

112372ij
⑪



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL C. M. LA RAZA
I. M. S. S.**



**NIVELES SERICOS DE INMUNOGLOBULINA G
EN PACIENTES CON ASMA BRONQUIAL**

TESIS DE POSTGRADO

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

P R E S E N T A :

DR. JESUS ARIAS GOMEZ

DIRECTOR DE TESIS :

DR. DAVID BARRERA SALCEDO



IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



MEXICO, D. F.

1989

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Antecedentes científicos	1
Objetivos	4
Material y métodos	5
Resultados	6
Discusión	13
Conclusiones	15
Bibliografía	16

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

Las crisis asmáticas en la edad pediátrica con frecuencia se inician simultáneamente con infecciones del aparato respiratorio y se han denominado clínicamente "asma infecciosa"(1). La localización de la infección es con mayor frecuencia del aparato respiratorio superior (1, 2).

Las investigaciones de la función inmune humoral en niños -- con infecciones respiratorias repetidas crónicas asociadas -- con las crisis asmáticas son diversas. Niveles anormales de una o más inmunoglobulinas séricas han sido reportados en niños con asma crónica y severa, asociado a infecciones del -- tracto respiratorio superior. Algunos pacientes muestran niveles séricos bajos de inmunoglobulina G, otros muestran deficiencia selectiva de inmunoglobulina A, los niveles bajos de estas dos inmunoglobulinas se asocian en ocasiones con deficiencia de subclases de inmunoglobulina G (4).

Berger y colaboradores (5) describen 253 pacientes asmáticos de los cuales, el 75% tuvieron crisis asmática desencadenada por infección respiratoria, más del 90% de ellos tuvieron -- disminución de inmunoglobulina G sérica de diverso grado, lo que sugiere la existencia de un defecto inmunológico intrínseco, es posible que el tratamiento con esteroides fuera también causa de disminución de la inmunoglobulina G sérica(6). Diversos autores han encontrado resultados contradictorios -- en un intento por correlacionar los niveles séricos de las -- inmunoglobulinas A y G, y las subclases de inmunoglobulinas G. Björkander (7) encontró asociación entre la deficiencia -- de inmunoglobulina A e inmunoglobulina G₂, mientras que Oxe-

lius (8) reportó en 37 pacientes con deficiencia en los niveles séricos de inmunoglobulina A, sólo 7 (19%) con niveles inferiores de inmunoglobulina G₂. Por otro lado y con respecto a los niveles de inmunoglobulinas G total existe la misma controversia. Corbo (9) no encontró correlación entre las infecciones respiratorias frecuentes, los niveles totales de inmunoglobulina G y las subclases de inmunoglobulina G; sin embargo, Berger (5) reportó en el 90% de sus pacientes estudiados, disminución de los niveles totales de inmunoglobulina G, por lo menos en algún grado. Page y colaboradores (10) determinaron en el 80% de sus pacientes con disminución de alguna de las subclases de la inmunoglobulina G, niveles bajos de inmunoglobulina G total. Los métodos de laboratorio para la determinación de las subclases de inmunoglobulina G, no son fácilmente asequibles (7).

Hasta el momento no es posible establecer el mecanismo por el cual hay disminución de la inmunoglobulina G sérica. Se ha demostrado una disminución en la síntesis o un incremento en el índice catabólico sobre los niveles séricos de la inmunoglobulina G en pacientes voluntarios y en aquellos con tratamiento a base de esteroides, en lapsos cortos o prolongados. Por otro lado, y aunque es escasa la información, se ha demostrado, tanto en modelos animales como en humanos, un efecto de la teofilina, de agentes adrenérgicos y fenobarbital, sobre los linfocitos en sangre periférica, sugiriendo que tales drogas pueden alterar de alguna manera la formación de anticuerpos y la producción de las inmunoglobulinas (5,11). Otro mecanismo implicado es la consideración de que

el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, y que es la infección, principalmente viral, la que juega un papel muy importante para la iniciación del proceso inflamatorio (10).

El significado clínico de esta observación radica en que estos pacientes sufren de frecuentes internamientos hospitalarios y por ende ausencia escolar y, en no pocas ocasiones, laboral por parte de los padres con sus consecuencias predecibles, así como dependencia importante de medicamentos "antiasmáticos", y ante la deficiencia documentada de inmunoglobulina G, pueden ser susceptibles de tratamientos con gamma-globulina en casos adecuadamente seleccionados. Page (10) manejó un grupo de pacientes asmáticos con infecciones sinoculmonares repetidas y deficiencia de inmunoglobulina G a base de gamma-globulina. Administró una dosis inicial de 200 a 400 mg/Kg/IV, como dosis inicial, y dosis subsecuentes a razón de 100 a 300 mg/Kg/IV en forma semanal durante un lapso de cuatro semanas. En este grupo el número de infecciones sinoculmonares disminuyó en forma considerable hasta en un 80% durante un seguimiento de 4 años, así mismo, se demostró que estos pacientes dependieron menos de los medicamentos para el control del asma bronquial, por otra parte, las pruebas de función pulmonar mostraron ostensible mejoría y como consecuencia se limitó el ausentismo escolar; resultados similares han sido reportados por otros autores (12,13).

