

INMUNOGLOBULINA E: REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE SU ROL EN LA SALUD Y ENFERMEDAD

Immunoglobulin E: review and update their role in health and disease

Florencia Baillieu¹

RESUMEN

Ante la sospecha clínica de una enfermedad alérgica, la elevación de los valores de inmunoglobulina E (IgE) en sangre es uno de los parámetros tenidos en cuenta para certificar su diagnóstico. De esta manera, muchos médicos sólo derivan pacientes al alergólogo cuando, en un examen de rutina, observan una IgE por encima de valores normales sin tener en cuenta si existen síntomas que hagan pensar en un mecanismo de hipersensibilidad. Si bien es reconocida su trascendencia en la patogenia de la reacción alérgica, existen otros mecanismos capaces de mediar este tipo de reacción. Este trabajo intenta profundizar en las características estructurales, funcionales y de regulación de la IgE, evidenciándose la relevancia de su dosaje en distintas enfermedades de fisiopatogenia presuntamente alérgica, lo que conduce el pensamiento médico hacia patologías inmunoalérgicas sin IgE elevada, sospechándose su posible rol fisiológico en ausencia de enfermedad.

Palabras claves: inmunoglobulina E y enfermedad alérgica, generalidades de IgE, hiper IgE.

ABSTRACT

The elevation of the values of Immunoglobulin E (IgE) levels, causing the clinical suspicion of an allergic disease, is one of the parameters taken into account to certify their diagnosis. Thus, many doctors only refer patients to an allergist when in a routine examination; they observed IgE above normal values regardless if there are symptoms that suggested a mechanism of hypersensitivity.

While it is recognized its importance in the pathogenesis of allergic reaction, there are other mechanisms that can mediate this type of reaction. This work attempts to deepen the structural, functional and regulation of IgE features, demonstrating the relevance of their dosage in different allergic diseases allegedly pathogenesis, leading medical thought to immuno-allergic diseases without elevated IgE, suspecting a possible physiological role in the absence of disease.

Key words: immunoglobulin E and allergic disease, IgE generalities, hyper IgE.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2015;46(2):54-66

INTRODUCCIÓN

Un factor común entre las distintas patologías que dependen de la condición atópica es la marcada elevación de la inmunoglobulina E (IgE). Ante la sospecha clínica de una enfermedad alérgica, uno de los parámetros en los que se apoya su diagnóstico es la elevación de los valores de este anticuerpo en sangre. De esta manera, muchos médicos solo derivan pacientes al alergólogo cuando, en un examen de rutina, observan una IgE por encima de valores normales, sin tener en cuenta si existen síntomas que hagan pensar en un mecanismo de hipersensibilidad. El dosaje de la IgE sérica total pasaría a cobrar un protagonismo esencial como marcador de enfermedad alérgica y, por el contrario,

pacientes con clara sintomatología atópica muchas veces no son derivados al especialista, precisamente porque tienen valores normales.

Este trabajo intenta determinar que, si bien es reconocida su función central en la patogenia de la reacción alérgica, existen otros mecanismos capaces de mediar este tipo de reacción. Se reconoce la existencia de una relación estrecha entre la activación Th2 y la producción de IgE que caracteriza a los individuos atópicos, pero también existen estudios que describen otras posibles rutas de elaboración de IgE fuera de la vía clásica dependiente de células con perfil de citoquinas Th2. A medida que se profundiza sobre las características estructurales, funcionales y de regulación de la IgE, se evidencia la relevancia de su dosaje en distintas enfermedades de fisiopatogenia presuntamente alérgica y se amplía el pensamiento médico ante patologías inmunoalérgicas sin IgE elevada, vislumbrándose su posible rol fisiológico en ausencia de enfermedad¹.

GENERALIDADES DE LA IGE

ESTRUCTURA, SÍNTESIS Y REGULACIÓN

Al igual que el resto de las inmunoglobulinas, su estructura molecular se compone de dos cadenas ligeras y dos

1. *Pediatra y Alergóloga. Hospital Materno Infantil "Vittorio Teta-manti" y Centro de Asma y Alergia de Mar del Plata. Provincia de Buenos Aires, Rep. Argentina.*

Correspondencia: fbailleu@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 04/2015 | Aceptado: 07/2015

cadena pesada idénticas. En el caso de la IgE, dos cadenas pesadas epsilon (ϵ) con cinco dominios, un dominio adicional (C ϵ 2) respecto de las otras inmunoglobulinas, el cual la hace más pesada que las demás y le otorga mayor flexibilidad y capacidad de ensamble con el alérgeno y sus receptores^{2,3}.

Los anticuerpos son producidos por células plasmáticas programadas para generar IgM, pero que se someten a un "cambio de isotipo" produciendo IgE con la misma especificidad antigénica que les dio origen³. En otras palabras, la IgE es sintetizada y secretada por las células plasmáticas derivadas de células B que han sido sometidas al cambio de clase de cadena pesada. Este proceso requiere de complejas interacciones físicas (receptores de membrana) y químicas (citoquinas, etc.) entre células B y T^{1,4,6}. Dos señales se activan para generar el "switch" o "cambio de isotipo" en la primera señal, intervienen IL-4 o IL-13 dentro de un contexto Th2. La interacción de estas citoquinas con sus respectivos receptores (IL-4R y IL-13R) ubicados en linfocitos B, activa la transcripción vía STAT-6 del locus S para el isotipo IgE específico. La segunda señal es generada por la interacción entre el CD40 de células B y el CD40L de células T, en donde se activa el cambio en la recombinación del ADN para la expresión de la nueva clase de inmunoglobulina. Se requiere además la intervención del factor nuclear kappa β (NF κ β) y la activación de la enzima deaminasa inducida por activación de citidina (AID) que está involucrada en la reparación del ADN y que en este caso se encarga de la hipermutación somática del cambio de clase³. Publicaciones recientes han descripto una vía secuencial para el cambio de isotipo desde IgM a un intermediario, IgG1, y finalmente a IgE⁷.

Todos estos acontecimientos se inician cuando el alérgeno es captado por una célula presentadora de antígeno (CPA) y luego procesado en fragmentos llamados péptidos antigénicos, que posteriormente son presentados en el contexto del CMH Clase II a los linfocitos Th2. Esta interacción es la que induce la expresión y secreción de IL-4 e IL-13 por mastocitos y basófilos, necesarias para la iniciación del "switch" de isotipo. Son los basófilos los que luego de su activación generan mayores niveles de interleuquinas, lo que sugiere que son los responsables de la amplificación policlonal de la producción de IgE y diferenciación de los linfocitos hacia un perfil Th2.³

Las células B cambian de isotipo para producir IgE específica contra un determinado antígeno principalmente en el tejido linfóide asociado a mucosa (MALT) de amígdalas y adenoides. También se producen grandes cantidades de IgE en tejidos periféricos, en donde se encuentra estrechamente unida a células cebadas y basófilos por medio de su receptor de alta afinidad (Fc ϵ RI)⁷. Los niveles de IgE libre en suero son los más bajos de todas las clases de inmunoglobulinas (5×10^8 mg/ml en sujetos sanos compara-

dos con 9 mg/ml para IgG1 y 3 mg/ml para IgA1).³ Otra diferencia con respecto al resto de la familia de las inmunoglobulinas es su vida media corta en suero (alrededor de 2 días) en comparación con IgG1 y IgA1 (alrededor de 21 y 6 días, respectivamente)^{3,8-10}.

Tabla. Concentración de inmunoglobulinas en sangre¹⁰.

Isotipo	Concentración (mg/ml)	Vida media en suero (d)
IgD	0,03	3
IgM	1,5	10
IgG ₁	9,0	21
IgG ₂	3,0	20
IgG ₃	1,0	7
IgG ₄	0,5	21
IgA ₁	3,0	6
IgA ₂	0,5	
IgE	5×10^{-5}	2

Una vez que se ha realizado el cambio de isotipo a IgE, la célula B que se encuentra en el centro germinal del folículo linfóide se somete a la maduración de afinidad y se diferencia principalmente en células plasmáticas de corta duración que producen IgE de alta afinidad. Otras células B se diferencian en células plasmáticas de larga duración que migran a la médula ósea y otras se convierten en células B IgE memoria. No está bien definido cuál es el mecanismo para tal o cual camino, pero reviste importancia para la memoria humoral que todas las clases de células plasmáticas formadas expresan el receptor BCR en su superficie que, al detectar un nuevo contacto con el antígeno que le dio origen, reacciona rápidamente secretando IgE específica^{5,7,10}.

