

LA IgE

Plutarco Naranjo

En la historia de la medicina existen ciertos hechos históricos en apariencia inclusive paradójicos. En 1.631 el jesuita Juan López fue curado por un shamán, un curandero de la tribu de los malacatos en el sur oriente de mi país el Ecuador fue curado de su paludismo, fue el primer europeo que fue curado de paludismo y con esa curación comienza un gran capítulo de la medicina en el mundo.

El tratamiento etiológico específico, pero paradójicamente 200 años antes de que se descubra el agente causal de dicha enfermedad. Algo parecido ha sucedido con la inmunoglobulina E. En la década de los 60 los esposos Ishizaka aislaron una nueva inmunoglobulina que encontraron en concentraciones muy bajas en pacientes alérgicos y poco tiempo luego se identificaba esta inmunoglobulina G con aquella sustancia que teóricamente debían existir pues habían pruebas indirectas que demostraban la existencia de lo que Coca y Kuc llamaron la reagina. Teóricamente se postuló que debe haber un anticuerpo que condiciona la reacción alérgica y la reacción anafiláctica y por eso se le llamó la la reagina. Una vez que se identificó la reagina con la inmunoglobulina E, pues hubo una gran luz en el mundo de la medicina particularmente en este gran capítulo de la alergia y la anafiláxis, se dijo: aquí ha estado la reagina, hemos descubierto el anticuerpo responsable de los fenómenos alérgicos y de hipersensibilidad en general en los que se había ya antes demostrado la reagina y comenzó entonces un estudio muy intenso, muy activo de los aspectos fisiopatológicos relacionados con la inmunoglobulina E es decir, la siguiente, se acumuló una gran cantidad de conocimientos que hoy podrían llenar algunos estantes de una biblioteca sobre lo que es la inmunoglobulina E en su composición química, en su comportamiento bioquímico y sobre todo en su papel fisiopatológico en los que son los fenómenos de la alergia y la anafiláxis.

Entre esa gran cantidad de conocimientos, aquí estematizo algo que ya es bien conocido, una célula plasmática especial produce la inmunoglobulina E una de cuyas características es el cececil es decir, el ir a ocupar receptores especiales en los mastocitos y los basófilos y cuando por segunda vez entra el antígeno, la unión antígeno anticuerpo hace de mecanismo disparador de un fenómeno bioquímico que concluye en este momento con una liberación de una gran cantidad de mediadores químicos de los cuales el primero que fue descubierto y descrito por Sir Henry Gei premio nobel justamente por eso fue la histamina.

Cuando las técnicas se afinaron y se simplificaron se comenzó a es-

tudiar entonces la existencia o no de inmunoglobulina E en otros pacientes con otros procesos patológicos y sobre todo comparativamente a ver si existía en pacientes humanos y hubo gran sorpresa en todos los pacientes normales se encontró también la inmunoglobulina y viene entonces el gran interrogante: No ha sido la inmunoglobulina propia específica de este campo de la patología de la alergia. Es un anticuerpo que también hay en los pacientes normales?. Qué hace en los pacientes normales?. Y aquí comienza entonces una serie de investigaciones que aspiro a presentar muy resumidamente en esta intervención para decir qué es lo que hace la inmunoglobulina fisiológicamente pero desde este momento quiero sentar el concepto rectificando a lo que habíamos tenido o sostenido por cosa de veinte años que la inmunoglobulina E aunque está en los pacientes alérgicos y usualmente en una concentración mayor. Aquí puede verse el promedio normal para pacientes normales, la raya horizontal, un poco más de cien nanogramos, esto comenzó dosificándose en unidades, actualmente se prefiere la dosificación en nanogramos a pacientes con asma que efectivamente en promedio se ve que llega a tres, cuatro veces más que los normales, pero, lo que es necesario poner énfasis es que se trata de un anticuerpo tan normal como los otros y que ~~simplemente~~ cumple papeles fisiológicos en todos los individuos.

Y ahora permítanme presentarles en forma sumamente esquematizada alguno de los pasos que se han ido desarrollando a lo largo de la escala zoológica en los mecanismos de defensa de los organismos particularmente de los vertebrados en adelante. Si ustedes quieren utilizar terminología darwiniana pues hay la lucha por la vida, si se quieren otros conceptos hay la disputa por la materia básica de la vida los alimentos y esto se aprecia desde los microorganismos entre sí mismos que disputan en el espacio vital el alimento vital para cada uno de ellos. Aquí estematizo una célula cualquiera del organismo con la proteína del complejo inmuno de inmunohistocompatibilidad uno o primero que hay en toda célula. Esta célula puede ser atacada por virus (aquí representados por esa pequeña figura), el virus se vuelve intracelular pero al volverse intracelular por mecanismos que ahora se conocen muy bien deja parte de su propia proteína que sirve de recubierta a sus ácidos nucleicos o ribonucleicos según el tipo de virus de manera que se organiza un nuevo receptor que el linfocito primario (todavía estamos a nivel de peces) es capaz de reconocer como algo heterólogo, como algo ajeno cuando está asociada esta proteína del complejo de histocompatibilidad con la proteína viral, esto hace que atraiga al linfocito citotóxico, se une con el receptor del linfocito, el linfocito produce una serie de sustancias tóxicas que acaban terminando como en la parábola de Sansón que removió

