación hística:

- Acido hialurónico
- Factor quimiotáctico de eosinófilos y neutrófilos
- Factor aglutinante de las plaquetas.

Todas estas sustancias se encuentran preformadas en los gránulos de los mastocitos; sin embargo, además de estas sustancias hay una inducción a la síntesis de mediadores formados de "novo", a partir del ácido araquidónico que conduce a la producción de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos.

PRODUCCION DE SUSTANCIAS DE NOVO.

El diacilglicerol (DAG) directamente o a la par con la fosfolipasa A2 de la membrana (PLA2), actúa en el ácido fosfatídico (PA) liberando ácido araquidónico de los triglicéridos de la membrana. En este último actúan dos sistemas enzimáticos, las cicloxigenasas y las lipoxigenasas para producir mediadores recién formados. Por acción de la cicloxigenasa, se forman prostaglandinas intermediarias (PGG 2 y PGH 2) y tromboxanos (TXA 2), que llevan a la liberación de mediadores PGD 2 y TXB 2. Por actividad de la lipoxigenasa, el 5- HPETE (hidroxiperoxieicoatetrationato) intermediario lleva a cabo la formación del fosfolípido C5-HETE (hidrocieicosatetrationato) que promueve la fluidez de iones Ca^{2+} y leucotrienos LTA4 y LTB4 y LTC4, LTD4 y LTE4 .[20, 45, 55]

En la tabla 3 se mencionan algunas de las características de los mediadores de la respuesta alérgica.

TABLA 3. CARACTERISTICAS DE LAS SUSTANCIAS MEDIADORAS.

MEDIADOR	FUENTE CELULAR	ACCION
PREFORMADOS:		
Histamina	Mastocitos Basófilo	Vasodilatador, aumento de la permeabilidad vascular, quimio-cinesis, broncoconstrictor
Serotonina (5-hidroxitriptamina)	Plaquetas	Pápula y eritema
Heparina	Mastocitos	Anticoagulante, modulación de tripsina, inactivación de C3a
Enzimas:		
Triptasa	Mastocitos	Convertasa C3 proteolítica
Beta glucosaminidasa	Mastocitos	Desdobla residuos de glucosamina
FQE	Mastocitos	Quimiotaxis de eosinófilos
FQN	Mastocitos	Quimiotaxis de Neutrófilos
DE NOVO:		
LTC4 y D4 Leucotrienos quimiotácticos (LTB4)	(Productos vía lipoxigenasa) Mastocitos Macrófagos Neutrófilos Eosinófilos	Vaso activos, broncoconstrictores, quimiotácticos y/o quimiocinéticos
Prostaglandinas	(Productos vía cicloxigenasa) Mastocitos	PG2 vasoconstrictor bronquial, agregación plaquetaria PG1 vasodilatación
Tromboxanos	(Productos vía ciclooxigenasa) Macrófagos Neutrófilos Plaquetas	Broncoconstricción Agregación plaquetaria
PAF	Macrófagos Neutrófilos Eosinófilos Basófilos	Activación de plaquetas

II.- ANTECEDENTES.

2.1 ENFERMEDADES ALERGICAS

Las enfermedades alérgicas cada día van tomando mayor importancia ya que su frecuencia se ha incrementado dentro de nuestra población. Las alergias mayores, por ejemplo asma, rinitis, urticaria, etc., afectan entre el 10 y 20 % de la población general, esta afección depende de características geográficas, poblacionales, nutricionales, raciales y ambientales. Se sabe que en Estados Unidos una de cada 10 personas cursan con alergias atópicas sintomáticas, y en la Ciudad de México cada día se incrementa el número de casos con padecimientos alérgicos, probablemente debido a la contaminación como se comentó en el capítulo I, ya que ésta propicia el contacto con los alergenos.[12, 19, 21, 51]

Las poblaciones más afectadas, son los niños y adolescentes, donde los síntomas alérgicos se presentan con mayor frecuencia e intensidad. De la consulta general pediátrica en México, se ha reportado que del 15 al 30% presentan problemas alérgicos. Por ello dicha población ha sido estudiada con mayor interés que la población adulta. Los últimos estudios hechos en México, Europa y Estados Unidos se han enfocado al estudio de valores de referencia de IgE total y al desarrollo de estas enfermedades en niños, en edades que van desde los recién nacidos hasta los 15 años.[1, 54]

Se ha observado que la cuantificación de IgE total en recién nacidos es de gran utilidad para predecir el posible desarrollo de alguna enfermedad atópica provocada por alimentos,[8, 40] mejor aún que la investigación por historia familiar, y así poder implantar una dieta preventiva con muy buenos resultados, ya que el 80.2 % del total de los niños con valores de IgE total elevados, sin tratamiento desarrollan algún tipo de enfermedad alérgica y el 42.32% de los niños con estos mismos valores, pero bajo dieta preventiva no desarrollan ningún tipo de alergia, desde el nacimiento hasta los 7 años durante los cuales fueron estudiados. Sin embargo, no sólo la población infantil presenta problemas de tipo alérgico sino que también la población adulta padece este tipo de enfermedades.[26, 34, 37, 38, 39, 59]

Los síntomas que se presentan dependen del órgano de choque, por ejemplo cuando afecta al aparato respiratorio (la mucosa nasal, los bronquiolos) y la mucosa del oído, puede presentarse rinitis, asma y otitis serosa. Cuando afecta a la piel se presenta urticaria, edema angioneurótico y dermatitis atópica. Los aparatos digestivo y respiratorio sensibilizados provocan vómito, dolor abdominal, diarrea, polaquiuria y disuria. En el

Sistema Nervioso Central la afección vascular puede producir dolor de cabeza, cambios en la personalidad y otras manifestaciones del mismo.[2]

Las enfermedades más comunes que se producen por la reacción alérgica son:

Rinitis alérgica o fiebre del heno
Asma
Dermatitis atópica

La rinitis alérgica es una enfermedad por hipersensibilidad de tipo I localizada en la mucosa nasal y en la conjuntiva, ocasionada por la reacción inmunológica dirigida a pólenes, esporas de hongos, polvo y caspa de animales que son los alergenos habituales de la atmósfera. Se considera que aproximadamente 20 millones de personas en EUA padecen esta enfermedad; sus síntomas más importantes son: rinorrea acuosa profusa, estornudos paroxísticos y obstrucción nasal, descarga acuosa ocular, infiltración conjuntival e infiltración de eosinófilos.

Los datos del laboratorio son:
- Eosinofilia abundante en la secreción nasal
- Eosinofilia leve en la sangre
- IgE moderadamente elevada o normal

Puede diagnosticarse por los antecedentes, los datos de exploración física y del laboratorio. Las pruebas de IgE específica informan del alergeno o alergenos a los que se ha sensibilizado el individuo.[42]

El asma es una manifestación alérgica localizada en los bronquios, en la cual la hiperirritabilidad de la mucosa bronquial amplifica los efectos broncoconstrictores de los mediadores como son histamina, leucotrienos y el factor quimiotáctico de eosinófilos (FQE) y en donde se presenta también eosinofilia. El asma es una enfermedad crónica que puede comenzar a cualquier edad; sus síntomas van desde jadeo y disnea leves hasta insuficiencia respiratoria que pone en peligro la vida. Hay dos tipos de asma: La intrínseca y la extrínseca.

El asma extrínseca o alérgica se presenta principalmente en la lactancia o niñez. El asma intrínseca o no alérgica se presenta por primera vez en el adulto después de alguna infección respiratoria aparente, no tiene

relación con las estaciones ni con ningún tipo de alergeno, el nivel de IgE en el suero es normal y no cede al administrarse tratamiento antialérgico.[28]

La dermatitis atópica cursa frecuentemente a la par que la alergia respiratoria, su curso sintomático no siempre va ligado con la exposición al alergeno y parece haber un defecto en las células T que provoca una respuesta exagerada. La IgE sérica está elevada y la inmunoterapia no es útil en esta enfermedad. Los síntomas característicos de esta enfermedad son prurito y dermatitis con piel muy reseca, con distribuciones típicas de acuerdo a la edad : liquenifacción flexural en los adultos y localización facial en lactantes. Tiene también como características dermografismo blanco y cataratas. Se sabe que el papel de la IgE constituye el mecanismo básico y el más importante. Esta enfermedad se presenta principalmte en la niñez y la adolescencia, presentándose muy esporádicamente en la edad adulta, desapareciendo espontaneamente e independientemente de la gravedad o del tratamiento.

La anafilaxia es una reacción aguda, con frecuencia mortal, que se desarrolla algunos minutos después del contacto con un alergeno al cual el huesped ya estaba sensibilizado: medicamentos, ponzoñas animales poco activas o incluso alimentos, aún en cantidades microscópicas. Es potencialmente mortal debido a que puede ocasionar obstrucción respiratoria o colapso vascular irreversible. Es mediada por anticuerpos IgE con liberación de histamina y leucotrienos. La reacción empieza segundos o minutos después de la exposición al alergeno.[18, 24]

La cuantificación de IgE total es de gran utilidad para:

- La diferenciación de las enfermedades respiratorias atópicas y no atópicas.
- Para la diferenciación de la dermatitis atópica y otros edemas.
- Para la demostración de factores alérgicos en las bronquitis crónicas obstructivas y rinitis perenes.
- Para descubrir una diatesis alérgica en niños.
- Para el diagnóstico de las reacciones alérgicas en niños con bronquitis obstructiva.
- Para facilitar el diagnóstico de una reacción alérgica de tipo inmediato en la aspergilosis alérgica y la neumoconiosis orgánica.
- Para la diferenciación de las reacciones atópicas y no atópicas en los efectos secundarios medicamentosos.
- Para el control terapéutico de la hiposensibilización.
- El control y seguimiento tras la eliminación del alergeno.[50]

A continuación se citan otras enfermedades en las cuales los valores séricos de IgE también se encuentran elevados y para cuyo diagnóstico la IgE total es un factor importante:

- Parasitosis por helmintos. Se sabe que la IgE actúa como respuesta del sistema inmune, en contra de los helmintos. Así, en algunas enfermedades helmínticas como ascaridiasis y equinococcosis (Tabla 4.) se encontraron valores muy elevados de IgE . Por ello cuando se diagnostica una enfermedad parasitaria y se encuentra un nivel de IgE sérico elevado, se puede determinar la eficacia de un tratamiento mediante la cuantificación del descenso de la concentración de IgE.[56]

Tabla 4. Enfermedades parasitarias y su relación con la concentración de IgE.