Los estudios que demuestran que la IgE puede ser producida fuera de la clásica vía dependiente de células con perfil Th2 describen mecanismos T independientes. Se ha postulado que diversas sustancias pueden actuar como adyuvantes y estimulantes de la producción policlonal de IgE. Un ejemplo son las enterotoxinas de *Staphylococcus aureus*, también conocidas como "superantígenos" que parecen ser capaces de estimular la inflamación eosinofílica y también de unirse a las inmunoglobulinas a través de la región constante, fuera del sitio de unión convencional. No se conoce el mecanismo exacto de esta vía ni por qué aumenta solo la producción de IgE, pero esta hipótesis parte de asumir que más de un tercio de la población presenta en la mucosa nasal colonización por *S. aureus* que junto con ácaros y otros alérgenos en pacientes con rinitis pueden desencadenar, a través de los superantígenos, una respuesta IgE en la vía aérea.¹²

Otros ejemplos de sustancias que pueden ser promotoras de respuesta IgE mediada son el humo de cigarrillo, la infección por Citomegalovirus (CMV) y la enfermedad injerto contra huésped (EICH).¹¹

RECEPTORES DE IGE

La IgE ejerce sus funciones biológicas actuando dentro de un complejo proteico que forma con sus receptores de membrana celular. Existen dos tipos de receptores de IgE que se encuentran en la superficie de mastocitos, basófilos y otras células inmunocompetentes: los de alta afinidad (FcεRI) y los de baja afinidad (FcεRII o CD23)^{1-3,9,10}. La expresión de ambos receptores se ve reforzada por la unión de la IgE, de manera que los niveles de IgE circulante actúan como estímulo positivo para su expresión.

El receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI) existe en dos formas, una forma tetramérica $\alpha\beta\gamma_2$ que se expresa en mastocitos y basófilos, y una forma trimérica $\alpha\gamma$ presente en células de Langerhans, células dendríticas y monocitos. En estado inactivo, estas células se recubren con los receptores FcεRI unidos a diversas moléculas de IgE por medio de la cadena α y ante el ingreso de un antígeno multivalente en el entorno de la célula, se une a la IgE, haciendo que los receptores se agrupen en la superficie celular generando el entrecruzamiento o *crosslinking* para la activación celular y la subsecuente liberación de mediadores inflamatorios preformados de los gránulos citoplasmáticos (histamina, triptasa, TNF- α), así como la transcripción y liberación de citocinas, de leucotrienos (LTC4) y prostaglandinas (PGD2)⁶. La fuerza de la señal de activación depende de la polivalencia del alérgeno, es decir, del número de sitios para la unión de la IgE, del entrecruzamiento entre ellas y de la afinidad para los epítomos.

El receptor de baja afinidad para la IgE (FcεRII o CD23) se distingue estructuralmente de casi todos los otros receptores de inmunoglobulinas ya que pertenece a la superfamilia de las lectinas calcio dependientes y está presente en una gran variedad de células^{6,12}. La forma constitutiva expresada, CD23a, sólo está presente en las células B, mientras que la forma inducible, CD23b, está presente en las células B, células T, células dendríticas, monocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, células epiteliales, intestinales y plaquetas^{15,16}. La denominación de baja afinidad no sería del todo correcta, ya que si bien la afinidad para IgE-Fc es baja ($K_a \approx 10^6$ - 10^7 M⁻¹) el efecto de avidéz logrado con el trímero conduce a una afinidad mayor ($K_a \approx 10^8$ - 10^9 M⁻¹), acercándose a la alta afinidad del FcεRI². Entre sus funciones, el CD23 media la regulación de IgE, la diferenciación de las células B, la activación de monocitos y la presentación antigénica³.

El CD23 regula la síntesis de IgE actuando como amortiguador o *buffer*, evitando la producción excesiva y concentraciones elevadas de IgE sérica libre. Además de su actividad como *buffer*, la unión de la IgE al CD23 de las células B inhibe la síntesis de IgE por medio de complejos mecanismos de señalización negativa. También se puede desprender de la membrana celular (sCD23) por

proteasas endógenas, creando una forma soluble que puede ser importante para la regulación positiva de la síntesis de IgE^{12,15,16}.

El CD23 de células epiteliales interviene en la captura y presentación de antígenos así como en el transporte de complejos IgE-alérgeno desde el lumen a la mucosa para interactuar con mastocitos y células dendríticas, causando inflamación alérgica y el cambio de clase IgE local en las células B^{6,17}. Esta función tiene relevancia debido a que puede representar el mecanismo de sensibilización temprana a ciertos alérgenos alimentarios en el tracto intestinal de los niños, ya que el feto se sensibilizaría por la deglución de líquido amniótico que contiene complejos alérgeno-IgE materna, generando síntomas alérgicos ante una nueva exposición en la vida postnatal¹⁸.

GENÉTICA Y HOMEOSTASIS

Los niveles totales y la regulación de la producción de IgE en suero están fuertemente influidos por factores genéticos. Los estudios del genoma completo han identificado varios *loci* que pueden ser importantes para la regulación de la IgE; sin embargo, a pesar de numerosos genes candidatos descritos, muy pocos se han asociado de manera consistente con los niveles de IgE total. La susceptibilidad genética de la respuesta IgE mediada probablemente sea causada por un patrón de polimorfismos en múltiples genes que regulan la respuesta inmunológica¹⁹.

Estudios familiares de casos y controles indicaron que los niveles de la IgE sérica total están determinados en gran medida por factores genéticos que son independientes de la respuesta de IgE específica y que se encuentra bajo un control genético más estricto que la enfermedad atópica en sí²⁰. Un estudio alemán describe a gran escala, el gen que codifica para la cadena alfa del receptor de alta afinidad para la IgE en el cromosoma 1q23 y que está fuertemente asociado con los niveles de IgE total. Además este estudio también confirma la asociación de STAT6 con los niveles de IgE en suero²¹.

La síntesis de IgE parece estar confinada a la mucosa, con niveles bajos en circulación, aumentando aproximadamente 10 veces su concentración en individuos alérgicos^{3,12}. Como se ha señalado anteriormente, su vida media en plasma es corta, pero una vez que se ha unido a los mastocitos, ella puede prolongarse cerca de dos semanas debido a la alta afinidad de esta interacción³. Esto justifica la existencia de mecanismos que regulan la distribución anatómica de la IgE para un funcionamiento óptimo y para conservar la salud del individuo (y tal vez incluso la supervivencia de la especie), por la supresión de su potencial como un mediador de la anafilaxia sistémica^{2,22}.

FUNCIONES DE LA IGE

A pesar de ser la inmunoglobulina que se encuentra en menor concentración en el suero humano, la IgE desem-

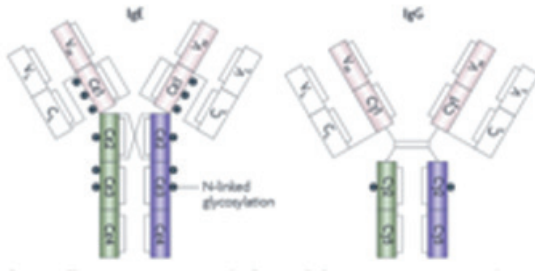


Figura 1. Comparación de estructura molecular entre IgE e IgG².

peña la principal defensa contra las enfermedades parasitarias, especialmente las causadas por helmintos y algunos protozoos^{23,24}, y también juega un rol clave en la patogenia de las enfermedades alérgicas inmediatas. Se la ha relacionado con la defensa antitumoral y con el desarrollo de enfermedades autoinmunes²⁵. No se la considera fundamental para la defensa contra microorganismos bacterianos, debido a que carece de capacidad para activar el complemento y de participar en la opsonización bacteriana². La función de la IgE implica interacciones específicas con una variedad de antígenos capaces de desencadenar una respuesta diferente dependiente del lugar donde se encuentren las células efectoras que las expresan.

Dado que tanto la IgE como los mastocitos se concentran en la mucosa de diferentes órganos, se encuentran en la primera línea de defensa frente a moléculas extrañas, por lo que la activación del complejo IgE-FCεRI en los diferentes órganos diana provoca signos y síntomas clínicos característicos: en la piel, dermatitis atópica o eccema; en la nariz, rinitis; en los ojos, prurito e inflamación conjuntival; en los pulmones, broncoconstricción, asma; y en el tracto gastrointestinal, gastroenterocolitis, etc.²¹. La interacción de IgE con su receptor en la superficie de los mastocitos conduce, en cuestión de minutos, a la llamada **fase temprana** de la reacción alérgica, mediada por liberación inmediata de mediadores preformados almacenados en gránulos citoplasmáticos y de mediadores lipídicos, sintetizados a partir de lípidos, fundamentalmente de la membrana nuclear. La activación también condiciona señales para que comiencen a producir citocinas y quimioquinas, las liberadas en esta primera fase, llevan a la **fase tardía** que implica el reclutamiento y la activación de células inflamatorias en los sitios donde se activaron los mastocitos²⁶.