el templo y murieron los que son y los que no son. Aquí termina muriendo el virus dentro de la célula pero también termina muriendo la célula. He aquí el mecanismo más sencillo de defensa biológica de los organismos superiores llamado como tal desde los primeros vertebrados en adelante; pero este es un mecanismo sumamente expensivo para el vertebrado que se defiende, es una lucha cuerpo a cuerpo entre una célula infectada y un linfocito, efectiva si el ataque no es muy grande pero inefectiva si el virus ~~no~~ logra multiplicarse y entonces no va a haber tantos linfocitos y tantas células que puedan ser destruidos por ese mecanismo. Si nosotros existimos de acuerdo a la teoría de la evolución es porque se fueron desarrollando nuevos mecanismos defensivos.

Estematizo el siguiente perfectamente conocido, con participación ya en este caso de macrófago, también presenta las proteínas en su membrana del complejo de histocompatibilidad pero en este caso de tipo dos. El macrófago es capaz de fagocitar a los antígenos virus, bacterias y otros tipos de antígenos pero no a todos, se produce algo semejante a lo que describí hace un momento hay el proceso de digestión hasta que una parte del antígeno es eliminado hacia la membrana y junto al complejo forman un nuevo receptor. Hay que agregar que el macrófago secreta una sustancia la interleuquina 1 que que atrae a las células T inmadura bajo efecto de esta sustancia comienza a producirse la multiplicación celular y da por resultado por lo menos dos tipos de células nuevas, la que queda con memoria inmunogénica y la que va a convertirse en célula ayudadora es decir, la subfamilia de los linfocitos ayudadores.

El linfocito ayudador secreta otra interleuquina dos y con esa atrae a nuevos linfocitos que multiplicándose van de nuevo a madurar en dos tipos de célula, la célula B con memoria que responderá más rápidamente la próxima vez que entre el mismo antígeno y la que va a evolucionar, la célula B madura plasmática que va a convertirse en la fábrica de estos pequeños soldaditos que van a dar una gran infantería, con esto en vez de que una sola célula tenga que luchar con otra, vamos a contar con miles y millones de estos pequeños soldaditos que vayan a defender al organismo contra los agentes agresores.

En este campo se han hecho tantos estudios inclusive de la estructura inclusive molecular de los anticuerpos, sobre esto hay una abundantísima literatura.

Las secciones que componen un anticuerpo, las características de cada uno de esto, esto es tan conocido .

Bueno,

hay toda la clasificación de las principales inmunoglobulinas, sus subclases y las características correspondientes que actúan con complemento o no etc.

Qué pasa entonces con todas esas inmunoglobulinas sobre todo del tipo G en sus distintas variedades sobre todo las G1 y la continuación de aquella escena que estaban viendo, pues esos anticuerpos, esas inmunoglobulinas tienen características estructurales como para unirse selectivamente con los antígenos que habían ingresado en el organismo, entonces aquí cada soldadito cada dos o tres está luchando contra estos invasores, formando complejos inmunes los cuales se unen a los receptores también propios de los fagocitos, los macrófagos particularmente en el primer momento el anticuerpo la inmunoglobulina lo único que hace es bloquearle al antígeno ~~impedirle~~ impedirle que éste si es una bacteria siga multiplicándose pero no logra destruirle, quien destruye en realidad es el fagocito que luego devora a todos estos complejos los propios los anticuerpos y los antígenos que vienen de afuera y puede concluir entonces la invasión, puede concluir la infección. Seguramente este mecanismo ha sido muchísimo más eficiente, más multiplicador de defensas que el primero que describí, pero con seguridad en evolución biológica tampoco fue eficiente porque hay otros antígenos, adelantaré ya como los parásitos, los helmintos sobre todo, partículas del aire como pólenes, esporas de hongos decritos de dermatofagoides de cualquiera de las especies faronis, farenai, etc. peronismus, en ellos no opera suficientemente estos mecanismos, cierto que opera pero no lo suficiente y entonces aparece un nuevo mecanismo, ahora nos vamos ya a la guerra química. Antes estuvimos con una guerra de soldados y esto que representa la artillería cuando vienen los macrófagos y destruyen pero ahora nos vamos a la guerra química y aparece un primer mecanismo que aquí representa sumamente simplificado, estos complejos inmunes no sólo que son fagocitados como acá sino que pueden iniciar la famosa cascada de complemento. Una de cuyas consecuencias primarias. Es la producción de polifétidos del tipo de C-2 es decir, fracciones de la segunda, la fracción C-2 del complemento que actúa por primera vez como sustancias vaso dilatadoras y luego se produce también sustancias hiotáxicas. Este mecanismo químico qué repercusión biológica tiene?. Al producirse vasodilatación la primera consecuencia es que hay un gran aporte nuevo de células blancas de la sangre que pueden venir a ayudar en la lucha en la defensa del organismo.