TIPO DE AGENTE INFECCIOSO	NOMBRE DE LA PARASITOSIS	NIVEL DE IgE SERICA
NEMATODO	ASCARIDIASIS	++
	TOXOCARIASIS	+
	FILARIASIS	+
	TRIQUINOSIS	+
	CAPILARIASIS	++
	ONCOCERCOSIS	+
	OXIURIASIS	NORMAL
TREMATODOS	FASIOLASIS HEPATICA	+++
	BILHARZIASIS	++
CESTODOS	EQUINOCOCCOSIS	+++
PROTOZOOS	NINGUNO LA AUMENTA	
ACAROS	ESCABIOSIS	++

- Otras enfermedades en las que la concentración de IgE se encuentra elevada:

La concentración de IgE se encuentra elevada en enfermedades como la de Hodgkin, el síndrome de Wiskott-Aldrich, el síndrome de Nezelof, SIDA y linfomas linfocíticos T de la piel y en la enfermedad aguda del injerto contra el huésped.[18]

- Síndrome de Hiper - IgE. Esta enfermedad se caracteriza por un fuerte aumento de la IgE sérica con la simultánea disminución de las demás inmunoglobulinas, así como tendencia a presentar infecciones y dermatitis. Se desconoce la etiología.[18, 69]

- Tumores.En algunos pacientes con tumores sólidos malignos se encuentra elevada la concentración de IgE.[18]

- Otras situaciones en las que se encuentra elevada la IgE. La IgE se encuentra elevada en quemaduras de segundo y tercer grado, y en personas que fuman un gran número e cigarrillos

En resumen la cuantificación de IgE total sérica se recomienda en los siguientes casos:

- Diagnóstico precoz del riesgo atópico en recién nacidos.
- Diagnóstico del síndrome de Hiper-IgE.
- Clasificación de la causa de eosinofilia.
- Diagnóstico, terapia y valoración del curso de las enfermedades atópicas.
- Diagnóstico y valoración terapéutica de algunas enfermedades parasitarias ocasionadas por helmintos.
- Aspergilosis broncopulmonar.
- Diagnóstico, control de la terapia y del curso del mieloma de IgE.

III.- GENERALIDADES

3.1 VALORES DE REFERENCIA DE DIFERENTES POBLACIONES

La concentración de IgE en el organismo depende de factores genéticos hereditarios, así como de la madurez del sistema inmunológico. Para estudiar y establecer valores de referencia debemos hacerlo clasificando o separando a las poblaciones por raza y por edad.[1, 7, 18, 41, 77]

Variaciones de la concentración de IgE según la edad.

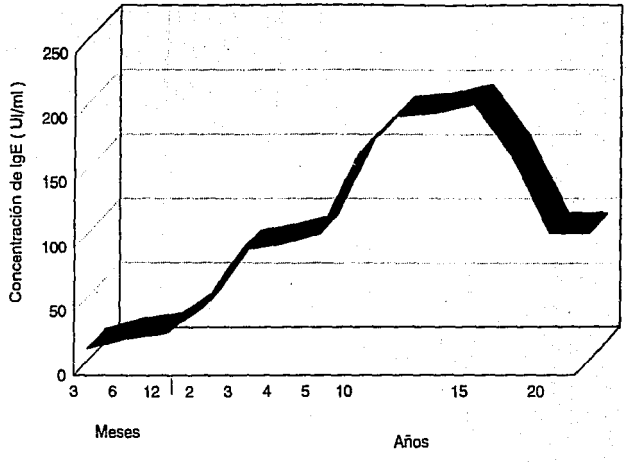
Al estudiarse las concentraciones de IgE en personas de diferentes edades,se ha observado que las concentraciones más bajas se encuentran en recién nacidos y a medida que el individuo va creciendo, esta concentración va aumentando lentamente, alcanzando los valores más altos entre los 10 y los 15 años de edad, y disminuyendo nuevamente entre los 16 y 20 años a partir de la cual permanece estable. Esto se muestra en la gráfica 1.[1, 2, 5, 7, 18, 21]

Para ejemplificar este fenómeno también podemos mencionar los límites superiores que utilizan los laboratorios Boehringer Mannheim para diferentes grupos de edad, los cuales pueden observarse en la tabla No. 5.

Tabla No. 5 LIMITE SUPERIOR DEL INTERVALO DE REFERENCIA.

EDAD POR GRUPO	VALORES DE REFERENCIA SUPERIORES (PERCENTIL 95% UI/ml)
RECIEN NACIDOS	1.5
LACTANTES DURANTE EL PRIMER AÑO	15
NIÑOS ENTRE 1-5 AÑOS	60
NIÑOS ENTRE 6-9 AÑOS	90
NIÑOS ENTRE 10-15 AÑOS	200
ADULTOS MAYORES DE 20 AÑOS	100

Tomado de actividades diagnósticas. 1988 B.M. Lakeside.[18]



Gráfica 1. Concentración de IgE según la edad en una población anglosajona (18)

3.2 VARIACIONES DE LA CONCENTRACION DE IgE SEGUN LA RAZA.

Ya que la concentración de IgE de los individuos está regida por caracteres genéticos, existen evidencias que los valores de referencia de esta inmunoglobulina dependen de la raza, se observó que individuos de la raza negra tienen concentraciones séricas de IgE más altas que la población sana de raza blanca (su distribución se puede observar en la Gráfica 2).[77]

Los valores de referencia de la población norteamericana de origen caucásico han resultado ser muy parecidos a la raza caucásica de países europeos, como puede apreciarse en la Tabla No. 6.[6, 64]

Tabla 6 . VALORES DE REFERENCIA DE DIFERENTES POBLACIONES ANGLOSAJONAS. [7]

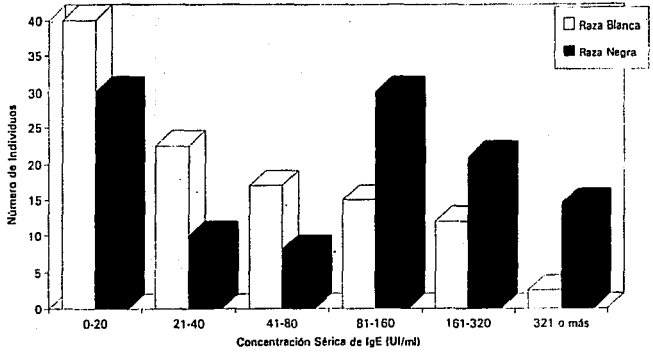
RAZA BLANCA NORTEAMERICANA	RAZA CAUCASICA (EUROPEA) NEW ZELAND
X : 46 UI/ml	X: 43 UI/ml
1SD : 150 UI/ml	1SD : 150 UI/ml

Por estas razones es necesario que en cada población se realice la determinación de sus propios valores de referencia.

En México se han hecho estudios sobre los valores de referencia de las poblaciones infantil y adolescente pero no se había realizado ningún estudio para determinar los valores de referencia de la población adulta. En el Laboratorio Médico del Chopo se decidió establecer los valores de referencia de nuestra población, y esta es la razón del presente trabajo.[1]

Para obtener los valores de referencia de la IgE sérica se debe realizar una investigación previa de la población que va a estudiarse, por las siguientes razones:

1) La frecuencia con la que se presentan las enfermedades alérgicas, por lo menos en EUA es del 10%. Debemos descartar a las personas que padecen de estas enfermedades.[2, 6, 64]



Gráfica 2. *Concentración de IgE de raza blanca y negra en los E.U.A.*

2) En México se padece de un alto porcentaje de enfermedades parasitarias. Y como se dijo antes, las helmintiasis pueden producir un aumento de la concentración sérica de IgE, por lo que debe descartarse esta probabilidad o factor de error.[56]

3) La tendencia o predisposición a desarrollar enfermedades alérgicas se ve influenciada genéticamente por lo que debemos descartar a los individuos que tengan antecedentes alérgicos o bien familiares con estos antecedentes.[64]

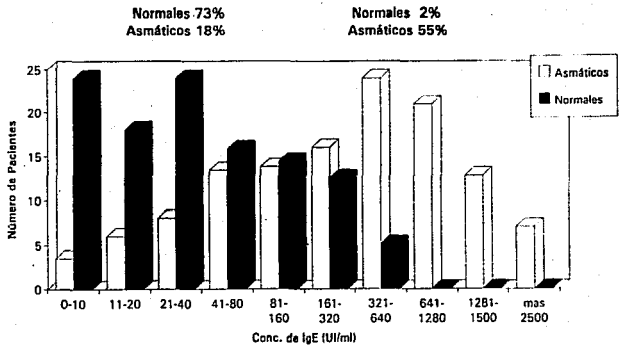
4) El cigarro es un factor que también eleva los niveles normales de IgE sérica por lo que también deben descartarse a las personas que tengan la costumbre de fumar.[18, 21]

Los cálculos estadísticos para fijar los límites superiores para los valores de referencia de IgE también son diferentes debido a que la concentración de IgE de poblaciones alérgicas que cursan con problemas asmáticos, y más aún los que cursan con enfermedades como rinitis y urticaria, se traslapan con los valores de personas sanas (Gráfica No.3).[77]

3.3 METODOS QUE EXISTEN PARA LA CUANTIFICACION DE IgE SERICA.

La IgE comenzó a cuantificarse por el método del radioinmunoanálisis, específicamente por el método IRMA (Análisis Inmunoradiométrico). El fundamento de esta prueba es el siguiente,un anticuerpo anti-IgE marcado con un isótopo (A1), se hace reaccionar con la muestra del paciente, un segundo anticuerpo anti-IgE (A2) pero con una afinidad antigénica diferente se hace reaccionar también con la muestra. Se agrega un tercer anticuerpo dirigido contra el anticuerpo A2 que provoca una precipitación de los complejos A1-IgE-A2-antiA2; se decanta el tubo de reacción para eliminar los anticuerpos no unidos y se lee la radioactividad del precipitado en un contador gamma. Mediante una curva de calibración se conoce la concentración de la muestra.[7]

Este método tiene como ventaja que es muy sensible sin embargo, casi se ha sustituído por los EIA pues presenta como desventaja que despúes de 10,000 unidades de concentración de IgE se presenta un efecto de "prozona" y se obtienen resultados falsos negativos.[62] Para evitar este efecto, las casas comerciales que aún lo promueven recomiendan que se haga a todas las muestras una dilución 1:10. Las desventajas generales del método, además de ésta tan importante son:



Gráfica 3. *Concentración de IgE de población normal y asmática*

Se necesitan permisos especiales para el manejo de la radiactividad.
Se requiere equipo especial de seguridad.
Dado las circunstancias anteriores se ha optado por el método de EIA para la cuantificación de IgE.

El EIA o análisis inmuno enzimático es tan sensible como el IRMA, no presenta efectos de prozona como este último, no se requieren permisos ni equipo de seguridad especiales para que se realice. La desventaja de este método es que los reactivos tienen un costo más elevado.