Los precursores de los mastocitos se generan en la médula ósea y migran a la mucosa antes de expresar FcεRI²⁷. Este receptor es expresado en gran concentración en la superficie celular una vez que llega al tejido, probablemente como resultado de la regulación positiva de IgE mediada

por los mismos receptores de alta afinidad^{22,28}. Las concentraciones necesarias de IgE para que se genere esta regulación son superiores a las normalmente presentes en la circulación, y puede ser acentuada por la síntesis local de IgE, la cual se discutirá más adelante².

Existen otras funciones ejercidas tanto por la IgE como por el CD23 cuando interactúa con monocitos y eosinófilos, células efectoras que intervienen en la fase tardía de la inflamación alérgica. Como se destacó anteriormente, al igual que la regulación positiva para la expresión de los FcεRI ejercida por IgE, IL-4 e IL-13, también estimulan la expresión de CD23, lo que genera la activación para otras funciones útiles, tales como la remoción de complejos antígeno-IgE y la fagocitosis de patógenos parasitarios y tumorales²⁹. La regulación positiva de CD23 también conduce a la liberación de fragmentos solubles implicados en la citotoxicidad IgE-independiente mediada por monocitos. Los fragmentos de CD23 al unirse a αMβ2-integrina y αβ2-integrina de la membrana del monocito producen factor de necrosis tumoral (TNF) y otras citocinas proinflamatorias, tales como IL-1 y IL-6³⁰, que probablemente actúen secuencialmente en la muerte celular y la consiguiente eliminación del patógeno. En el desempeño de sus funciones, los monocitos y eosinófilos inevitablemente causan algunos daños en células vecinas del tejido afectado.³¹

METODOLOGÍA PARA LA MEDICIÓN DE IGE

PRUEBAS *IN VITRO*

Los métodos tradicionales que se utilizan para la determinación de otras inmunoglobulinas no son aplicables para la IgE debido su baja concentración plasmática (ng/ml). Los métodos más utilizados para su medición son el radioinmunoensayo (RIA) y el enzoinmunoensayo (EIA), el cual se prefiere, ya que no requiere la manipulación de radioisótopos. En ambos, se emplea un anticuerpo anti-IgE humana inmovilizado en una fase sólida, que fija la IgE presente en el suero del paciente. En un segundo paso se incorpora un anticuerpo anti-IgE humana marcado, ya sea con una enzima que cataliza una reacción cromogénica (EIA), o con un isótopo radiactivo (RIA), con lo cual es posible cuantificar la IgE plasmática³².

Para la determinación de IgE alérgeno-específica, el primer ensayo comercial fue la prueba *radio alergo sorbent* o más conocida por sus siglas como RAST. El término **RAST** todavía se utiliza con frecuencia para referirse a ensayos *in vitro* para la detección de IgE específica, aunque los métodos modernos utilizan enzimas en lugar de radionúclidos. Actualmente se desarrollan métodos más sensibles que no requieren radiación, como los inmunoensayos, que en Argentina utilizan ELISA (*enzyme linked immuno-*

sorbent assay). Con este método, el antígeno inmovilizado, unido a la IgE específica del paciente, es detectado por anticuerpos anti-IgE unidos a una enzima, que es capaz de generar un producto que cambia de color y se mide mediante espectrofotometría.³³

Los distintos ensayos comerciales de IgE específica se diferencian en múltiples aspectos: la composición de la mezcla de proteínas, la diferencia en la inmunogenicidad entre los distintos preparados, el área y estación en la que se recolectan los alérgenos, la cantidad de contaminantes cruzados en la muestra, la estabilidad del alérgeno y los anticuerpos utilizados como referencia. Por lo tanto, los diferentes laboratorios pueden producir resultados distintos debido a que podrían utilizar diferentes poblaciones de moléculas de IgE, lo que hace que los resultados no sean comparables.³⁴

PRUEBAS *IN VIVO*

Las pruebas cutáneas son la modalidad más rápida, sensible y eficiente para la detección de enfermedades IgE mediadas, ampliamente utilizadas en la práctica alergológica. Las técnicas más empleadas son el *prick test* e intradérmicas.³⁵

La primera es considerada un bioensayo en el que se detecta la presencia de IgE alérgeno-específica, por lo que tiene un valor cualitativo igual o más sensible que el dosaje de IgE específica. Presentan alta sensibilidad (80-97%) y especificidad (70-95%) para aeroalérgenos, por lo que una reacción positiva implica que la IgE ligada a los mastocitos de la piel reconoce antígenos específicos provocando la degranulación y liberación de mediadores vasoactivos (reacción tipo I de Gell y Combs). Esta prueba permite extrapolar el resultado a los distintos órganos de choque blanco de las patologías alérgicas.³⁶

Con respecto a las pruebas intradérmicas, el uso de diferentes diluciones permite identificar el umbral de sensibilización, lo que las convierte en una prueba semicuantitativa.

NIVELES DE IGE EN SUERO

La IgE no atraviesa la placenta, por lo que la sensibilidad a alérgenos de una mujer sensibilizada no se transmite directamente a su descendencia por vía transplacentaria. Sin embargo, los alérgenos sí pueden pasar por la placenta y pueden producir en el feto IgE específica contra ese antígeno, por lo que la sensibilización puede ser generada intraútero a partir de la semana 11 de gestación, momento en el cual el hígado fetal comienza a producir su propia IgE.^{37,38}

Múltiples inmunoensayos con IgE alérgeno específica han buscado poder distinguir la IgE del niño de la materna, pero la mayoría concluye que es muy complicado poder ser totalmente precisos debido a la alta probabilidad de contaminación con sangre materna durante el muestreo del cordón umbilical y la generada intraútero, por pe-

queñas hemorragias durante la última etapa del embarazo o en el momento del parto. Un estudio japonés mediante una técnica de *microarrays* altamente sensible, ha demostrado que los niños pueden tener IgE específica para alimentos y alérgenos inhalatorios desde el nacimiento, lo que apoya la teoría de la sensibilización prenatal.^{39,40}

Si bien continúa en discusión, cuando los niveles de IgE total son relativamente altos en el recién nacido, a menudo se lo considera un factor de riesgo prenatal de atopía, ya que normalmente aumentan desde el nacimiento y llegan al pico máximo durante la adolescencia.³⁹

Un estudio realizado en la Universidad de Utah⁴¹ detectó que los valores séricos de IgE totales alcanzaron su punto máximo a la edad de 10 años y luego se redujeron a los valores de adultos. Esta tendencia es consistente con lo reportado por otros metaanálisis publicados previamente, en sus poblaciones pediátricas.⁴²

La leche materna humana tiene mínimas concentraciones de IgE^{43,44} y difiere de madre a madre, desconociéndose las causas de esta variabilidad⁴³. Sin embargo, se han realizado estudios de la composición inmunológica de la leche materna y su relación con la sensibilización alérgica de los recién nacidos alimentados con pecho, encontrándose una relación directa entre el nivel de IgE en suero materno y el nivel sérico de su hijo, siendo los primeros cuatro meses de lactancia materna exclusiva el momento crucial para esta asociación.⁴⁵

Se han propuesto múltiples factores que se asocian con el aumento de los niveles de IgE total, entre los que se destacan el sexo masculino, ser de raza afroamericana, la pobreza, la exposición al humo del cigarrillo y la obesidad, entre los más estudiados⁴¹. Sin embargo, el estudio americano anteriormente citado⁴¹ no encontró diferencias de género en los niveles de IgE y sí observan diferencias drásticas entre los límites superiores establecidos en este estudio y los valores publicados anteriormente, que todavía son citados en sistemas de inmunoensayos, por lo que se enfatiza en la necesidad de realizar intervalos de referencia actualizados para la IgE sérica total.

DISMINUCIÓN DE LA IGE TOTAL

La mayoría de los ensayos sólo pueden detectar niveles de IgE de 2-5 UI/ml, siendo indetectables niveles más bajos. Debido a esto, la deficiencia de IgE se define como niveles de IgE <2,5 UI/ml.