Y ahora tenemos entrando en la inmunoglobulina E para ir ubicando su papel fisiológico de nuevo la célula B propia de la producción de la immuno-

globulina E. Unas producen inmunoglobulina E, otras subfamilias o subcebs de células B produce la inmunoglobulina E. Ahora aparece otro mecanismo ligado con esta inmunoglobulina. Esta aparece ya en los mamíferos pero se esboza en categorías de enflases zoológicas anteriores. La inmunoglobulina E como mencioné ya viene a fijarse en la membrana de los mastocitos RICH y basófilos, este fue el primer concepto, hoy sabemos que no solamente se fija en mastocitos y basófilos también en neutrófilos y en otras células blancas, no voy a entrar en esos detalles, pero en el momento en el que viene por segunda vez el antígeno al unirse con dos inmunoglobulinas E a nivel de la membrana del mastocito del basófilo desencadena un gran mecanismo bioquímico cuya respuesta como mencioné antes es la liberación explosiva, esta es una bomba explosiva, el mastocito y el basófilo son verdaderas bombas explosivas que al ser manipulado el gatillo desencadenan la liberación de cantidades muy grandes de mediadores químicos inicialmente hablamos de la histamina, más tarde de la sustancia de reacción lenta que está perfectamente identificada como los varios leucotrienos pero sin entrar en detalles qué hacen estos mediadores químicos?. Esencialmente producen vasodilatación y otros fenómenos que dan inflamación y tienden a localizar la invasión a localizar ese puente que han abierto los antígenos, por otra parte liberan sustancias quimiotácticas que van a traer selectivamente a neutrófilos y sobre todo a los macrófagos, luego producen otros efectos. Tratándose de parásitos puede adelantar son efectos tóxicos. A esto hay que agregar un nuevo elemento que también ha constituido un misterio por mucho tiempo el eocinófilo. Qué papel juega fisiológica y patológicamente el leocinófilo?. El mastocito secreta entre estos mediadores químicos el llamado factor quimiotáctico del leocinófilo que hace que venga el eocinófilo. Desde tiempo atrás hemos sabido que en los fenómenos alérgicos hay eosinofilia que en ciertas parasitosis hay eosinofilia?, era simplemente un signo clínico. Aquí hay eosinofilia, puede tratarse de alergia, puede tratarse de una parasitosis. Hoy ya sabemos un poco más.

Y ahora lo que sabemos que digamos son conocimientos mucho más recientes está ligado sobre todo con parásitos y entre los parásitos esencialmente una buena variedad de helmintos pero mencioné también ya otros como pólenes y esto que va creando una cierta relación con los fenómenos alérgicos. Supongamos aquí un helminto, el helminto dentro del intestino produce una serie de sustancias, secreta una serie de sustancias por sí mismo o como resultado del ataque que está sufriendo de jugos o de un medio relativamente inóspito de manera que se establece inmediatamente una lucha entre el

parásito y el huesped. Algunas de estas sustancias activan a la célula T, esta célula activada activa en un segundo momento y produce las células B productoras de la inmunoglobulina E, de manera que aquí fisiológicamente aparece la inmunoglobulina E como un mecanismo defensivo contra este tipo de intruso agresor o de antígeno. Estas maduran, producen la inmunoglobulina E en forma precipitada. Establece una lucha muy linda cuando uno entra en detalles, el parásito trata de engañar a estas células, el parásito induce a que se produzcan cantidades muy grandes de inmunoglobulina e inespecíficas cuando uno estudia selectivamente esta inmunoglobulina frente a antígenos de sólo el parásito alrededor del 10% solamente es inmunoglobulina específica el resto es inespecífica para engañar a los mecanismos defensivos si me permiten hablar en sentido teriológico, de manera que el parásito pueda seguir prosperando. Además esta célula es capaz de producir cierto tipo de linfoquina que recluta a nuevas células B productoras de inmunoglobulina. La verdad es que es un disparo de escopeta que hace el parásito y que se producen cantidades muy grandes de inmunoglobulina E. En los parasitados con el min-to se encuentra altísimas concentraciones.