El EIA se fundamenta en la técnica del "emparedado" que consiste en la reacción de la IgE presente en el suero con dos anticuerpos monoclonales dirigidos en contra de la misma molécula. Los anticuerpos Anti-IgE que se hallan fijados a la pared interior de tubos de plástico, unen en el primer paso de la reacción, a la IgE procedente de la muestra. Tras el lavado del tubo se añade un segundo anticuerpo Anti-IgE marcado con una enzima, que reacciona con la IgE ya ligada. Después del lavado se mide la actividad enzimática ligada por la IgE haciéndola reaccionar con el sustrato correspondiente más un cromógeno (este depende de cada casa comercial o técnica disponible) para que se lleve a cabo una reacción colorimétrica. Por lo tanto la intensidad de color que se obtenga será proporcional a la concentración de IgE sérica.[18]

Para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas además se utilizan pruebas cutáneas. Estas pruebas consisten en inyectar en la piel del paciente diferentes alergenos, en concentraciones mínimas y esperar a que ocurra la reacción alérgica. De esta manera, en el caso que se obtenga una pápula enrojecida, la reacción se considera positiva para el alergeno inyectado. Previo a esto, se debe hacer una prueba en el paciente para comprobar que no presenta dermografismo y puedan presentarse reacciones falsas positivas.

Existen en la actualidad tres métodos para llevar a cabo estas pruebas:

1.- Escarificación. Método en el cual se hacen pequeñas escarificaciones sin sangrar en la piel del paciente, en donde se deposita el antígeno. En caso de que la reacción sea positiva se produce un edema después de quince a veinte minutos. El disolvente que se utiliza para estas pruebas es glicerina al 50% por no ser alergénico.

2.- Prick. Este es un método comercial estandarizado, que inyecta en forma subcutánea el alergeno, pues lo contienen en la punta de unas lancetas. En caso de un resultado positivo se espera observar una pápula cutánea, con edema.

3.- Intradérmico. En este método se inyecta el antígeno en la dermis del paciente. Con esta prueba hay mayor probabilidad que se presente shock anafiláctico.

Las ventajas que presentan éstas pruebas son:

a) Tienen menor costo para el paciente.
b) El resultado se obtiene de forma inmediata para el paciente.

En general las desventajas de estos métodos son las siguientes:

1.- No se puede realizar en personas con dermografismo o muy sensibles.

2.- El resultado dependerá de la inoculación:

Si es muy superficial puede dar falsos negativos o bien no apreciarse bien la reacción. Si es muy profunda los resultados pueden ser alarmantes. Por otro lado si no se controla la cantidad de inóculo y/o la concentración de antígeno también se pueden presentar resultados equivocados.

3.- Necesita utilizarse un diluyente adecuado, que se absorba en la piel, pero que no difunda rápidamente.

4.- Se corre el riesgo de provocar un shock anafiláctico.

En el caso de personas con dermografismo se puede hacer una transferencia pasiva o prueba PK (Prausnitz y Küstner), la cual consiste en lo siguiente: se inyecta suero del paciente a una persona sana se dejan transcurrir 120 minutos y entonces se le inyecta el alergeno. Si sólo se presenta eritema y no edema deberá valorarse contra los controles positivo y negativo para descartar o afirmar la presencia de alergia. Esta prueba se realiza a los niños y sus padres suelen ser los receptores, aún así hay que tomar en cuenta el peligro de la transmisión del virus VIH.

Las ventajas que presenta la cuantificación de IgE total *in vitro* con respecto a estas técnicas cutáneas son:

1.- No representan ningún peligro para el paciente

2.- Las molestias son mínimas para el paciente comparada con las causadas por las reacciones subcutáneas.

Las desventajas son:

1.- Durante el cuadro agudo en que se sospecha de una alergia la cuantificación de IgE puede dar resultados falsos negativos ya que en este momento la concentración de IgE en el suero es sumamente baja.

2.- Los valores de referencia en población adulta cruzan con aproximadamente el 20% de la población afectada.

3.- Es caro y el tiempo de proceso es más largo, ya que actualmente los laboratorios que realizan estas pruebas entregan sus resultados después de 2 y 4 días.

IV.- OBJETIVO DEL TRABAJO.

Establecer los valores de referencia de la IgE sérica en población adulta de la zona metropolitana.

Debido a que en México no existen estudios que establezcan valores de referencia de IgE sérica presente en la población adulta, se decidió que era necesario determinar este parámetro, debido a que cada vez son más las personas mayores de 20 años los que presentan problemas alérgicos. El contar con este parámetro nos permitirá comparar nuestra población respecto a otras, así como delimitar los valores que se pueden asociar con la salud y la enfermedad, y diferenciar así a individuos sanos, susceptibles a desarrollar un cuadro clínico y aquellos que presentan la enfermedad.

V.- MATERIAL Y METODOS.

Se analizó una población de 433 personas adultas clasificadas en tres grupos de la siguiente manera:

GRUPO I.

Se analizaron los sueros de 200 personas clínicamente sanas que asistieron al laboratorio a practicarse estudios prenupciales y cuyas edades fluctuaban entre los 20 y los 40 años.

GRUPO II.

Se analizaron los sueros de 190 personas con las mismas características mencionadas anteriormente pero a las cuales se les aplicó un cuestionario para seleccionar a la población que se tomaría para determinar los valores de referencia y que incluía a personas con las siguientes características:

- No padecer enfermedades alérgicas
- No estar bajo tratamiento inmunosupresor
- No provenir de familias con enfermedades atópicas
- No padecer parasitosis por helmintos o no haberlas padecido por lo menos los 6 meses anteriores al estudio
- No fumadores

GRUPO III

Se analizaron sueros de 43 personas que laboran en la institución, las cuales provienen de diferentes puntos de la Ciudad de México y zonas conurbadas. A estas personas se les aplicó el mismo cuestionario que al grupo II y además se les realizó un examen coproparasitoscópico, para seleccionar a aquellas personas que no padecían enfermedades o síntomas alérgicos (ni ellos ni sus familiares), que no fueran fumadores y que no padecieran ninguna enfermedad parasitaria ocasionada por helmintos.

FUNDAMENTO DE LA DETERMINACION DE IgE.

El método que se utilizó para cuantificar la IgE total, fue el método inmunoenzimático (EIA) de la casa comercial Lakeside, S.A. de C.V. (cat No. 886882) éste se fundamenta en la técnica del "emparedado", que se explicó anteriormente.

La linearidad del método nos permite cuantificar desde 0 hasta 500 UI/ml, por lo que cuando fue necesario se hicieron diluciones para calcular la concentración de las muestras. La especificidad de la prueba es de un 99.99%. Intervalo de seguridad: 50 000 UI/ml por lo que no se observa efecto de prozona. No se ha observado interferencia alguna debido a sueros lipémicos, ictéricos o hemolizados. Los factores reumatoides tampoco influyen en esta prueba.

ESQUEMA DE LA PRUEBA UTILIZADA.

1a. Inmunorreacción.

Tubo Anti-IgE

+

IgE en plasma o suero

2a. Inmunorreacción.

+

Anti-IgE marcado con enzima

Reacción reveladora.

+

Reacción de Color

Sustrato más cromógeno

(H_2O_2 + ABTS®)

La intensidad de color que se obtenga es proporcional a la concentración de IgE sérica.

VI.- RESULTADOS

GRUPO I

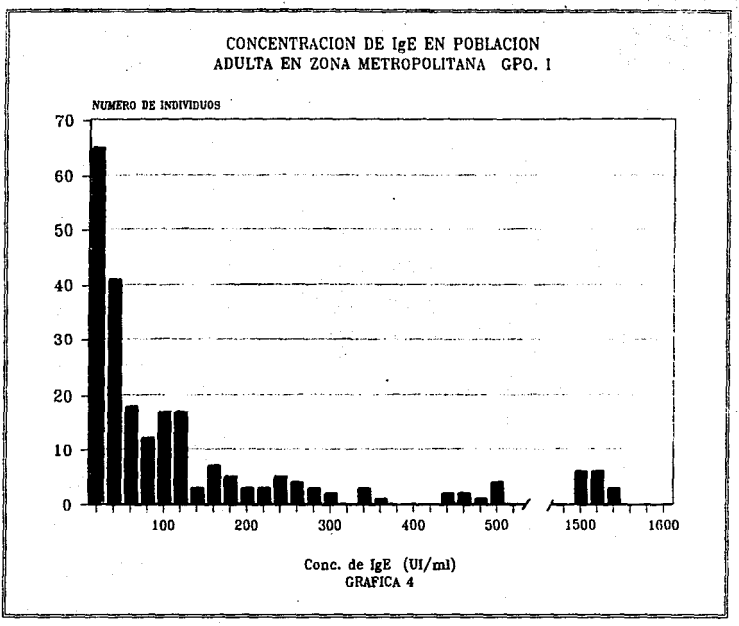
Al graficar los resultados obtenidos en el grupo I (gráfica 4)puede observarse que el valor más bajo fue de 3 UI/ml y el más alto de 1550 UI/ml. Los valores obtenidos entre 1500 y 1560 UI/ml fueron descartados para el análisis estadístico siguiendo el criterio para valores de referencia, dado que no existe continuidad en la curva y estos datos pueden deberse a situaciones especiales que nos permitan descartarlos, como puede ser el tener alguna infección por helmintos, ser fumadores de grandes cantidades de cigarrillos o bien tener tendencias genéticas para desarrollar alguna alergia. Se puede observar en la gráfica 4 que el mayor porcentaje de la población tiene valores entre 3 y 20 UI/ml y como segundo lugar en frecuencia obtuvimos valores que van de 20 a 40 UI/ml, representando estos bloques al 53% de la población. El 30.5% presenta valores entre 41 y 300 UI/ml, el 6.5% valores entre 300 y 520 UI/ml y el 10% restante valores por arriba de las 1500 UI/ml. En esta población la mediana es de 42.5 UI/ml, y la media de 86.10 UI/ml.