En los seres humanos, los niveles bajos de IgE pueden estar asociados con niveles disminuidos de otras inmunoglobulinas y con enfermedad sinopulmonar. También se ha observado que los pacientes con bajos niveles de IgE presentan mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes. No está claro si la deficiencia selectiva de IgE podría considerarse una inmunodeficiencia clínicamente relevante o es simplemente un marcador de disregulación inmune general.⁴⁶

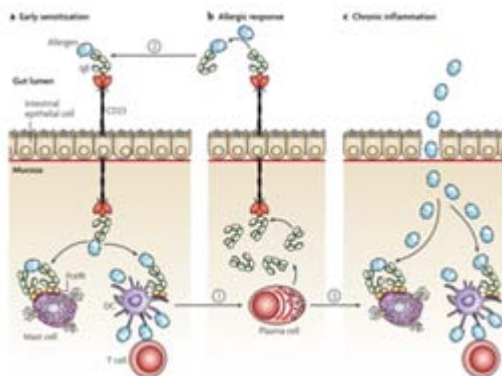


Figura 2. Papel del CD3 en la patogénesis de la alergia alimentaria⁵.

AUMENTO DE IGE TOTAL

El aumento de la IgE sérica total se observa en enfermedades alérgicas, algunas inmunodeficiencias primarias, infecciones parasitarias y virales, ciertas enfermedades inflamatorias, algunos tumores malignos y en ciertos trastornos específicos de los cuales se profundizará más adelante en este apartado⁴⁷.

RELACIÓN ENTRE IGE Y ENFERMEDAD ALÉRGICA

Muchos pacientes con enfermedades alérgicas tienen niveles elevados de IgE total. Sin embargo, no existe un valor específico de corte que discrimine pacientes con enfermedades alérgicas de los que no, y hay una considerable superposición. Por lo tanto, la IgE total de por sí rara vez es adecuada para diagnosticar la enfermedad alérgica. Entre los pacientes atópicos de todas las edades, las personas con dermatitis atópica suelen tener los niveles más altos de IgE, seguidos por el asma atópica, rinitis alérgica perenne y rinitis alérgica estacional³.

Al día de la fecha ningún estudio sugiere que niveles bajos de IgE sérica total se pueden utilizar para descartar la presencia de enfermedad atópica, a pesar de la amplia coincidencia en los valores de IgE sérica total entre individuos atópicos y poblaciones de no atópicos. Los pacientes con niveles séricos dentro de parámetros normales de IgE aún podrían tener la producción local de IgE alérgeno-específica en los tejidos y padecer una enfermedad alérgica⁴⁷.

Debido a que las elevaciones en la IgE sérica total se asocian fuertemente con la enfermedad alérgica ya establecida, los investigadores se han preguntado si los niveles de IgE predicen su desarrollo. Se piensa que se podría considerar su medición más útil en el contexto de estudios de población, en lugar del diagnóstico de pacientes individuales⁴⁸.

PRODUCCIÓN LOCAL DE IGE RELEVANCIA CLÍNICA

La producción de IgE antígeno-específica se produce localmente dentro de la mucosa nasal y bronquial, además de los tejidos linfoides y médula ósea, incluso en pacientes que se consideran no atópicos por la negatividad de las pruebas cutáneas o por un laboratorio inconsistente¹⁰. Un estudio publicado en el 2012 sugirió que más del 99% de la IgE alérgeno-específica en circulación de pacientes alérgicos se produce dentro de los tejidos y no a partir de células B o de células plasmáticas de la sangre periférica⁹. Múltiples investigadores afirman que puede existir sensibilización sin manifestaciones sistémicas y sin el aumento de IgE en suero⁴⁹. Surge entonces el término de *entropía* que describe este fenómeno de producción local de IgE que puede ser la base de algunos casos de rinitis no alérgica crónica y asma grave^{18,50}.

Aproximadamente el 4% de las células B y el 12 al 19% de las células plasmáticas expresan IgE en la mucosa nasal de pacientes con rinitis, en comparación con el 1% y <1%, respectivamente, de individuos sanos. La concentración de IgE en el suero de individuos sanos es 10⁴ veces menor que la de IgG. Estos valores sugieren que, en pacientes con rinitis, la mucosa nasal es una fuente importante de IgE y puede explicar la mayor concentración de IgE alérgeno-específica en el tejido que en la sangre, donde la misma puede provenir total o parcialmente de otras fuentes². Powe y colaboradores informaron de la unión específica de alérgenos de polen de gramíneas a la IgE expresada por células de la mucosa nasal de sujetos no atópicos con rinitis idiopática⁵¹.

Tanto el cambio de isotipo local para IgE como la síntesis también se producen en la mucosa bronquial de asmáticos no atópicos, aunque la especificidad de la IgE en estos individuos es desconocida². Ying y colaboradores agregaron que ni la atopía ni el aumento de la IgE en suero son necesarios para la transcripción de mRNA local y la expresión de IgE en el asma, lo que apoya el papel de la IgE en la mucosa bronquial. La inducción de la síntesis local de IgE y la unión a las células cebadas locales, vistos en las vías aéreas de ambos sujetos normales y asmáticos, pueden indicar un esfuerzo del compartimento inmune de la mucosa para activar respuestas alternativas, incluyendo la inducción de IgE local, para mejorar la defensa *in situ*⁵¹.

La mucosa gastrointestinal es una fuente abundante tanto de IgA como de IgE, y puede favorecer el cambio de ambos isotipos. El cambio para IgA se ve amplificado en la mucosa gastrointestinal por ser un entorno bajo constante desafío antigénico, generalmente programado para tolerar alimentos y bacterias comensales. Por el contrario, la IgE se expresa

principalmente en el tracto gastrointestinal de las personas con alergia a alimentos, por lo que es importante la comprensión profunda de los mecanismos implicados en la tolerancia oral como forma de desviar la respuesta inmune lejos de la producción de IgE en las personas alérgicas².

A pesar de estas conclusiones, la IgE en suero se correlacionó con el grado de expresión local y aunque no se puede excluir que algunos individuos tengan producción local de IgE y ésta llegue a la circulación, es probable que el aumento de la IgE sérica refleje los procesos inflamatorios de la mucosa en los diferentes órganos⁵¹. Estos hallazgos pueden tener gran valor en pacientes con pruebas *in vivo* (*prick*) o *in vitro* (IgE específica) negativas, pero con una historia consistente de alergia, abriendo un amplio terreno para la investigación y siendo posible diana para la intervención terapéutica³.

Existen algunas evidencias reportadas algunos años atrás de que un pequeño número de células productoras de IgE en plasma o células B de memoria residen en la médula ósea y en el bazo. Si bien no es muy frecuente, fueron publicados informes de pacientes que adquieren alergias a medicamentos y a alimentos de sus donantes de médula ósea, por lo que se infiere la transferencia de la sensibilización del donante al receptor. Los mecanismos para este fenómeno son poco claros siendo favorecidos por la disregulación adicional inducida por la enfermedad injerto contra huésped, infección por Citomegalovirus y la inmunosupresión, entre otros^{52,53}.

PAPEL DE LA IGE EN TRASTORNOS ESPECÍFICOS

ENFERMEDADES ATÓPICAS Y NO ATÓPICAS

Asma. Los niños y adultos con asma tienden a tener niveles más elevados de IgE que los individuos sin asma. Por otro lado, los pacientes atópicos con altos niveles de IgE son más propensos a tener asma que aquellos con niveles de IgE normales⁵⁴.

Sherill y colaboradores, en un estudio de la cohorte de Tucson, demostraron que concentraciones elevadas de IgE a los 9 meses de vida se relacionaron directamente con un mayor riesgo de presentar sibilancias persistentes, lo que indicaría que ya existe una forma de sensibilización mediada por esta inmunoglobulina durante los primeros años de vida. Todo esto apunta a una predisposición genética para la sensibilización a ciertos aeroalérgenos, que además está asociada a síntomas de asma que se inician tempranamente en la vida⁵⁵. Se ha demostrado un aumento en la expresión del receptor de IgE de alta afinidad en las vías respiratorias de los pacientes atópicos en comparación con los pacientes no atópicos. La IgE regula positivamente los niveles de este receptor, por lo tanto la IgE y el FcεRI tienden a aumentar o a disminuir en paralelo⁴⁹.

Otra asociación interesante es que pacientes con dermatitis atópica y asma tienen más probabilidades de tener mutaciones en la subunidad alfa del FcεRI, que es la que se une directamente a la IgE, con niveles elevados de IgE en el suero⁵⁶.

En los pacientes alérgicos con asma, la terapia anti-IgE con omalizumab mejora los síntomas, reduce las exacerbaciones y la necesidad de medicación, así como disminuye valores de múltiples marcadores inflamatorios, lo que demuestra el papel de la IgE en el asma alérgico.