Y aquí vuelvo al eocinófilo, ya se había conocido a través del estudio de la microscopía electrónica que existen unas infusiones especiales, inclusive se conoce su estructura fina, existen proteínas catiónicas, la una que se llama proteína catiónica del eocinófilo y la otra proteína mayor básica del eocinófilo, las dos pero sobre todo la primera, la llamada catiónica en verdad ambas son catiónicas, son sustancias bastante tóxicas para los helmintos.

Para los helmintos y también para las células de nuestro organismo cuando la invasión de eocinófilos es muy grande. En el asma, en sus formas graves hay destrucción del epitelio de los bronquios por acción de estas proteínas de los eocinófilos. Vuelvo aquí entonces al eocinófilo, unos años atrás probablemente alrededor de unos 10 años se encontró que en el eocinófilo había arilsulfatasa, había estaminasa y otras enzimas. La histaminasa como dice el nombre destruye a la histamina, la arilsulfatasa destruye a los leucotrienos, entonces se dijo Ah, éste ha sido el papel del eocinófilo, éste llega tardíamente a los sitios amagados mientras el mastocito era la bomba explosiva, el eocinófilo es el bombero que viene a apagar el incendio cuando ya no se necesita que siga adelante el incendio, con esta sustancia se inhibía la actividad de los mediadores químicos cuando ya no era necesario y había terminado el problema. Pero no ha sido así, el eocinófilo produce estas proteínas que por sí mismas son capaces de destruir, de matar a los parásitos a los helmintos. Por otra parte produce específicamente leucotrieno C-4

que es un potente constructor de la fibra nisten en este caso del intestino y los otros mediadores químicos que también se liberan por acción de sustancias derivadas del eocinófilo de nuevo del mastocito, éstas de nuevo también tienen efecto inhibitorio, la histamina por ejemplo inhibitoria tóxica para los parásitos. De modo que aquí entran en juego una serie de mecanismos bioquímicos cuyo resultado es el limitar la actividad de los parásitos y vivir su reproducción y en muchos casos destruirlos, pero además no queda en eso, el intestino tiene que movilizar eso porque al destruirse ese parásito produce también productos tóxicos para el huésped de manera que este leucotrieno C-4 ayuda a las contracciones del intestino y puede producirse los episodios diarreicos bastante conocidos en las parasitosis, en las helmintiásis y así eliminarse del parásito. He aquí entonces el rol y el ilogenético papel fisiológico de la inmunoglobulina E.