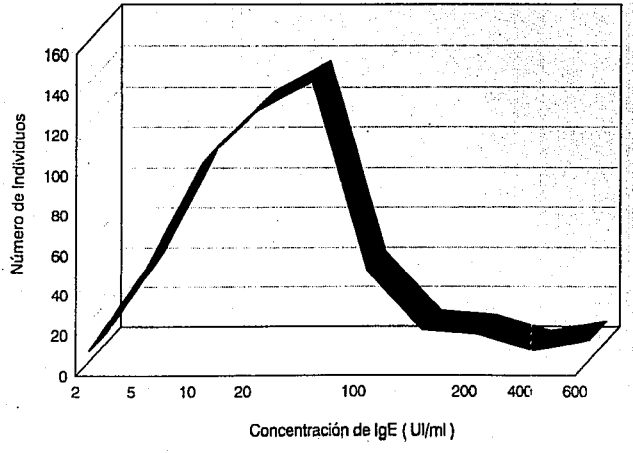
Los valores de referencia que se obtienen al 95% de seguridad (dos desviaciones estandar) son los siguientes:

Valor mínimo = 5 UI/ml
Valor máximo = 315 UI/ml

El valor máximo es muy alto en comparación con los valores de referencia basados en población anglosajona que son alrededor de 100 UI/ml. Sin embargo estos valores también se mezclan con los de personas que presentan alguna enfermedad alérgica. Por ello se calcularon los valores de referencia al 68% de seguridad obteniendose lo siguiente:

Valor mínimo = 10.23 UI/ml
Valor máximo = 213.75 UI/ml


CONCENTRACION DE IgE EN POBLACION
ADULTA EN ZONA METROPOLITANA GPO. I
NUMERO DE INDIVIDUOS
70
60
50
40
30
20
10
0
100
200
300
400
500
1500
1600
Conc. de IgE (UI/ml)
GRAFICA 4



Gráfica 5. Distribución Logarítmica grupo I

GRUPO II

Debido a que los resultados anteriores no son útiles para establecer la diferencia entre salud y enfermedad, que es el objetivo de este trabajo se realizó una segunda prueba, esta vez escogiendo a la población mediante un cuestionario, como se mencionó anteriormente. Los resultados pueden observarse en la gráfica 6 . En ésta podemos observar que nuevamente el mayor porcentaje de la población presenta valores entre 0-40 UI/ml (47.36 % de la población), un 27% valores entre 60-80 UI/ml, pero a diferencia del grupo anterior no obtuvimos valores por arriba de los 520 UI/ml, lo que representa un mayor control . El 4.7% de la población mostró valores entre las 300 -520 UI/ml, porcentaje también menor que en la anterior.

La media obtenida en esta curva fue de 73.88 UI/ml con una mediana de 35 UI/ml. Los valores de referencia al 95% de confiabilidad (dos desviaciones estandar) son los siguientes:

Valor mínimo = 6 UI/ ml
Valor máximo = 275 UI/ml

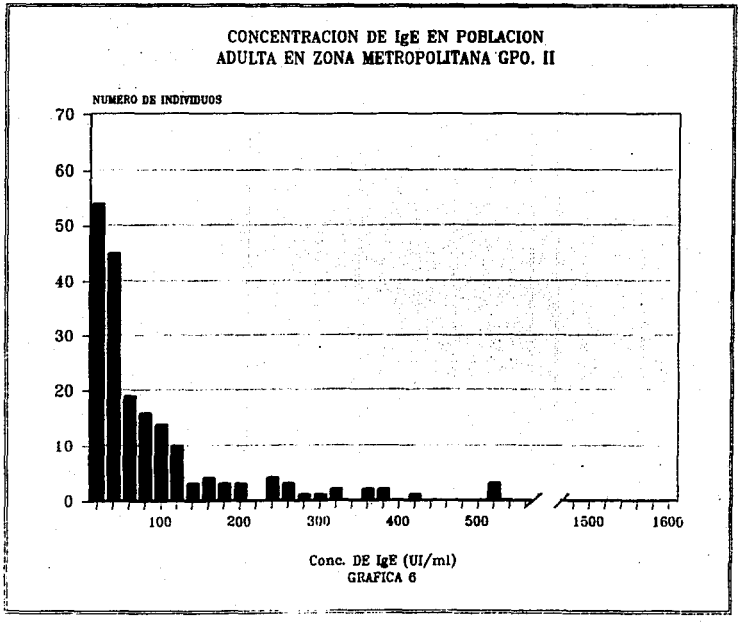
Los valores de referencia de esta misma población pero al 68 % de confiabilidad son de:

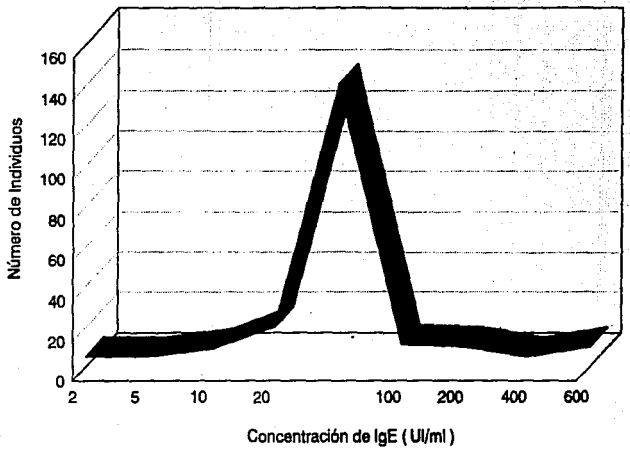
Valor mínimo = 13 UI/ml
Valor máximo = 118 UI/ml

Como se puede apreciar estos valores son menores que los obtenidos en la población estudiada sin cuestionario. Cabe mencionar que estadísticamente la curva de población adulta en general es significativamente diferente a la curva de la población adulta elegida por cuestionario ($p < 0.05$) .

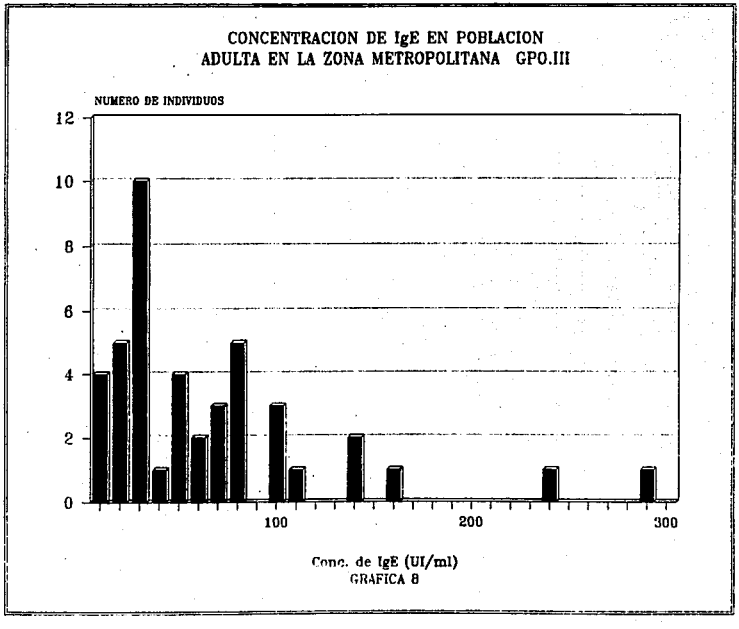
GRUPO III.

Con el fin de validar los resultados obtenidos en la población del grupo II, se realizó el estudio de una tercera población elegida mediante cuestionario pero a la cual se le realizó un examen coproparasitoscópico para descartar la posibilidad de que se padezca una infección por helmintos de la cual no se habían percatado, obteniéndose los resultados que se aprecian en la gráfica 8.


CONCENTRACION DE IgE EN POBLACION
ADULTA EN ZONA METROPOLITANA GPO. II
NUMERO DE INDIVIDUOS
70
60
50
40
30
20
10
0
100
200
300
400
500
1500
1600
Conc. DE IgE (UI/ml)
GRAFICA 6



Gráfica 7. Distribución Logarítmica grupo II


CONCENTRACION DE IgE EN POBLACION
ADULTA EN LA ZONA METROPOLITANA GPO.III
NUMERO DE INDIVIDUOS
12
10
8
6
4
2
0
100
200
300
Conc. de IgE (UI/ml)
GRAFICA 8

Nuevamente se observa que el mayor porcentaje de la población presenta valores entre 0-40 UI/ml (48.8%), sólo que en ésta el valor máximo es de 290 UI/ml. Aunque la población es muy pequeña comparada con las de los grupos I y II, y por ello no se puede comparar estadísticamente, a simple vista podemos observar que los valores mayores de 300 UI/ml en los 2 primeros grupos pueden deberse a parasitosis por helmintos ignoradas por las personas. La media obtenida en esta población es de 42.22 y los valores de referencia al 95% de seguridad son los siguientes:

Valor mínimo = 7.83 UI/ml
Valor máximo = 227.7 UI/ml

Los valores de referencia al 68% de confiabilidad son los siguientes:

Valor mínimo = 17.19 UI/ml
Valor máximo = 96.81 UI/ml

Como se observa estos valores son muy cercanos a los obtenidos en el grupo II, de esta manera podemos considerarlos válidos.

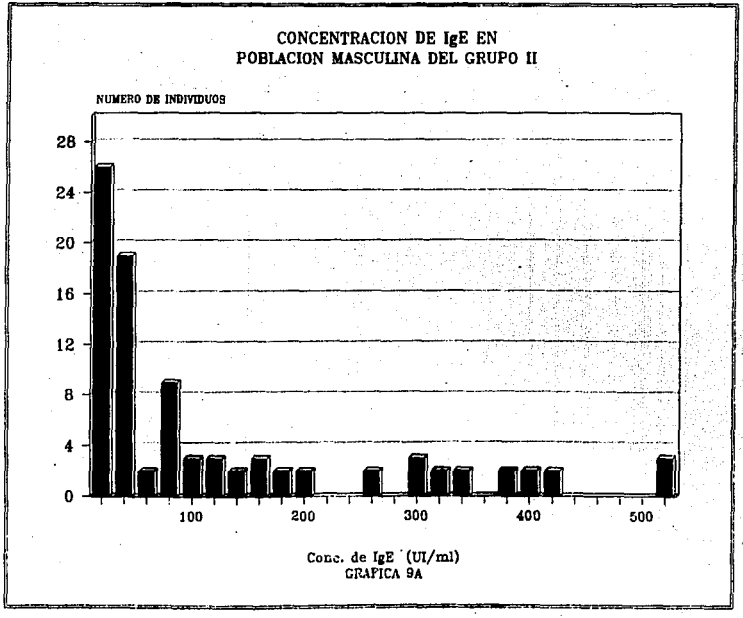
POBLACION MASCULINA DEL GRUPO II.