Los niveles de IgE se correlacionan con la gravedad del asma y se ha observado que los niveles de IgE en suero son proporcionalmente mayores en los pacientes asmáticos con una menor función pulmonar⁵⁷.

Una de las características distintivas del asma es la hiperreactividad de las vías respiratorias, la que se mide típicamente con desafíos de metacolina. La hiperreactividad bronquial en los niños se correlaciona estrechamente con el nivel de IgE total. Sin embargo, en un estudio realizado en Nueva Zelanda, se observó mayor correlación con las pruebas cutáneas positivas que con los niveles de IgE total en suero⁵⁸.

El tabaquismo se asocia con un aumento de los niveles de IgE de manera dosis dependiente⁵⁹.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Es uno de los pocos trastornos en los que los valores de IgE total se utilizan directamente en el diagnóstico y seguimiento. Esta patología poco frecuente suele ocurrir en pacientes con asma o fibrosis quística. El agente causal es un hongo, el *Aspergillus fumigatus*, el cual genera un daño inmunológico que afecta directamente al pulmón. Las características de diagnóstico incluyen el aumento de la IgE total (>417 kU/l en los pacientes con asma y >1000 kU/ml para las personas con fibrosis quística). Se busca evidencia de sensibilización al *A. fumigatus* por medio de la presencia de IgE específica y de precipitinas IgG. Los niveles de IgE total se incrementan durante las exacerbaciones de la ABPA, y bajan con una terapia exitosa⁶⁰.

Rinitis alérgica. Se asocia con pruebas cutáneas positivas o con anticuerpos IgE específicos positivos, pero es independiente de los niveles totales de IgE. La medición de la IgE total tiene una sensibilidad baja, de alrededor del 44% para la identificación de los pacientes con rinitis alérgica, por lo que no es un método diagnóstico para esta entidad⁶¹. En los pacientes con rinitis alérgica perenne, por lo general los niveles de IgE total no se correlacionan bien con pruebas cutáneas o IgE específica⁶², inclusive niveles de IgE considerados dentro de límites normales para sexo y edad no descarta el diagnóstico de rinitis³³. Se concluye que el diagnóstico de rinitis alérgica, estacional o perenne, requiere una historia sugerente, un examen físico compatible y la demostración de IgE específica frente a aeroalérgenos clínicamente relevantes⁶³.

Dermatitis atópica (DA). A pesar de su nombre, aproximadamente en el 30% de los pacientes que la padecen son *no atópicas* ya que se descarta atopía por la negatividad de pruebas cutáneas para inhalantes comunes y alérgenos alimentarios, ausencia de IgE alérgeno-específica y nivel de IgE normal en suero⁶⁴. De todas formas, al ser una patología con una fisiopatogenia muy compleja, el rol de los desencadenantes alérgicos sigue siendo controvertido. Los niveles totales de IgE pueden estar elevados en el 80 a 85% de los pacientes con DA, aunque no se conoce con exactitud la relación entre los niveles de IgE elevados y la patogénesis de la enfermedad⁶⁵. Algunos individuos tienen niveles extremadamente altos de IgE total (>10000 kU/l), siendo esto un factor de riesgo para DA grave.

En los pacientes con DA, la tasa de sensibilización a alimentos varía de 30 a 80% dependiendo de la población estudiada, aunque la tasa real de la alergia alimentaria confirmada es mucho menor⁶⁶.

Alergia alimentaria. En general la evaluación de una reacción adversa a alimentos no implica a la IgE total como parte de su diagnóstico, salvo reacciones inmediatas como urticaria, sibilancias o anafilaxia, en donde la evaluación de IgE específica para alimentos es útil. Los alimentos se asocian a otros mecanismos fisiopatológicos incluyendo la enfermedad celíaca, sensibilidad al gluten y la intolerancia a la lactosa, ninguno de los cuales están mediados por IgE.

La prueba *gold standard* para diagnosticar la alergia a alimentos es el desafío a doble ciego controlado con placebo, lo que conlleva la posibilidad de reacciones alérgicas graves, por lo que se recomiendan, como método alternativo, tanto las pruebas cutáneas con el alimento (*prick to prick*) como pruebas *in vitro* de IgE específica a trofoalérgenos, buscando identificar a los pacientes con hipersensibilidad inmediata a alimentos sin exponerlos a desafíos potencialmente riesgosos⁶⁷. Un estudio reciente ha concluido que existe un desacuerdo entre la realización de pruebas cutáneas y pruebas *in vitro* de IgE específica para el diagnóstico de sensibilización alérgica a alimentos en niños pequeños. En este estudio se comparó entre *prick test* e IgE específica en niños de edades crecientes y se observó que la prevalencia de sensibilización a alimentos aumentaba con la edad, con la medición *in vitro* y disminuía, con las pruebas cutáneas. Por lo tanto, la elección del método de evaluación, tiene un impacto importante en los resultados, con amplias implicancias para la práctica clínica y la investigación⁶⁸.

Alergia a veneno de himenópteros. La medición de la IgE total no ofrece ningún aporte para el diagnóstico de la alergia al veneno de himenópteros. Las pruebas cutáneas son el método adecuado para su diagnóstico y si estas son negativa, la prueba *in vitro* IgE específica para veneno de abeja confirma la sospecha. Los pacientes con alergia al veneno confirmada deben iniciar tratamiento inmunoterá-

pico con veneno, que es altamente eficaz y el indicado para reducir el riesgo de reacciones a picaduras posteriores⁶⁹.

Alergia a medicamentos. Aunque la alergia a medicamentos mediada por IgE puede revestir la máxima gravedad (*shock* anafiláctico), en pacientes con historia sugerente de una reacción adversa a medicamentos la medición de la IgE sérica total carece de valor diagnóstico. En algunos casos puede utilizarse la detección de IgE específica para el medicamento sospechoso, como la penicilina, por ejemplo, que permite identificar sensibilización a determinantes mayores, debiéndose completar, mediante pruebas cutáneas, la identificación de sensibilidad a determinantes menores. Las pruebas *in vitro* para la detección de epítomos específicos de otros medicamentos pueden ser útiles en algunos casos, aunque cuentan con una sensibilidad inferior al de las pruebas cutáneas⁷⁰.

Urticaria crónica espontánea. Alrededor del 40% de estos pacientes producen anticuerpos IgG contra la IgE o su receptor de alta afinidad, FcεRI, lo que se evidencia por el *test* del suero autólogo. Algunos estudios han sugerido que la presencia de autoanticuerpos podría considerarse un marcador de mayor gravedad de la enfermedad, lo que todavía no se ha confirmado⁷¹. La observación de que muchos pacientes con UCE mejoran con terapia anti-IgE (omalizumab) implicaría que puede haber una IgE anormal, capaz de reconocer un antígeno desconocido y activar mastocitos y basófilos, pero esta teoría aún se encuentra en estudio^{72,73}.

OTRAS ENFERMEDADES QUE CURSAN CON AUMENTO DE IGE

CAUSAS INFECCIOSAS

En los países en desarrollo, las infecciones parasitarias ocupan el primer lugar como causa de elevaciones en los niveles de IgE antes que la atopía. Deben ser considerados parásitos helmintos como *Toxocara*, *Strongyloides*, *Trichuris*, *Ascaris*, *Echinococcus* y *Anquilostomas*. La evaluación de laboratorio puede revelar eosinofilia y aumento de los niveles de IgE, aunque por lo general menor de 1.000 UI/ml. Otras infecciones son también asociadas con niveles elevados de IgE incluyendo *Mycobacterium tuberculosis* y los virus de Epstein-Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV) y de la inmunodeficiencia humana (HIV).⁴⁷

CAUSAS ONCOLÓGICA

Elevaciones oligoclonales y monoclonales en los niveles de IgE total pueden ser el resultado de gammapatías o síndromes paraneoplásicos. La gammapatía IgE monoclonal benigna y mieloma múltiple IgE son poco frecuentes (0,01%) y ambos pueden ser reconocidos mediante electroforesis e inmunofijación. El linfoma cutáneo de células T o enfermedad del Sézary, el linfoma de Hodgking y el no Hodgkin también pueden estar asociados con niveles elevados de IgE⁴⁷.