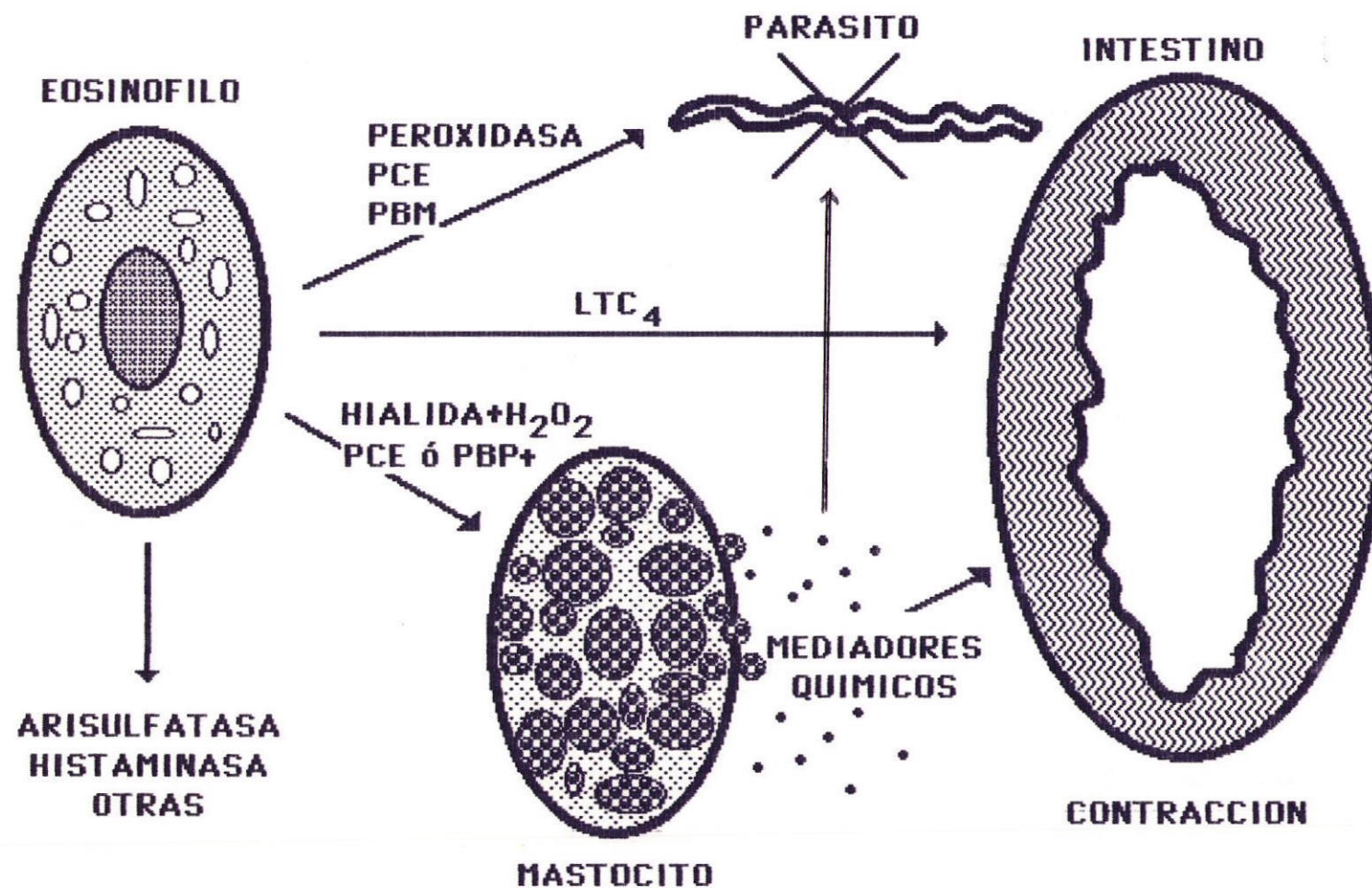
Aquí una lista de los helmintos con lo que se ha trabajado más pero en nuestro medio tenemos otras helmintiásis bastante frecuentes en las que todavía no se ha investigado suficientemente las concentraciones de la inmunoglobulina E pero, quiero indicar aquí algo, nuestra propia cosecha un medio en el que tenemos una contaminación helmíntica bastante alta, una eocinofilia de 5,6, 8% es fácil considerarle como indicativa de un proceso alérgico. Eocinofilias en nuestro medio que pasen del 10% es signo de que ahí hay parasitosis y además hay un proceso alérgico es posible porque puede haber alergia y parasitosis pero ahora se encuentra que la parasitosis puede inhibir un poco las reacciones alérgicas por esa gran producción de inmunoglobulinas E inespecíficas que bloquean también a mastocitos evitando la reacción alérgica pero sobre todo con los diferentes tipos y clases de los helmintos este mecanismo que entra en juego también como mencionaba ya por ejemplo en la entidad bien conocida la cerpilosis broncopulmonar alérgica el eocinófilo juega este papel bien fundamental y hemos hablado inclusive de eocinofilia tropical habiendo de nuevo encontrado y descrito un síndrome clínico antes de haber conocido cual era el mecanismo.

Entonces la defensa a través de los mecanismos inmunes, inmunes llamemos así, comienza con un linfocito tóxico se perfecciona con la vía alterna del complemento a la que no hice referencia llegando hasta la crisis de bacterias, continúa con la producción de inmunoglobulinas que amplifican la respuesta inmune, continúa con los complejos inmunes con la intervención de complemento y luego toda la cascada de complemento y luego con la presencia del eocinófilo más la producción de inmunoglobulina con sus mediadores quími-

cos con inflamación de la quiniotaxis, todo eso defendiendo al organismo contra los más variados antígenos, inclusive organismos multicelulares como los helmintos. Y a través del eocinófilo también mediante las enzimas tratadas catabolizantes que concluyen buena parte de este fenómeno bioquímico pero con las otras sustancias químicas que completan el mecanismo inmune. ANIX A esto se injerta una zona que fuera primeramente descubierta la anafilaxis y la alergia es decir un fenómeno patológico relacionado con la inmunoglobulina E.

Por qué algunos individuos presentan cuadros patológicos por intermedio de una inmunoglobulina que no ha sido patognomónica de la alergia sino una inmunoglobulina normal, fisiológica que cumple un papel importantísimo en la defensa orgánica, aquí entra la genética. Al parecer el cromosoma seis, no voy a entrar en esos detalles es el responsable de que aproximadamente del que 20 a 30 por ciento de la población del mundo tenga una constitución bioquímica inmune que le hace que con este mismo mecanismo entre en fenómenos patológicos inclusive mortales como es el shock anafiláctico que puede provocar en pocos minutos la muerte.