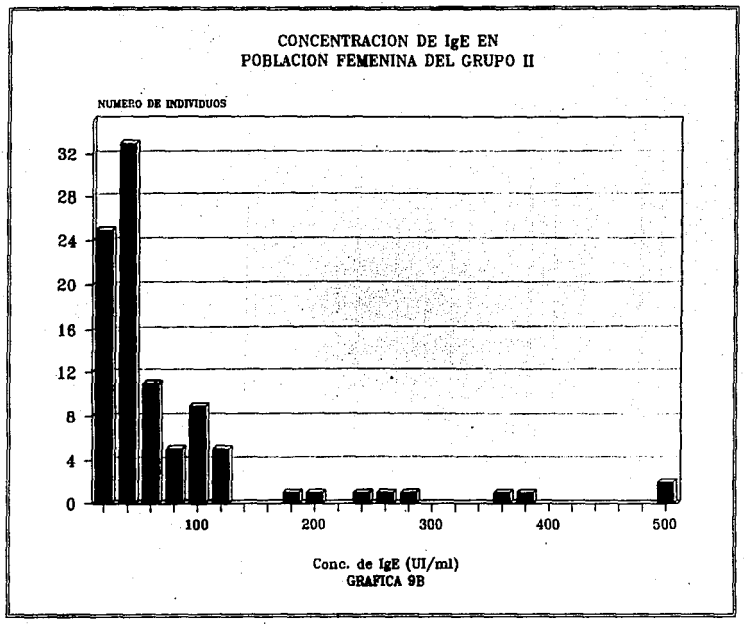
Los resultados obtenidos en esta población pueden observarse en la gráfica 9 A. El valor más alto fue de 520 UI/ml. Con una media de 72 UI/ml y una mediana de 38 UI/ml. El mayor porcentaje de la población presenta valores entre las 30 UI/ml y las 60 UI/ml.

POBLACION FEMENINA DEL GRUPO II.

Los resultados obtenidos en la población femenina pueden observarse en la grafica 9 B. El valor más alto fue 518 UI/ml con una media de 69 UI/ml. y una mediana de 42 UI/ml.

El mayor porcentaje de la población presentó valores entre las 3 UI/ml y las 60 UI/ml.


CONCENTRACION DE IgE EN
POBLACION MASCULINA DEL GRUPO II
NUMERO DE INDIVIDUOS
28
24
20
16
12
8
4
0
100
200
300
400
500
Conc. de IgE (UI/ml)
GRAFICA 9A


CONCENTRACION DE IgE EN
POBLACION FEMENINA DEL GRUPO II
NUMERO DE INDIVIDUOS
32
28
24
20
16
12
8
4
0
100
200
300
400
500
Conc. de IgE (UI/ml)
GRAFICA 9B

POBLACION DE FUMADORES.

En base al cuestionario aplicado al grupo II se tomaron 40 personas que tienen el hábito de fumar, a las cuales se les determinó la concentración sérica de IgE. Estas personas no provenían de familias atópicas ni padecían enfermedades helmínticas, para descartar la posibilidad de que los resultados obtenidos se pudieran deber a situaciones ajenas al hábito de fumar. Los resultados obtenidos en esta población pueden observarse en la gráfica 10, donde se observa que el 30% de la población presentan valores entre 3 UI/ml y 100 UI/ml, el 35% valores entre 100 y 400 UI/ml, el 20% valores entre 400 y 800 UI/ml y el 15% restante valores entre 1000 y 1540 UI/ml. La media es de 30 UI/ml. y la mediana 240 UI/ml.

POBLACION DE PERSONAS PARASITADAS CON HELMINTOS.

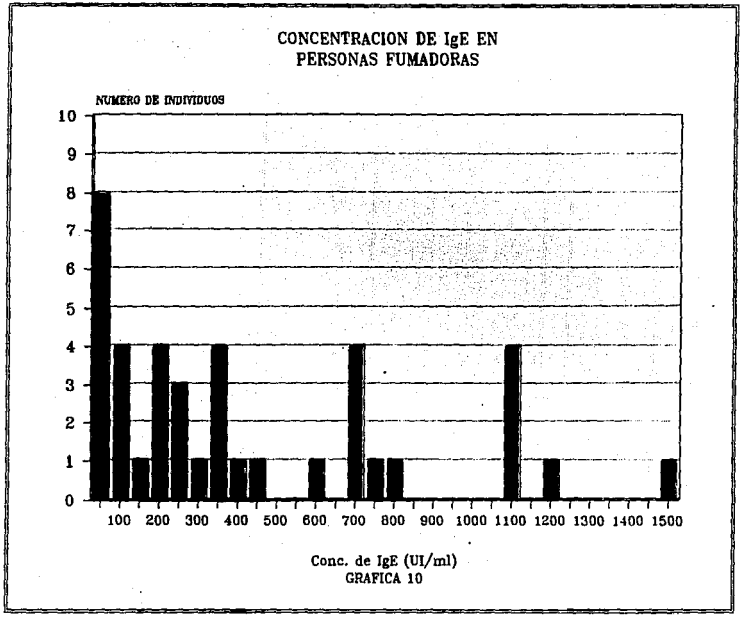
Del análisis que se hizo para elegir al grupo III se eligieron a 6 personas que padecían alguna parasitosis ocasionada por helmintos y con las mismas condiciones del grupo anterior. A estas personas se les cuantificó la IgE sérica obteniéndose los resultados que se presentan en la gráfica 11. Como puede observarse en dicha gráfica el valor más bajo fue de 200 UI/ml y el valor máximo fue de 1150 UI/ml, para descartar la posibilidad de que los resultados que se obtuvieron fueran provocados por alguna causa ajena a la parasitosis se escogieron personas que no provinieran de familias con tendencia alérgica ni que fueran fumadores, así como que tampoco padecieran o hubiesen padecido alguna enfermedad atópica.

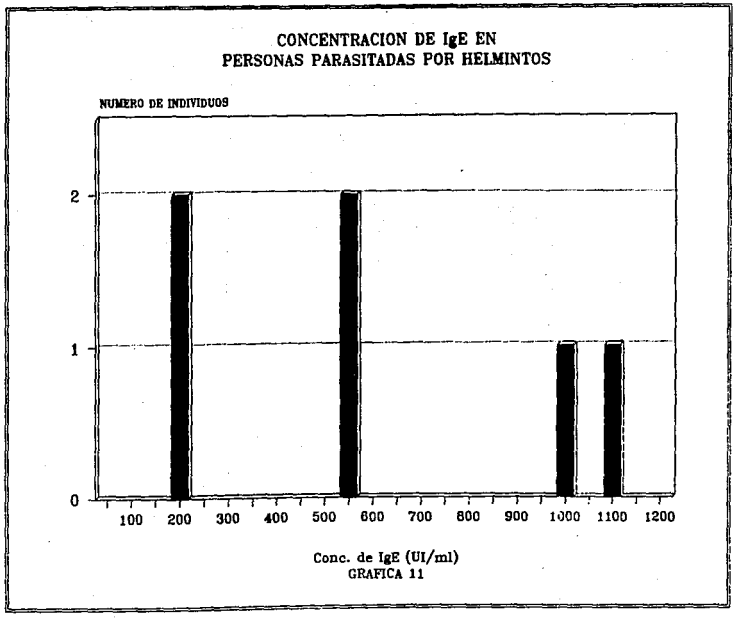
CLASIFICACION POR GRUPOS DE EDADES.

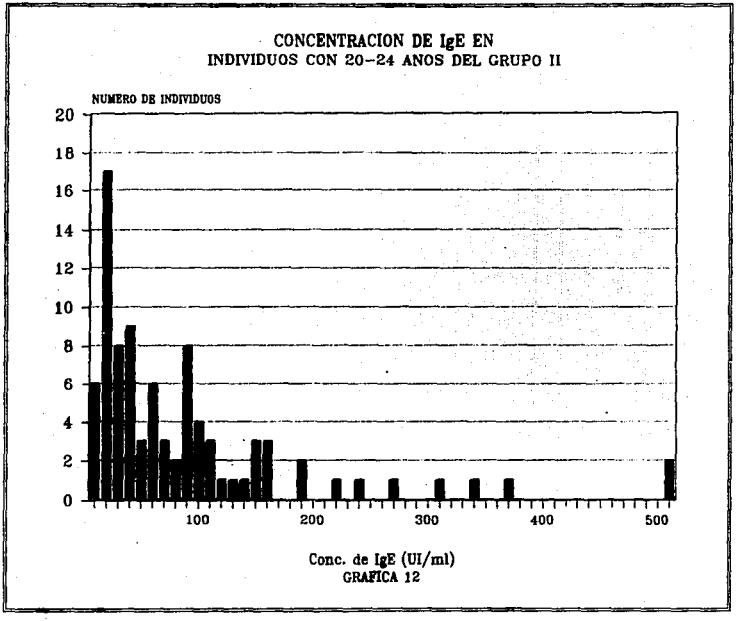
Los grupos II y III se dividieron y reclasificaron por edades con el objeto de ver cual es la concentración de IgE en cada etapa. Los resultados se observan en las gráficas 12 a la 19.

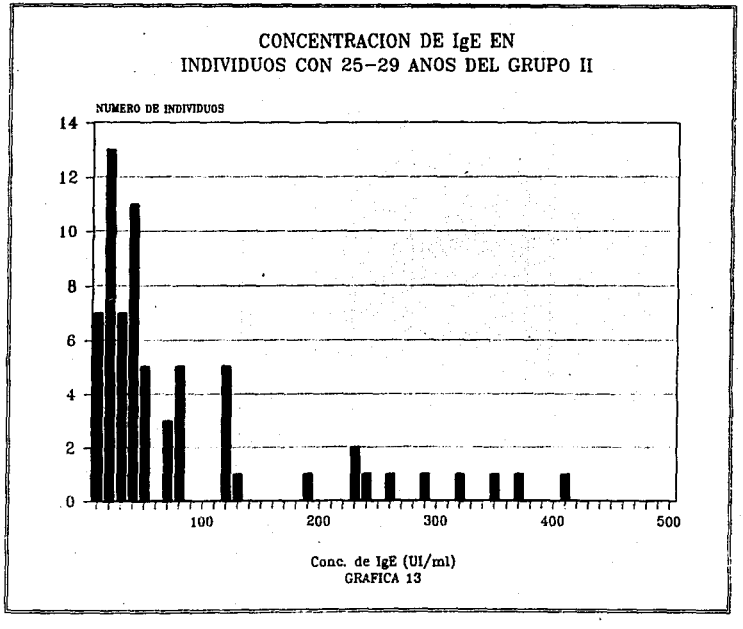
Los resultados obtenidos en las poblaciones de 20 a 24 años y 25 a 29 años del grupo 2 se encuentran entre 10 UI/ml y 400 UI/ml. En el grupo de 30 a 34 años el valor máximo obtenido es menor de 200 UI/ml y en el grupo de 35 a 40 años los valores no rebasan las 100 UI/ml.