CAUSAS INFLAMATORIAS

Diversas condiciones inflamatorias se asocian con aumentos en los niveles de IgE total. La enfermedad de Kimura, por ejemplo, es una enfermedad inflamatoria rara y benigna que afecta con mayor frecuencia a hombres asiáticos en la tercera década de la vida y se manifiesta con linfadenopatías regionales y adenitis en cara y cuello. Los estudios de laboratorio revelan eosinofilia periférica, niveles elevados de IgE total típicamente superiores a 1.000 UI/ml y depósitos de IgE en los centros germinales de los ganglios linfáticos. Otra entidad bien definida es el síndrome de Churg-Strauss, que consta de granulomatosis extravascular, vasculitis eosinofílica de los vasos de pequeño y mediano calibre, eosinofilia periférica grave y niveles elevados de IgE, de hasta 5000 UI/ml⁴⁷.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Algunas inmunodeficiencias primarias se asocian a niveles elevados de IgE. El prototipo que se destaca en este grupo es el síndrome de hiper-IgE (SHIE), también conocido como síndrome de Job. Se caracteriza clínicamente por presentar abscesos recurrentes, infecciones cutáneas y profundas por estafilococos, neumonía recurrente con el desarrollo de neumatoceles o bronquiectasias, eosinofilia y elevaciones en los niveles de IgE que puede variar de 2.000 a más de 50.000 UI/ml. El eccema, candidiasis mucocutánea, retención primaria de dientes, rasgos faciales toscos, osteopenia con fracturas patológicas, hiperlaxitud ligamentaria y un mayor riesgo de malignidad son características adicionales de esta compleja y rara patología^{47,74}.

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un síndrome raro, ligado al cromosoma X, debido a mutaciones en las proteínas reguladoras de la polimerización de la actina y la reorganización del citoesqueleto. Se caracteriza por la tríada clásica de alteraciones hematológicas como trombocitopenia microcítica, eccema e infecciones. El eccema puede ser localizado y leve o generalizado y grave, y puede estar acompañado de alergia a alimentos o a medicamentos. Las infecciones incluyen otitis media supurada, neumonía, sinusitis, meningitis y sepsis, con un aumento de la susceptibilidad a virus herpes simple (VHS), varicela zoster (VVZ) y *Pneumocistis jiroveci*. Los estudios de laboratorio frecuentemente revelan IgE elevada (hasta 5000 UI/ml) y niveles de IgA e IgG normales con bajos niveles de IgM. La respuesta de anticuerpos específico antipolisacáridos e isohe-maglutininas está deteriorada. Se observa linfopenia y alteración en la función de las células T y NK^{47,74}.

El síndrome de DiGeorge es una entidad variable que con-juga hipoplasia del timo y paratiroidea, defectos cardíacos conotruncuales, paladar hendido, insuficiencia velofaríngea asociado a una facie peculiar siendo en la mayoría de los casos por delección en el cromosoma 22q11. En su forma parcial se ha encontrado un aumento de los niveles de IgE en algunos pacientes.

El síndrome de Netherton es también una enfermedad rara, autosómica recesiva causada por mutaciones en SPINK5, un inhibidor de serinproteasa. Las características clínicas incluyen tricorrexis invaginada, ictiosis, atopia, inmunodeficiencia, eosinofilia y niveles elevados de IgE que van desde 100 hasta más de 10.000 UI/ml. La característica distintiva de pelo de bambú y lesiones severas en piel ayudan a diferenciar a este síndrome del de hiper-IgE^{47,74}.

Las elevaciones en los niveles de IgE se han descrito en otras inmunodeficiencias primarias más severas. El síndrome de Omenn, que constituye una enfermedad combinada severa por mutaciones en los genes que permiten el reordenamiento de receptores celulares, genera una población de células T oligoclonales con autorreactividad. Clínicamente se observa en recién nacidos como la enfermedad de injerto contra huésped. Se manifiesta con dermatitis exudativa generalizada, eritrodermia con descamación, linfadenopatías y hepato-esplenomegalia asociado con infección respiratoria grave, diarrea persistente y retraso en el desarrollo.

Los estudios de laboratorio demuestran eosinofilia, hipogammaglobulinemia y niveles elevados de IgE de hasta 45.000 UI/ml.

El síndrome de inmunodisregulación, poliendocrinopatía, enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX) es una rara enfermedad que se compone de una constelación de trastornos en varios niveles. Dominado por autoinmunidad, se caracteriza por una tríada constituida por enteropatía, endocrinopatía (diabetes o enfermedad tiroidea) y dermatitis, además de trastornos hematológicos como anemia y trombocitopenia. La mayoría de los pacientes presentan niveles de IgE y eosinofilia en suero con un recuento linfocitario normal, pero con ausencia de células Treg^{47,74}.

POSIBLES EFECTOS BENEFICIOSOS DE LA IGE

Existen evidencias de que los anticuerpos IgE juegan un papel protector contra determinadas infecciones virales, parasitarias y bacterianas en los seres humanos.

Se ha observado que concentraciones elevadas de IgE inducida por ciertos virus, como el HIV-1, se asocian con menores tasas de infecciones oportunistas en comparación con los infectados que presentan niveles normales o bajos de este anticuerpo⁷⁵. En otro estudio, con supervivientes a largo plazo de la infección por HIV transmitida por vía materna se encontró que aproximadamente el 20% de los sujetos habían elevado los niveles séricos de IgE total y formado anticuerpos anti-HIV tipo IgE capaz de inhibir la replicación del HIV *in vitro*⁷⁶. Otros virus como el Parvovirus B19 también es neutralizado por la IgE, estableciendo inmunidad.

Niveles elevados de IgE son asociados comúnmente a infecciones parasitarias, pero poco se menciona del efecto inmunitario beneficioso de esta asociación. En países subdesarrollados de África se han realizado estudios poblacionales con IgE elevada dirigido contra *Plasmodium falciparum* y se asoció con un riesgo reducido para el posterior desarrollo de malaria clínicamente relevante⁷⁷. Otro grupo encontró que la IgE específica contra el *P. falciparum* protegía contra el desarrollo de la enfermedad clínica grave, incluyendo malaria cerebral⁷⁸. También hay informes de que el anticuerpo IgE puede contribuir a la expulsión de los parásitos intestinales, tales como *Necator americanus* (anquilostoma) y *Ascaris lumbricoides* en los seres humanos⁷⁹. En los niños expuestos, los anticuerpos IgE proporcionan inmunidad contra *Borrelia burgdorferi*, que persiste hasta la edad adulta⁸⁰.

Algunos autores vinculan a la deficiencia de IgE con infección sinopulmonar por patógenos respiratorios comunes, incluyendo *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, pero no es una teoría del todo consistente⁸¹. La posibilidad de que la IgE pueda jugar un papel en la regulación de la respuesta inmune respiratoria es sugerida por varios estudios, que intentan demostrar que la presencia de niveles bajos o deficientes de IgE deteriora la capacidad de los mastocitos de responder normalmente a los antígenos de las vías respiratorias. Esto genera una disminución en la producción de citocinas del perfil Th2 como la IL-4 y IL-13 y da como resultado respuestas con perfil Th1, con un aclaramiento antigénico poco efectivo que conduce al desarrollo de enfermedad⁸². Al igual que en los individuos deficientes de IgA, existe un aumento en la prevalencia de enfermedades autoinmunes en personas con deficiencia selectiva de IgE, lo que demostraría su efecto beneficioso ante esta patología⁸¹. La IgE es predominantemente una inmunoglobulina de la mucosa y es posible que proteja contra la absorción sistémica de los antígenos, de forma similar a la función propuesta para la IgA, por lo que la falta de selección de antígenos en la barrera mucosa podría inducir respuestas autoinmunes. Los bajos niveles de IgE sólo reflejan un desequilibrio entre la actividad de los linfocitos Th1 y Th2 que, a su vez, favorece el desarrollo de enfermedades autoinmunes mediadas por Th1⁸³.

Parecería ser que se le atribuye o generalmente se asocia con la presencia de enfermedades, pero poco se enfatiza en las propiedades beneficiosas de la IgE. Estas adquieren particular interés a partir de la introducción de la terapia anti-IgE para el tratamiento del asma y algunas enfermedades alérgicas, que puede inducir una forma iatrogénica de deficiencia de IgE y quizás sean causantes de otro tipo de patologías, como las autoinmunes.

Últimamente se han planteado posibles mecanismos que relacionan a la IgE con la prevención de respuestas autoinmunes. Fue publicado recientemente en el *Annual*

Meeting, AAAAI, de febrero 2015, un trabajo que destaca la existencia de identidad antigénica tanto estructural como funcional entre las proteínas del polen de abedul y de leche de vaca (Bet v 1 y Bos d 5), que a su vez son comunes con proteínas humanas como la lipocalina 2 (LCN2), ubicada principalmente en sitios de encuentro antigénico, como el pulmón y el intestino. Esta proteína tiene propiedades inmunorreguladoras del metabolismo del hierro. Teniendo en cuenta estos hallazgos, se podría postular que en pacientes alérgicos a alguno o ambos antígenos, la IgE cumple un rol en la neutralización o bloqueo de los mismos, impidiendo que pueda inducirse anticuerpos semejantes contra los propios tejidos⁸⁴.