Hoy hay estudios muy amplios sobre cómo está balanceado el problema de la producción de la inmunoglobulina E y cómo se desbalancea en el alérgico. Con la propia inmunoglobulina E hay mecanismos autoreguladores, la célula B además de otras cosas produce sustancia reguladora, ésta puede actuar sobre la subfamilia LIP₂ positivo que son las células G pero ayudadoras que potencializan la respuesta con la producción de inmunoglobulina E pero al mismo tiempo se producen a través de la otra familia de las células T las supresoras sustancias que van y deprimen a la célula B de manera que cuando ya no es necesario este mecanismo omicestásico está en juego. Esto es lo normal, pero en el paciente alérgico hoy está demostrado que está exagerada esta respuesta positiva potencializadora de producción de inmunoglobulina E y está inhibida la parte relacionada con la supresión, es decir, el alérgico tiene estropeado su mecanismo supresor y exaltado su mecanismo potencializador.



PARASITOSIS CON AUMENTO DE IgE EN SANGRE

HELMINTIASIS:

A. MEMATODOS:

ANQUILOSTOMIASIS
(ANQUILOSTOMA Y NECATOR)
ASCARIDIASIS
CAPILARIASIS
FILARIASIS
ONCOCERCOSIS
TOXOCARIASIS
TRIQUINOSIS

B. CESTODOS:

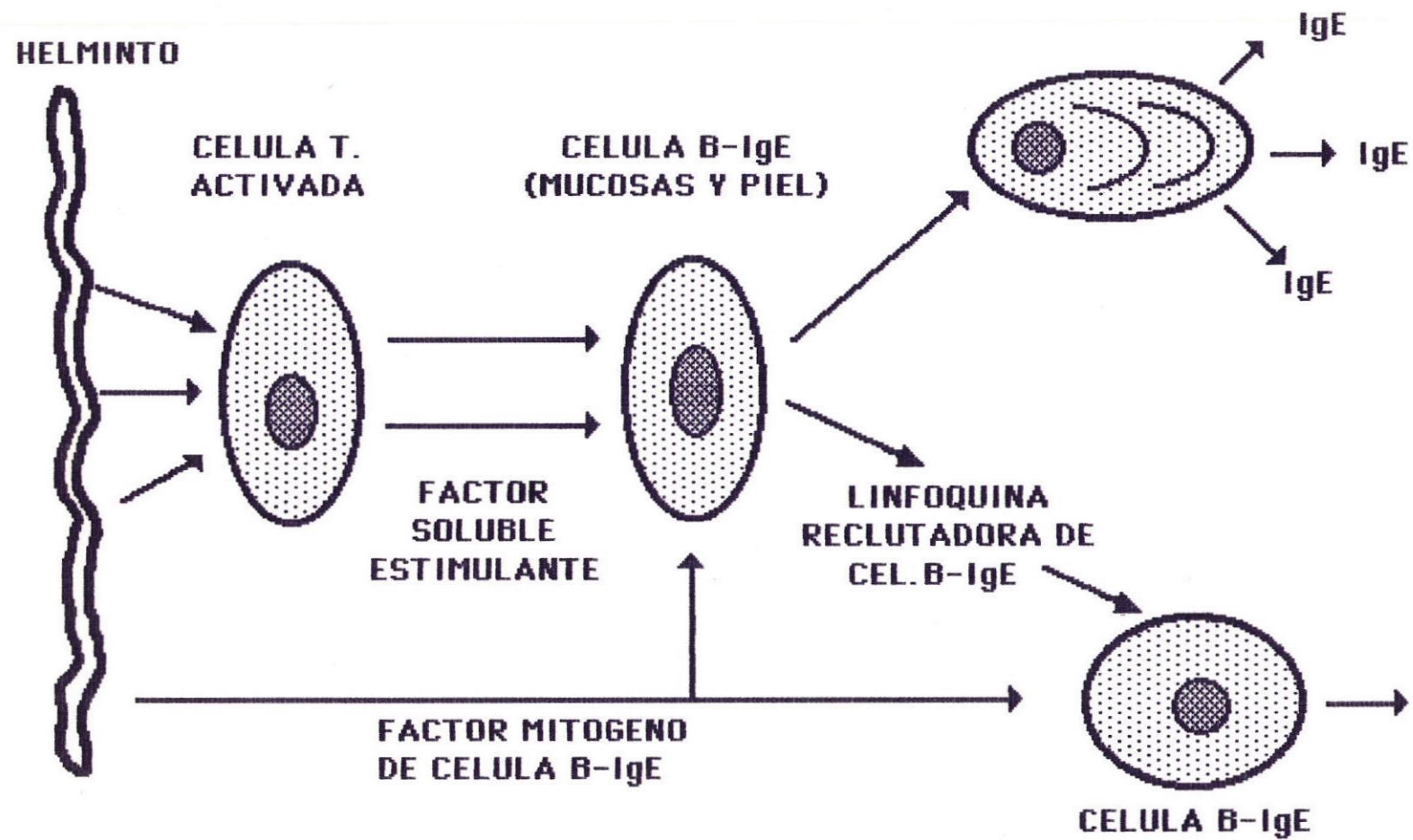
EQUINOCOCOSIS
(HIDATIDOSIS)