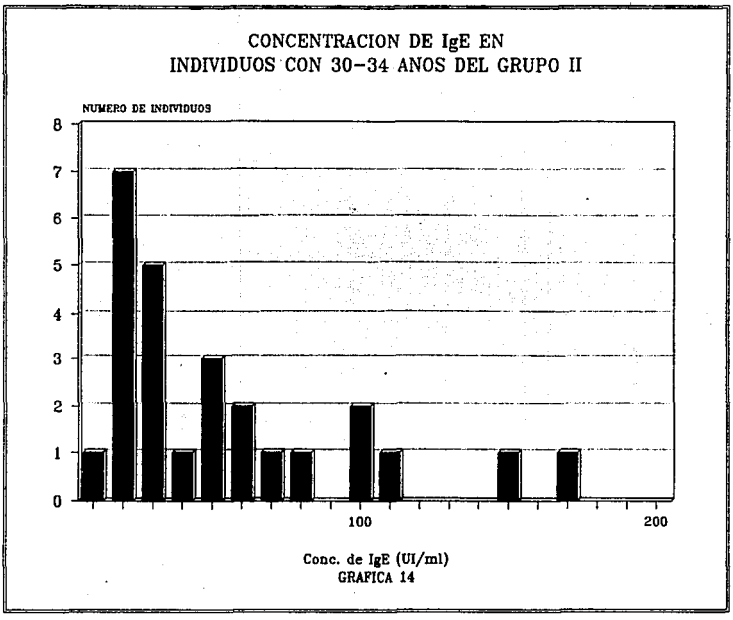
Por otra parte los resultados del grupo III en general presentan concentración de IgE menores que el grupo II pero por edades se comporta de forma similar, ya que en el grupo de 20 a 24 años el valor máximo está muy

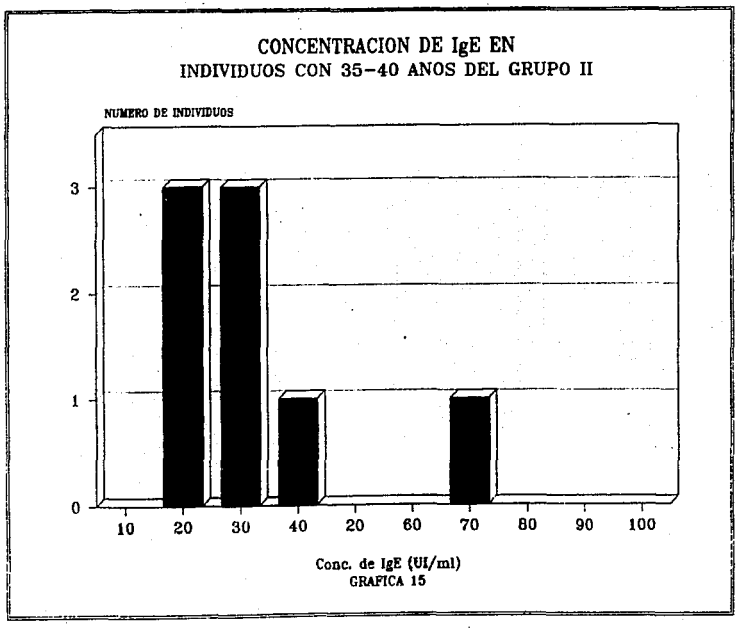

CONCENTRACION DE IgE EN
PERSONAS FUMADORAS
NUMERO DE INDIVIDUOS
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
100 200 300 400 500 600 700 800 900 1000 1100 1200 1300 1400 1500
Conc. de IgE (UI/ml)
GRAFICA 10


CONCENTRACION DE IgE EN
PERSONAS PARASITADAS POR HELMINTOS
NUMERO DE INDIVIDUOS
2
1
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
Conc. de IgE (UI/ml)
GRAFICA 11

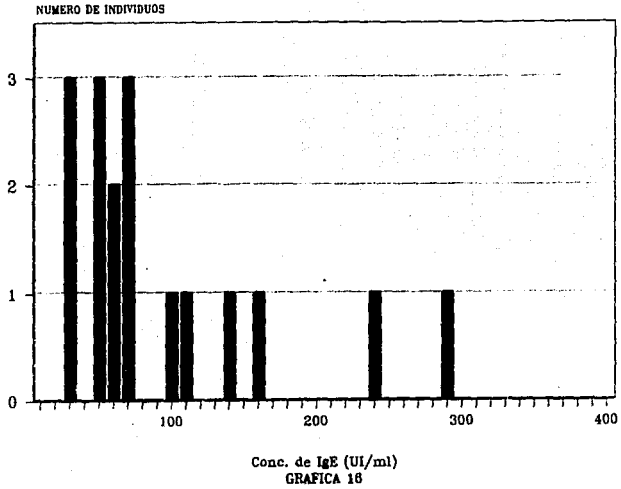

CONCENTRACION DE IgE EN
INDIVIDUOS CON 20-24 ANOS DEL GRUPO II
NUMERO DE INDIVIDUOS
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
100
200
300
400
500
Conc. de IgE (UI/ml)
GRAFICA 12


CONCENTRACION DE IgE EN
INDIVIDUOS CON 25-29 ANOS DEL GRUPO II
NUMERO DE INDIVIDUOS
14
12
10
8
6
4
2
0
100
200
300
400
500
Conc. de IgE (UI/ml)
GRAFICA 13

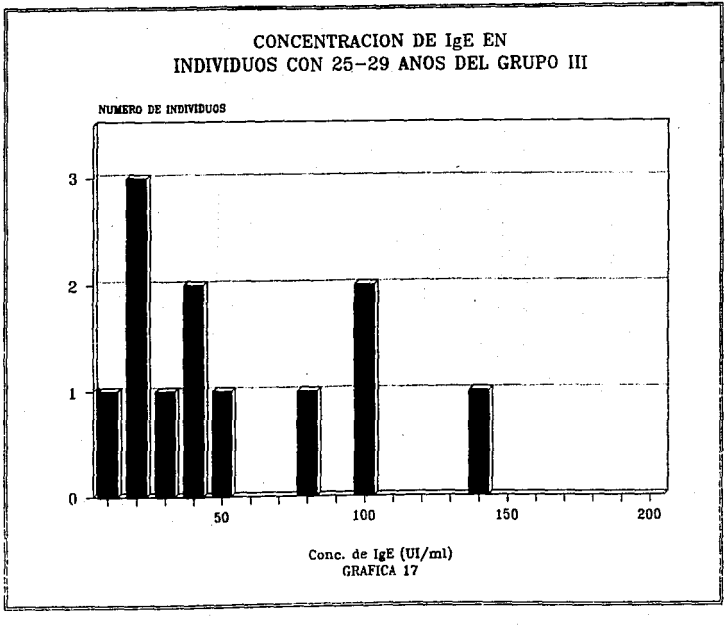

CONCENTRACION DE IgE EN
INDIVIDUOS CON 30-34 ANOS DEL GRUPO II
NUMERO DE INDIVIDUOS
8
7
6
5
4
3
2
1
0
100
200
Conc. de IgE (UI/ml)
GRAFICA 14

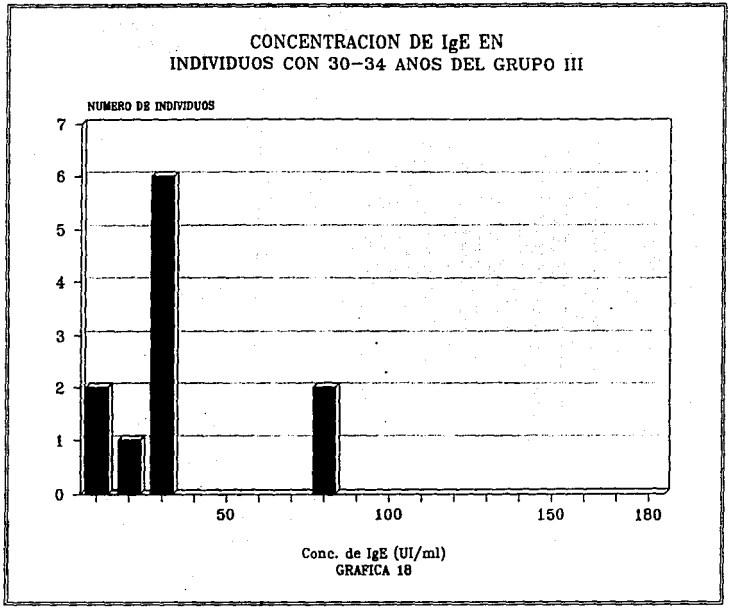

CONCENTRACION DE IgE EN
INDIVIDUOS CON 35-40 ANOS DEL GRUPO II
NUMERO DE INDIVIDUOS
3
2
1
0
10
20
30
40
20
60
70
80
90
100
Conc. de IgE (UI/ml)
GRAFICA 15

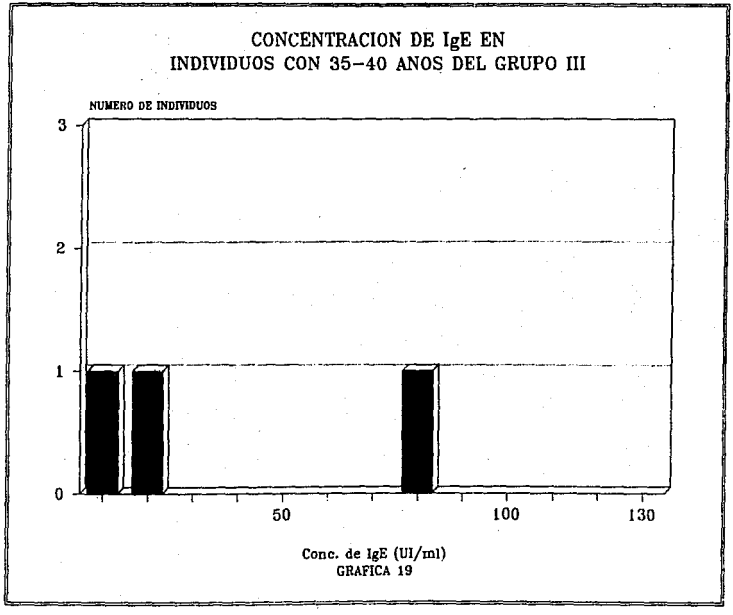
CONCENTRACION DE IgE EN
INDIVIDUOS CON 20-24 ANOS DEL GRUPO III



GRAFICA 16


CONCENTRACION DE IgE EN
INDIVIDUOS CON 25-29 ANOS DEL GRUPO III
NUMERO DE INDIVIDUOS
3
2
1
0
50
100
150
200
Conc. de IgE (UI/ml)
GRAFICA 17


CONCENTRACION DE IgE EN
INDIVIDUOS CON 30-34 ANOS DEL GRUPO III
NUMERO DE INDIVIDUOS
7
6
5
4
3
2
1
0
50
100
150
180
Conc. de IgE (UI/ml)
GRAFICA 18


CONCENTRACION DE IgE EN
INDIVIDUOS CON 35-40 ANOS DEL GRUPO III
NUMERO DE INDIVIDUOS
3
2
1
0
50
100
130
Conc. de IgE (UI/ml)
GRAFICA 19

cerca de las 300 UI/ml y en el grupo de 25 a 29 años el valor máximo es mayor de 100 UI/ml finalmente en los grupos de 30 a 34 años y 35 a 40 años los valores de IgE no rebasan las 100 UI/ml.