Se ha demostrado por estudios *in vitro* y experimentales que la IgE posee propiedades antitumorales⁸⁵. Se ha postulado que tiene un papel protector contra el desarrollo o el crecimiento de los tumores malignos en seres humanos, pero sigue siendo un área de estudio en curso que aún no es concluyente⁸⁶.

INMUNOMODULACIÓN

En pacientes que reciben inmunoterapia, inicialmente hay un aumento de la IgE total, seguido de un gradual y progresivo descenso de sus niveles, incluso por debajo de los valores basales. La mejoría clínica se produce antes de la disminución posterior de la IgE y parece claro que la eficacia de la inmunoterapia no reside en el descenso de los niveles de IgE específica.

A pesar de la persistencia significativa de IgE específica, los resultados de la inmunoterapia se basan en la reducción de mediadores inflamatorios por parte de mastocitos y basófilos, como la histamina, mediador más relevante de la fase inmediata de la reacción alérgica. La supresión de la fase tardía en la respuesta inflamatoria de la piel y las vías respiratorias, también suelen ocurrir con el tratamiento prolongado.

Poco después del inicio de la inmunoterapia, hay un aumento en células T CD4+CD25+ reguladoras que secretan IL-10 y TGF- β , lo que significa que se ha alcanzado la tolerancia inmunológica, o, dicho con otras palabras, involucra un mayor umbral de respuesta al alérgeno por parte del linfocito T, generando así en el transcurso del tratamiento una desviación inmunológica a un perfil Th1.

También se observa un aumento en los niveles de IgG1, IgG4 e IgA específica con un marcado descenso de la IgE total como se mencionó anteriormente, pero ninguno de estos cambios en las cantidades de anticuerpos ha demostrado relacionarse con la mejoría clínica. Sin embargo, los cambios funcionales de la IgG alérgeno-específica, la avidéz y la afinidad para el alérgeno podrían jugar un papel en la determinación de la eficacia de la inmunoterapia⁸⁷.

CONCLUSIONES

Si bien la producción de IgE alérgeno-específica es un componente fundamental de la patogénesis de la enfermedad alérgica, la medición de IgE total y específica tiene utilidad variable en el diagnóstico y control evolutivo de los trastornos alérgicos debido a que no obstante que muchos pacientes alérgicos tienen niveles elevados de IgE total, no hay ningún valor específico de corte que discrimine pacientes con enfermedad alérgica o sin ella, y hay una considerable superposición. Se considera que existe alergia cuando se encuentra IgE específica y síntomas tras la exposición a ese alérgeno, llamándose sensibilización a la presencia de IgE alérgeno-específica, en ausencia de enfermedad clínica.

El papel de los niveles totales y específicos de IgE en la patogénesis y diagnóstico difiere entre los trastornos alérgicos principales. Mientras el asma se correlaciona con un aumento de los niveles de IgE total, independientemente del estado atópico, la rinitis está asociada con los anticuerpos IgE específicos, pero no con los niveles de IgE total. Muchas patologías que se presentan clínicamente como de

patogénesis alérgica no evidencian alteraciones en los niveles de IgE total o específica, como suele pasar con el angioedema, la urticaria o incluso la anafilaxia, encontrándose niveles elevados en otras muchas enfermedades, como se ha señalado. Se podría concluir entonces, que si bien la IgE es un marcador de alergia, la ausencia de su elevación no permite descartarla.

Las pruebas cutáneas de lectura inmediata que detectan IgE específica se pueden relacionar con el diagnóstico de atopía dado el alto porcentaje de sensibilización a los ácaros en la población atópica, pero no son de utilidad para cuantificar la IgE total.

A pesar de haberse demostrado que la inmunoterapia mejora los parámetros inmunológicos en pacientes con atopía provocando inmunomodulación hacia un perfil de respuesta Th1, no debe esperarse necesariamente la disminución en los niveles de IgE.

Por todo lo mencionado, y por las características particulares de este isotipo de inmunoglobulina, creo que es importante que se continúe profundizando sobre su origen y sus funciones y se continúe explorando otras hipótesis que expliquen su elevación.

BIBLIOGRAFÍA

- Oettgen HC. IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:429-40.
- Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 205-17.
- Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125 (2):73-80.
- Vercelli D. Genetic regulation of IgE responses: Achilles and the tortoise. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116: 60-4.
- Vercelli D, Adkinson NF, Bochner BS, et al. Immunobiology of IgE. In: Middleton allergy: Principles and practice, 7th ed, Mosby Elsevier, 2009.
- Augeha RS, Jabara HH, Brodeur SR. The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination. *Nat Rev Immunol* 2003;3 (9):721-8.
- Lawren C, Zarrin A. The production and regulation of IgE by the immune system. *Immunol* 2014;14:247-59.
- Smith P, Ownby DR, Adkinson NF, et al. Clinical significance of IgE. In: Middleton allergy: Principles and practice, 7th ed Mosby Elsevier, 2009.
- Eckl-Dorna J, Pree I, Reisinger J, et al. The majority of allergen-specific IgE in the blood of allergic patients does not originate from blood-derived B cells or plasma cells. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(9):1347-55.
- Dullaers M, De Bruyne R, Ramadan F, et al. The who, where, and when of IgE in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129: 635-45.
- Johansson S, Hourihane J, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. *Allergy* 2001;56: 813-24.
- Granada M, Wilk JB, Tuzova M, et al. A Genome wide association study of plasma total IgE concentration in the Framingham Heart Study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3): 840-845.
- Hibbert RG, Teriete P, Grundy GJ, et al. The structure of human CD23 and its interactions with IgE and CD21. *J Exp Med* 2005; 202 (6):751-60.
- Tsicopoulos A, Joseph M. The role of CD23 in allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2000;30(5):602-10.
- Cooper AM, Hobson PS, Jutton MR, et al. Soluble CD23 controls IgE synthesis and homeostasis in human B cells. *J Immunol* 2012; 188 (7):3199-207.
- Poole JA, Meng J, Reff M, et al. Anti-CD23 monoclonal antibody, lumiliximab, inhibited allergen-induced responses in antigen-presenting cells and T cells from atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116 (4): 780-8.
- Tu Y, et al. CD23-mediated IgE transport across human intestinal epithelium: inhibition by blocking sites of translation or binding. *Gastroenterology* 2005;129: 928-40.
- Berin MC, Li H, Sperber K. Antibody-mediated antigen sampling across intestinal epithelial barriers. *Ann NY Acad* 2006; 1072: 253-61.
- Vangelista L, et al. Membrane IgE binds and activate FcεRI in an antigen-independent manner. *J Immunol* 2005; 174: 5602-11.
- Weidinger S, Gieger C, Rodríguez E, et al. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FCER1A as novel susceptibility locus. *PLoS Genet* 2008; 4(8): e1000166-75.
- Gould HJ, et al. The biology of IgE and the basis of allergic disease. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 579-628.
- Autakhar P, Corrigan CJ, Smurthwaite L, et al. Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic patients with asthma. *Allergy Clin Immunol* 2007; 119(1): 213-8.
- Sharry CM, Xia Y, Holland V, Kennedy MW. Natural immunity to *Ascaris lumbricoides* associated with immunoglobulin E antibody to ABA-1 Allergen and Inflammation Indicators in Children. *Infection and Immunity* 1999; 67 (2): 484-89.