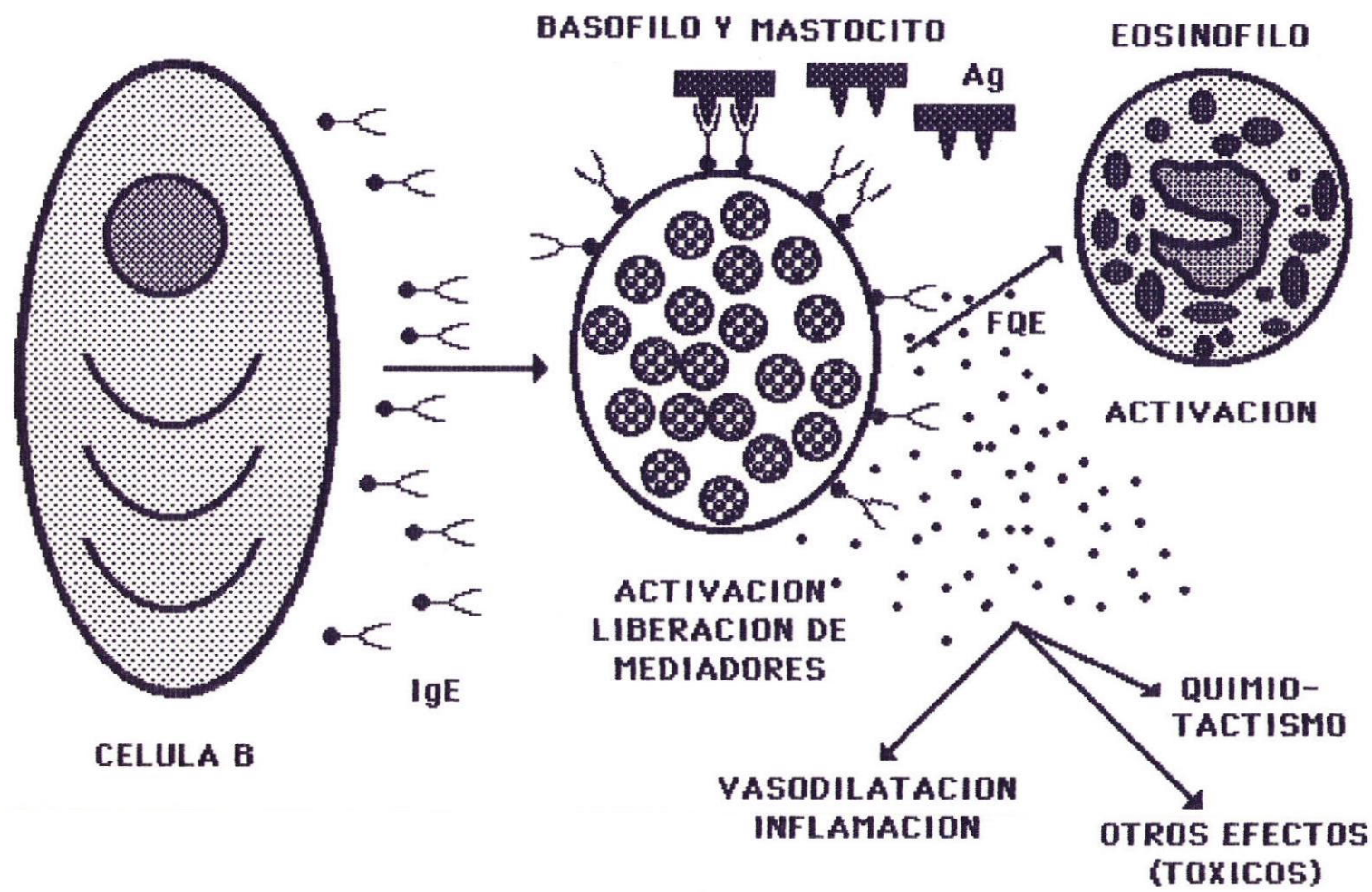
C. TREMATODOS:

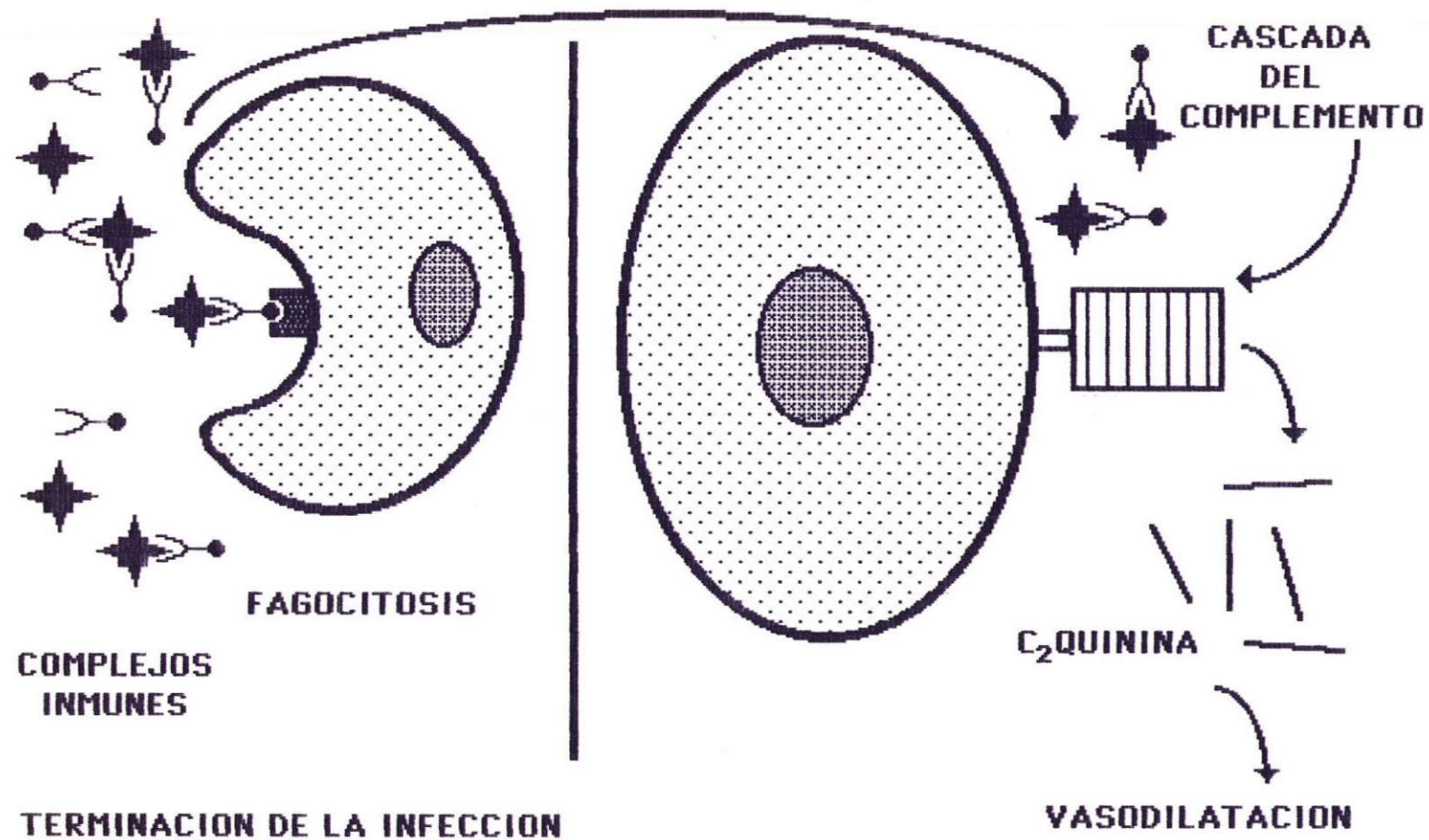
ESQUISTOSOMIASIS

HONGOS:

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALERGICA



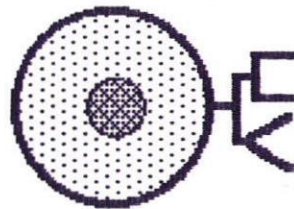
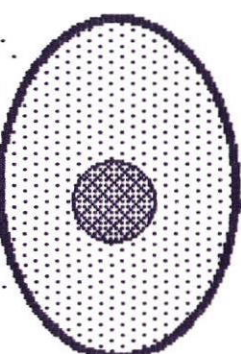
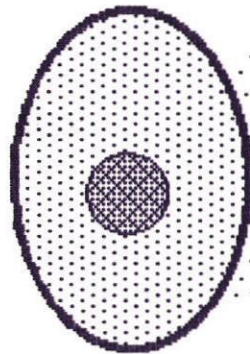




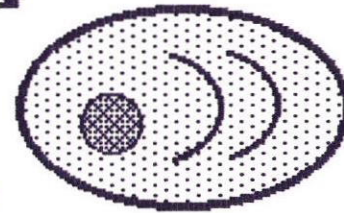
CELULA
AYUDADORA

CELULA B
ACTIVADA

CELULA B
(MEMORIA)



PROLIF.
Y
MADURACION



CELULA
PLASMATICA

PRODUCCION Y
SECRECION
DE Igs.