VII.- DISCUSION

La IgE es una inmunoglobulina cuya concentración sérica depende de muchos factores, como se mencionó al principio de este trabajo y al comparar los resultados obtenidos en los diferentes grupos estudiados esto se puede comprobar.

Para poder comparar estadísticamente a los grupos I y II se realizó una conversión logarítmica de los resultados obtenidos la cual se observa en las gráficas 6 y 8 respectivamente. Estadísticamente sí hay diferencia entre ambas poblaciones ($p < 0.05$). El grupo tres no se puede comparar estadísticamente con los grupos anteriores pero se puede observar que este último se trata de una población más controlada y al comparar los valores de referencia obtenidos en las 3 poblaciones se nota una marcada diferencia, así como también a simple vista se observa que el valor más alto obtenido en el grupo III es de 280 UI/ml a diferencia de los grupos I y II (1500 y 520 UI/ml respectivamente).

Para la selección de la muestra para establecer los valores de referencia se tomarón en cuenta los siguientes parámetros: El grupo I no da valores de referencia útiles pues los valores obtenidos cruzan en más del 50% con las concentraciones de IgE que se obtienen en poblaciones de personas alérgicas y que cursan clínicamente con alguna enfermedad de este tipo.[7] El grupo III aunque es el más controlado y por lo tanto el que más refleja el comportamiento de una población sana, tampoco es de utilidad para establecer los valores de referencia debido a que el número de individuos estudiados no es representativo de toda la población. Por ello el grupo II, es en este caso, el más adecuado para establecer los valores de referencia y se eligió para tal fín, ya que se controlan los factores que alteran la concentración de IgE mediante un cuestionario y a la vez se tiene un número de personas representativo de la población general (190 personas). Sin embargo cabe mencionar que al establecer valores de referencia con esta población en un rango del 95% de confiabilidad (2 desviaciones estandar), más del 30% de la población alérgica continúa dentro de valores normales obteniéndose falsos negativos. Se procedió entonces a determinar los valores de referencia a una desviación estandar (68% de confiabilidad), para hacer posible el discernir entre el estado de salud y enfermedad, aún en este rango el 20% de la población asmática puede ofrecer resultados falsos negativos y el 30 % de la población sana falsos positivos.[77]

Al comparar las poblaciones femenina y masculina del Grupo II no se encontró diferencia significativa entre ambas ($p > 0.05$) (el grupo de varones es de 88 individuos y el de damas es de 102), lo que puede ser indicativo de que el sexo no influye en la concentración sérica de IgE. Sin embargo al observar la población de fumadores podemos ver que la concentración de IgE se encuentra en general más elevada que los resultados

obtenidos en población de no fumadores, lo que sugiere que el cigarrillo es un factor que afecta la concentración sérica de la misma. Esto quizá se deba al estímulo que provoca el constante contacto con el humo del cigarrillo y que origina cambios en la mucosa de las vías respiratorias. Aunque se ignora el mecanismo exacto mediante el cual ocurre esto. La población estudiada es muy pequeña para afirmar ésto, sin embargo en otras poblaciones se ha observado el mismo fenómeno.[18]

Los resultados obtenidos en personas parasitadas con helmintos son más elevadas en comparación con la población sana, lo que también es indicativo de que los helmintos provocan el aumento de IgE sérica. Esto como ya se explicó, se debe a que la IgE producida es un mecanismo protector que actúa sobre estos parásitos.

Al clasificar los grupos II y III en subgrupos de edades se puede observar que los valores de IgE más altos se encuentran en la población de 20 a 30 años, después de los cuales se presentan valores mucho menores (hasta 200 UI/ml de diferencia) que los grupos anteriores. Esto es un dato importante, aunque la muestra por grupos es pequeña, se sugiere que la IgE depende de la edad del individuo y que tiende a disminuir después de los 30 años. Sería interesante realizar un estudio más completo al respecto para observar como se comporta la IgE en estas poblaciones. Al comparar estos resultados con los de otras poblaciones se observa que en la población anglosajona la cual reporta que después de los 20 años la IgE disminuye y se estabiliza, se muestra que en nuestra población hay una disminución importante en la concentración de IgE sérica a los 30 años y otra más a los 40.[18]

Si se comparan los resultados obtenidos con los que reporta la literatura en poblaciones adultas de las razas blanca y negra, los valores obtenidos en el presente trabajo caen dentro de un intervalo medio, probablemente debido al mestizaje que existe en la población mexicana.

VIII.- CONCLUSIONES

1.- Para realizar un estudio de valores de referencia en una población es necesario elegir a la población a estudiar mediante un cuestionario que nos permita descartar a aquellas personas que puedan presentar valores de IgE muy elevados por situaciones diversas y que crucen con la población enferma o con predisposición atópica. Los valores que se obtienen entre la población general y la elegida mediante este método presenta diferencias significativas.

2.- Los valores de referencia del 95% no son útiles ya que reportan concentraciones muy altas de IgE en las cuales se obtendría un porcentaje mayor al 30% de falsos negativos.

3.- Los valores de referencia de IgE deben realizarse con una desviación estándar (68%) para poder discernir más claramente entre salud y enfermedad.

4.- En base a lo anterior podemos establecer por los resultados obtenidos, que los valores de referencia de nuestra población son los siguientes:

Límite inferior al 68% de seguridad: 13 UI/ml
Límite superior al 68% de seguridad: 118 UI/ml

5.- Los valores encontrados en personas entre los 20 y 30 años de edad son de 200 a 300 UI/ml sin que esto indique predisposición o enfermedad alérgica ya que es hasta los 30 años cuando se encuentran valores menores a los 200 UI/ml

6.- Los resultados obtenidos sugieren que no hay diferencia significativa entre la concentración de IgE entre el sexo masculino y femenino.

7.- El hábito de fumar así como las parasitosis ocasionadas por helmintos provocan una elevación muy significativa en la concentración de IgE sérica.

8.- El estudio de IgE total por sí solo no es capaz de darnos un diagnóstico confiable de una enfermedad atópica o de una tendencia hacia la misma en el adulto, y deben conjuntarse varios elementos para que esta prueba tenga validez diagnóstica, como es la determinación clínica del paciente y los antecedentes familiares.

9.- Durante el cuadro agudo de un padecimiento alérgico la IgE libre en el suero es muy baja. Por lo que la prueba de IgE total en padecimientos agudos no es significativa.

10.- El tener valores de IgE mayores a los de referencia no indica necesariamente atopia o alergia, seguramente para que se desarrolle cualquiera de estas enfermedades se necesitan factores determinantes.

11.-La cuantificación de IgE total es más útil en los niños recién nacidos que en los adultos ya que en los primeros es un buen indicador de la probabilidad atópica pudiendo prevenirse a tiempo, mientras que en los adultos hay varios factores que alteran la concentración de esta inmunoglobulina.

BIBLIOGRAFIA

1.- ARROYAVE C.M., Canseco C., y col. *Valores séricos normales de inmunoglobulina E (IgE) en una población pediátrica mexicana.* Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 42: 605-609. 1985.

2.- ASSER M. S., Heredia H. y col. *Desarrollo y prevención de alergia atópica.* Alergia **XXXI**: 81-90. 1984.

3.- AZUMA M. y col. *Regulation of murine IgE production in S3L9 and mudmice. Potentiation of IgE production by recombinant Il/4. J. Immunol.* 138: 2538-2543. 1991.

4.-BAHNA S. L., Keller M.A., y col. *IgE and IgD in human colostrum and plasma.* Pediatr. Res. **16**:604-607. 1982.

5.- BENGT B. *Elevated serum IgE in healthy children may predict development of allergy.* Pharmacia Diagnostics AB International UPPSALA. USA. Primera Edición. 1993.

6.- BHALLA. R.B., Rappaport. I y col. *Serum IgE levels in a Northeast United States Caucasian. Population,* en Advanced Interpretation of clinical laboratory data, Edited by Marcli Dekker inc. New York. Primera Edición. 1982

7.- BOUSQUET J., Coulomb Y y col. *Total serum IgE concentrations in adolescents and adults using the Phadebas IgE PRIST Technique.* Allergy. 37: 397-406. 1982.

8.- BOUSQUET J., y col. *Predictive value of cord serum IgE determination in the development of "Early-on set" Atopy.* Annals of Allergy **51**: 291-295. 1983.

9.- BROWN G. W., Halonen J.M. y col. *The relationship of respiratory allergy, skin tesst reactivity, and serum IgE in a community population sample.* Allergy **63**: 328-335.

10.- CASILLAS M. R., Boudet V. R. y col. *Alternativas de la inmunoterapia clásica y posibilidades futuras.* Alergia **XXXVII**: 133-135. 1990.

11.- CARINI C., Brostoff J. y col. *An anaphylactic reaction to highly purified pork insulin. Confirmation by RAST and RAST inhibition*. Diabetología 22: 324-326. 1982.

12.- CLARK E. A., Shu G., *Association between Il-6 and CD40 signaling Il-6 induces phosphorylation og CD40 receptors. J.* Immunol. 145: 1400-1405. 1990.

13.- COFFMAN R. L., Ohara J. y col. *B-cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide activated B cells. J.* Immunol. 136: 4538-4543. 1986.

14.- CROCE J., *Dermatitis Atópica*. Alérgia XXXVII 119-120. 1990.

15.- CRONER S., Kjellman M y col. IgE screening 1701 new born infants and the development of atopic disease during infancy. Archives of disease in Childhood 57: 364-368.1982

16.-CHRETIEN I., y col. *Regulation of human IgE synthesis,I:Human IgE synthesis in vitro is determined by the reciprocal antagonistic effects of Il-4 and IFN-gama*. Eur. J. Immunol. 20: 243- 247.

17.-DOUTRELEPONT, J. M., Moser M. y col. *Hyper IgE in stimulatory graft-versus-host disease: tole of interleukin-4, Clin. Exp.* Immunol 83: 133-136. 1991.

18.-FATEH-MOGHADARM J., Klinikum G., Institut fur Klinische chemie, *Berech fur Proteinun Immunochemie*. Munich/ RFA, publicado y traducido por Boehring Mannheim en Diagnostica dialog 2/87: 10-15. 1989.

19.- FAVEZ G. *El impacto de la contaminación atmosférica en los pulmones Schewiz. Med.* WSCHR 116: 25. 1986 (traducción).