24. Lynch NR, Hagel IA, Palenque ME, et al. Relationship between helminthic infection and IgE response in atopic and nonatopic children in a tropical environment. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 217-21.
25. Salo PM, Calatroni A, Gergen PJ, et al. Allergy-related outcomes in relation to serum IgE: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(5): 1226-1235.
26. Kraft S, Kinet J. New developments in FcεRI regulation, function and inhibition. *Nature Rev Immunol* 2007; 7: 365-78.
27. Kaur D, Berger P, Duffy D, et al. Co-cultivation of mast cells and FcεRI+ dendritic-like cells from human hip bone marrow. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 226-33.
28. MacGlashan D. IgE and FcεRI regulation. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1050: 73-88.
29. Karagiannis S, et al. IgE antibody-dependent immunotherapy of solid tumors: cytotoxic and phagocytic mechanisms of eradication of ovarian cancer cells. *J Immunol* 2007; 179: 2832-43.
30. Plater-Zyberk C, Bonnefoy J. Marked amelioration of established collagen-induced arthritis by treatment with antibodies to CD23 in vivo. *Nature Med* 1995; 1: 781-85.
31. Dombrowicz D, Capron M. Eosinophils, allergy and parasites. *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 716-20.
32. Cuervo-Perez JF, Arango JC, Cardona-Arias A. Evaluación de técnicas inmunológicas in vitro para el diagnóstico de alergias: metanálisis 2000-2012. *Rev. Esp. Salud Pública* 2014; 88(1): 67-84.
33. Berstein IL, Li JT, Berstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(3):1.
34. Eiguchi K, Di Lonardo AM. Determinación de IgE total y específica en población normal y patológica. Su valor en el diagnóstico de enfermedades atópicas. *Signos Universitarios* 2014; 9 (18): 25-39.
35. Ruëff F, Bergmann KC, Brockow K, et al. Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology. *Pneumologie* 2011; 65 (8): 484-95.
36. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test-European standards. *Clin Transl Allergy* 2013; 3(1):3.
37. Kamemura N, Hitomi T, Shimojo N, et al. Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly sensitive new allergen microarray. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 113-21.
38. Jones C, Holloway J, Warner J. Does atopic disease start in fetal life? *Allergy* 2000; 55: 2-10.
39. Pesonen M, Kallio KJ, Siimes MA, et al. Cord serum immunoglobulin E as a risk factor for allergic symptoms and sensitization in children and young adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20 (1):12-8.
40. Shah PS, Wegienka G, Havstad S, et al. The relationship between cord blood IgE levels and allergy related outcomes in young adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106(3): 245-51.
41. Gergen PJ, Arbes SJ, Calatroni A, et al. Total IgE and asthma prevalence in the U.S. population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(3): 447-453.
42. Martins TB, Bandhauer ME, Bunker AM, et al. New childhood and adult reference intervals for total IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (2): 589-91.
43. Duchén K, Bjorksten B. Total IgE levels in human calostrum. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7(1): 44-7.
44. Böttcher MF, Abrahamsson TR, Fredriksson M, et al. Low breast Milk TGF-β2 is induced by Lactobacillus reuteri supplementation and associates with reduce risk of sensitization during infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19 (6): 497-504.
45. Wright AL, Sherrill DL, Holberg CJ, et al. Breast-feeding, maternal IgE, and total serum IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (3): 589-94.
46. Smith JK, Rishnaswamy GHK, Dykes R, et al. Clinical manifestations of IgE hypogammaglobulinemia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78 (3): 313-18.
47. Pien GC, Orange JS. Evaluation and clinical interpretation of hyperegammaglobulinemia E: differentiating atopy from immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100 (4): 392-5.
48. Bakke P, Elsayed S, Hanoa R, et al. Total and specific serum IgE levels in adults: relations to sex, age and environmental factors. *Clin Exp Allergy* 1994; 24(6):530-9.
49. Fregonese L, Patel A, van Schadewijk A, et al. Expression of the high-affinity IgE receptor (FcεRI) is increased in fatal asthma. *Ann J Respir Crit Care* 2004; 169: 297.
50. Salo PM, Calatroni A, Gergen PJ, et al. Allergy-related outcomes in relation to serum IgE: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(5): 1226-35.
51. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allerg Asth Immunol Res* 2011; 3(2):67-73.
52. Bellou A, Kanny G, Fremont S, et al. Transfer of atopy following bone marrow transplantation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78 (5):513-6.
53. Hallstrand TS, Sprenger JD, Agosti JM, et al. Long-term acquisition of allergen-specific IgE and asthma following allogeneic bone marrow transplantation from allergic donors. *Blood* 2004; 104(10):3086-90.
54. Sunyer J, Antó J, Castellsagué, et al. Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. The Spanish Group of the European Study of Asthma. *Eur Respir J* 1996 Sep; 9 (9): 1880-4.
55. Castro-Rodríguez JA. ¿Cómo evaluar el riesgo de asma bronquial en lactantes y preescolares? *Arch Bronconeumol* 2006; 42(9):453-6.
56. den Otter I, Silva LF, Carvalho AL, et al. High-affinity immunoglobulin E receptor expression is increased in large and small airways in fatal asthma. *Clin Exp Allergy* 2010; 40 (10): 1473-81.
57. Anupama N, Vishnu Sharma M, HS Nagaraja, et al. The serum immunoglobulin E level reflects the severity of bronchial asthma. *Thai Journal of Physiological Sciences* 2005; 18 (3):35.
58. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, et al. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and apparently normal children. *N Engl J Med* 1991; 325 (15): 1067.
59. Sherrill DL, Halonen M, Burrows B. Relationships between total serum IgE, atopy, and smoking: a twenty-years follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94 (6 Pt 1): 954-62.
60. Greenberger PA. Allergy bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110 (5):635.
61. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick test and Phadiatop). *Allergy* 1998; 53(6): 608.
62. Bañuelos Arias Adel C, Montaña Velazquez BB, Campillo Navarrete MR, et al. Skin tests, serum specific IgE and total IgE in the diagnosis of patients with perennial allergic rhinitis. *Rev Alerg Mex* 2003; 50 (4): 147-53.
63. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(2):S1.
64. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, et al. Epidemiology, clinical features, and immunology of the intrinsic (non-IgE mediated) type of atopic dermatitis. *Allergy* 2001; 56 (9): 841-9.
65. Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, mast cell, and eosinophils in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 41 (3): 298-310.
66. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101 (3): 8.
67. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (6):S1.
68. Schoos AM, Chawes B, Høllsgaard N, et al. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children. *Allergy* 2015; 70: 41-48.
69. Golden DB, Moffitt J, Niclas RA, et al. Stinging insect hypersensitivity: practical parameters update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (4): 852.
70. Joint Task Force and practice parameters, American Academy of Allergy, Asthma and immunology, American College of allergy, Asthma and immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and immunology. Drug Allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy asthma Immunol*. 2010; 105 (4): 259.

71. Bernstein J, Lang D, Khan D. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1270-7.
72. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368 (10): 924.
73. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132 (1): 101-9.
74. Ozcan E, Notarangelo LD, Geha RS. Primary immune deficiencies with aberrant IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1054-62.
75. Secord EA, Kleiner GI, Auci DL, et al. IgE against HIV proteins in clinically healthy children with HIV disease. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98 (5 Pt 1):979.
76. Pellegrino MG, Bluth MH, Smith-Norowitz T, et al. HIV type 1-specific IgE in serum of long-term surviving children inhibits HIV type 1 production in vitro. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18 (5):363.
77. Berezcky S, Montgomery SM, Troye-Blomberg M, et al. Elevated anti-malarial IgE in asymptomatic individuals is associated with reduced risk for subsequent clinical malaria. *Int J Parasitol* 2004; 34 (8):935.
78. Duarte J, Deshpande P, Guiyedi V, et al. Total and functional parasite specific IgE responses in Plasmodium falciparum-infected patients exhibiting different clinical status. *Malar J* 2007; 6: 1.
79. Pritchard DI, Quinnell RJ, Walsh EA. Immunity in humans to *Necator americanus*: IgE, parasite weight and fecundity. *Parasite Immunol* 1995; 17(2):71.
80. Bluth MH, Robin J, Ruditsky M, et al. IgE anti-Borrelia burgdorferi components (p18, p31, p34, p41, p45, p60) and increased blood CD8+CD60+ T cells in children with Lyme disease. *Scand J Immunol* 2007; 65(4):376.
81. Smith JK, Krishnaswamy GH, Dykes R, et al. Clinical manifestations of IgE hypogammaglobulinemia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78(3):313.
82. Kumar V, Sharma A. Mast cells: emerging sentinel innate immune cells with diverse role in immunity. *Mol Immunol* 2010;48(1-3):14-25.
83. Chan RW, Lai FM, Li EK, et al. Imbalance of Th1/Th2 transcription factors in patients with lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (8):951.
84. Jensen-Jarolim E, Gomez-Casado C, Pacios LF, et al. The major allergens of birch pollen and cow milk, Bet v 1 and Bos d 5, are structurally related to Human Lipocalin 2, enabling them to Manipulate T-Helper Cells depending on their load with siderophore-bound iron. *J Allergy Clin Immunol* Feb 2015; 135(2): AB187.
85. Fu SL, Pierre J, Smith-Norowitz TA, et al. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells. *Clin Exp Immunol* 2008; 153 (3):401.
86. Nigro EA, Brini AT, Soprana E, et al. Antitumor IgE adjuvanticity: key role of Fc epsilon RI. *J Immunol* 2009; 183 (7): 4530-6.
87. Cox L, Nelson H, Lockey R. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; S1-55.