20.- GAT-YABLONSKI, Galia and Ronit Sagi-Eisenberg. *Differential down-regulation of proteinkinasa C selectively affects IgE-dependent exocitosis and inositol trisphosphate formation*. Biochem J. 270: 679-684. 1990.

21.- GANGU A., Bardin P., and col. *Serum IgE levels in healthy black american children a case for environmental influences on IgE.* Annals. of Allergy, 43: 271. 1979.

22.- GEHA R. S., *Human IgE. J. Allergy Clin. Immunol* 74: 109. 1984.

23.-GOLDEN D.B.K., Meyers D.A., y col. *Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy.* J Allergy Clin. Immunol. 69: 489-493. 1982.

24.-HADDAD Z.H., *Clinical and immunological aspects of food hypersensitivity.* Annals of Allergy 49:29-34. 1982.

25.-HAKIMIT J., Seals Cary y col. *The alpha subunit of the human IgE receptor (FcERI) Is sufficient for high affinity IgE binding.* The Journal of Biological Chemestry 265: 22079-22081. 1990.

26.-HJALTEK, Croner S. and Kjellman Max., *Cost-effectiveness of neonatal IgE-screening for atopic allergy before 7 years of age.* Allergy 42: 97-103. 1987.

27.- HILLERDAL G., ZETTERSTROM O., y col *Mites living in hay: an important allergen source.* J Allergy Clin. Inmunol. 71: 230-233. 1983.

28.-HIWARTH P., Durham S. y col. *The relationship between mast- cell mediator release and bronchial reactivity in allergic asthma.* J. Allergy Clin. Immunol. 80: 703-711. 1987.

29.-HOFFMAN D. R., Day E.D., y col. *The major heat stable allergen of shrimp.* Annals of Allergy 47:17-22. 1981.

30.- HOLGATE S. T., CHURCH M.K., *Control of mediator release from mast cells.* Clinical Allergy 12: 5-13. 1982 (suppl).

31.- JABARA H.H., Shneider, C.p.; *Induction of germ-line and mature (Transcripts in human B cells stimulates with rIL-4 y EVB. J. Immunol.* 145: 3468-3473. 1991

32.- JABARA H.H. y col. *CD40 and IgE, synergism between anti-CD40monoclonal antibody and interleukin-4 in the induction of IgE synthesis by highly purified human B cells.* J. Exp. Med. **172.**: 1861-1864. **1990.**

33.-JUAN PINEDA A.,Prieto U.L., y col. *Comparación de la respuesta cutánea a Dermathophagoides farinae de dos laboratorios distintos.* Alergia **XXXVII:** 137-139. 1990.

34.-JUTO PER, Bjorksten Bengt. *Serum IgE in infants and influens of type of feeding.* Clinical Allergy **10:** 593-600. 1980.

35.-JUTO PER, Bjorksten Bengt y col. *Influence of type of feeding on lymphocyte function and development of infantile allergy.* Clinical Allergy. **12:** 409-416. 1982.

36.-KATONA I. M., Urban F.J., y col IL-4 *Requirements for the generation of secondary in vivo IgE responses.* J. Immunol. **146:** 4215-4221.1991

37.-KJELLMAN M., *Atopic disease in seven-year-old children.* Acta Pediatr. Scand**66:** 465-471. 1977.

38.-KJELLMAN I.M. *Prediction and prevention of atopic allergy.* Allergy **37:** 463-473. 1982

39.-KJELLMAN I.M., Croner S., Cord. *Bl ood IgE determination for allergy production-a follow-up to seven years of age in 1,651 children.* Annals of allergy. **53:** 167-171. 1984.

40.-KJELLMAN I.M., Johansson S.G.O. *IgE and atopic allergy in newborns and infants with a family history of atopic disease.* Act. Paediatr. Scand. **65:** 601-607. 1976.

41.- KJELLMAN I.M., Johansson S.G.O., Rotha A. *Serum IgE levels in healthy children quantified bay sandwich Technique* (PRIST) clinical Allergy 6: 51-59.1976.

42.-LARA Becerra A., y col. *Determinación de la cuenta de eosinófilos en moco nasal.* Alergia **XXXVII:**123-126. 1990.

43.-MAGGI E., G.F. Del Prete y col. *Role for T cells, IL-2 and IL-6 in the IL-4 dependent in vitro human IgE synthesis.* Immunol. 68:300-305.1989.

45.-MAHMOOD T., Wall H., y col. *Modulation of venom-induced leukocyte histamine release by mononuclear cells: effect of venom immunotherapy.* J Allergy Clin. Immunol. 70. 445-451. 1982.

46.-MATHOV E., Jares D.M.. *Efectos del ipratropium y fenoterol en los parámetros espirométricos.* Alergia XXXI: 101-107. 1984

47.-MERRETT T. G., Pontin C.F. *Screening for IgE-Mediated allergy.* Allergy 35: 491-501. 1980.

48.-MIYAJIMA H., Hirano T. y col. *Suppression by IL-2 of IgE production by B cells stimulated by IL-4.* J. Immunol. 146: 457-462. 1991.

49.-NAKAGAWA M., Nakagawa T., y col. *The role of Interleukin 2 in inducing Ig production in a poleweed mitogen-stimulated mononuclear cell system.* J. Immunol. 138: 795-799. 1987.

50.-ORTEGA G.H., *Valor clínico de la inmunoglobulina* E. Alergia XXXI/3: 91-95. 1984.

51.-PARRAT D., Thomson G. and col. *Oilseed rape as a potent antigen.* Lancet 335: 121-122. 1990.

52.-PASTORELLI G. , Roncarolo M:G:, y col. *The capacity of Interleukin-4 to induce in vitro IgE synthesis by B cells of patients with common variable immunodeficiency.* Clin. Exp. Immunol. 82: 120-127. 1990.

53.-PASTORELLI G., Rousset F. y col. *Cord blood B cells are mature in their capacity switch to IgE-producing cells in response to Interleukin-4 in vitro.* Clin. Exp. Immunol. 82: 114-119. 1990.

54.-PEREZ M. J. *Actualización del pediatra en alergia e inmunología,* Alergia. Editorial. XXXI: 79-80. 1984.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

55.-PEREZ M.J. Granados G.A., *Bloqueadores del clacio en el asma*. Editorial. Alergia XXXVII/4: 117-118. 1990.

56.-RADERMECKER M., Bekhti A., y col. *Serum IgE levels in protozoal and helminthic infections*. Int. Arch. Allergy 47: 285-295. 1974.

57.-RENZ H., Mazer B. P., y col. *Differential Inhibition of T and B cell funtion in IL-4 dependent IgE production by cyclosporin A. Methil prednisolone*. J. Immunol 145: 3641- 3646. 1990.

58.-ROPER L. R., Conrad D. H., y col. *Prostaglandin E2 promotes Il- 4-induced IgE and IgG1 synthesis*. J. Immunol 145: 2644- 2651. 1990.

59.-SAARINEN V.M., Kajosaari M. and col. *Prolonged breastfeeding as prophylaxis for atopic disease*. Lancet 2: 163. 1979

60.- SAVELKOUL H.F.J., LEBMAN D.A., y col. Precursor frequency and clonal size of murine IgE screeting cells by IL-4. J. Immunol. 141: 749. 1990.

61.-SAVELKOUL H.F.J., Seymour BWP. *IL-4 can correct defective IgE production in SJA/9 Mice*. J Immunol. 146: 1801-1805. 1991.

62.-SCHUWARTZ J.G., Brown R. W. *How accurate are your IgE Determinations?*. Clinical Chemistry 34. 1925. 1988.

63.-SHEF A., Coffman R.L. y col. *Ablation of eosinophil and IgE responses with anti-IL-5 or anti-IL-4 antibodies fails to affect immunity against Schistosoma mansoni en the mouse*. J.Immunol. 145: 3911-3916. 1980.

64.- SEARS M. R., Chow C.M. y col. *Serum total IgE in normal subjetcs and the influence of a family history of allergy*. Clinical Allergy 19: 423-431. 1980.

65.- SMELAND E.G., y col. *Interleukin 4 induces selective production of interleukin 6 from normal human B lymphocytes.* J. Exp. Med. **170**: 1463-1468. 1989.

66.- SNAYDER D. S., AND E.R. *Corticosteroids inhibit murine macrophage Ia expression and interleukin I production.* J. Immunol. **129**: 1803-1807. 1982.

67.-SNAPPER C.M., Pecanha L.M.T. y col. *IgE class switching is critically dependent upon the nature of de B cell activator, in addition to the presence of IL-4.* J. Immunol. **147**: 1163- 1170. 1991.

68.- SUONIEMI I. L., Bjorkestn F. y col. *Dependence of immediate hyper sensitivity in the adolescent period of factors enncountered in infancy* Allergy **36**: 263-268. 1981.

69.-THOMPSON R. A., Kumararatne D.S. *Hyper-IgE syndrome and H2- Receptor blokade.* Lancet . **9**: 639. 1989.

70.- TOPPING M. D., Henderson R.T.S., y col. *Castor bean allergy among workers in the felt industry.* Allergy **37**: 603-608. 1982.

71.-VELAZQUEZ G., Cueva V. J. *Reactividad cruzada con gramineas (especialmente pastos).* Alergia **XXXI**:97-99. 1984.

72.-VERCELLI D., and Geha R.S. *Regulation of IgE synthesis in man.* J. Clin. Immunol. **9**: 75. 1989.

73.- VERCELLI D., Jabara H.H., y col. *Induction of human IgE synthesis requires interleukin 4 and T/B cell interactions involving the T cell receptor/CD3 complex and MHC class II antigens.* J. Exp. Med. **169**:1295. 1989.

74.-VERCELLI D., Jabara H.H., y col. Endogenous IL- 6 plays an obligatory role in IL-4 induced human IgE synthesis. Eur. J. Immunol. **19**: 1419. 1989

75.-VERCELLI D., Jabara, y col. *Interleukin-4 inhibits the synthesis of interferon-gamma and induces the synthesis of IgE in mixed lymphocyte cultures.* J. Immunol. **144**: 570. 1990.

76.-WEETALL M., Shopes B., y col. *Mapping the site of interaction between murine IgE and its high affinity receptor with chimeric Ig*. J. Immunol. **145**: 3849-3854. 1990.

77.-WITTIG H. J., Belloit J. y col. *Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjets and in patients with allergic disease*. J. Allergy Clin. Immunol. 66: 305-313. 1980.

78.-ZANG KE, Clark E. A. *CD40 Stimulation provides an IFN-gamma- independent and IL-4 dependent diferentiation signal directly to human B cells for IgE production*. J. Immunol. **146**/6: 1836- 1842. 1991.