OBJETIVOS.

Primario: determinar los niveles séricos de la inmunoglobulina G en pacientes con asma bronquial con y sin infecciones de las vías respiratorias.

Secundario: establecer la frecuencia de procesos infecciosos de las vías respiratorias con crisis asmáticas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En México no hay estudios sistematizados de niveles de inmunoglobulina G sérica en pacientes con asma bronquial con y sin infecciones de las vías respiratorias de revatición.

HIPOTESIS.

1. En pacientes con crisis asmáticas frecuentes hay disminución de los niveles séricos de la inmunoglobulina G.
2. En pacientes con crisis asmáticas frecuentes no existe -- disminución de los niveles séricos de la inmunoglobulina G.

MATERIAL Y METODOS.

Se incluyeron 22 pacientes de ambos sexos que ingresaron al servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital General del Centro Médico la Raza, que se encontraban comprendidos entre los 3 y 16 años de edad con el diagnóstico ya establecido de asma bronquial.

Se investigó a su ingreso el número de procesos infecciosos por interrogatorio directo o consulta del expediente clínico el número de procesos infecciosos durante el último año, de igual manera se obtuvieron el número de crisis asmáticas agudas en el mismo lapso de tiempo, haciendo énfasis en aquellas ocasiones que ameritaron de manejo intrahospitalario. El uso de medicamentos "antiasmáticos" (de manejo domiciliario) también fue registrado.

A su llegada al servicio, se estableció el motivo de ingreso así como la presencia proceso infeccioso asociado, se inició manejo para la crisis y para el evento infeccioso en caso de que lo ameritara. Obtuvimos de cada uno de los pacientes — incluidos, mediante punción venosa periférica, dos centímetros cúbicos la cual fué centrifugada de inmediato una vez coagulada la muestra, se separó el suero y se mantuvo en refrigeración a -4°C hasta su procesamiento.

Se realizó en la sección de Inmunología del Laboratorio Central, por la técnica de inmunodifusión radial la determinación de los niveles séricos de la inmunoglobulina G. Análisis estadístico: prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS.

Se estudiaron 22 pacientes con un promedio de 6.8 años de edad (rango de 3.1 a 14.4 años), 17 (77%) fueron del sexo masculino y 5 (33%) del femenino. Todos ellos contaban con el diagnóstico previo de asma bronquial determinando un tiempo medio de evolución del asma bronquial de 4.8 años.

Veintiuno (95%) se presentaron con crisis asmática y manifestaciones de insuficiencia respiratoria aguda (cuadro 1), ameritando de manejo para el control de su crisis, de estos 21 pacientes, 14 (63%) precisaron de internamiento debido a que persistieron las manifestaciones de broncoespasmo después de la aplicación de adfenalina y sesiones de presión positiva más salbutamol. El paciente que no presentó crisis asmática fué ingresado por vómitos en estudio, contando con el antecedente de probable reflujo gastroesofágico, así como procesos infecciosos frecuentes de las vías respiratorias.

En 16 (72%) pacientes se encontró un proceso infeccioso asociado (cuadro 2), el cual fué localizado en todos los casos a las vías aéreas superiores, en doce casos (54%) la infección se localizó a amígdalas y faringe, siendo en 9 casos (75%) de características bacterianas y el resto 3 (25%) de características virales, el resto de los pacientes, cuatro (18%) se asociaron con rinosfingitis, presentandose en 3 de ellos con características virales.

Se encontró que 13 (59%) pacientes contaban con más de 6 procesos infecciosos durante el último año, con un promedio en esta población de 9.7 episodios/año.

De estos pacientes, 8 (36%) ameritaron de cuando menos en tres ocasiones de manejo hospitalario para el control de la crisis aguda durante el último año de evolución. (cuadro 3).

En el grupo de pacientes que no tenían antecedentes de inter - namiento, se presentaron cuatro con antecedentes de infeccio - nes frecuentes, que también se encontraron con crisis asmáti - cas frecuentes. La diferencia fué significativa (p menor de 0.05) para cada uno de los parámetros reportados en la tabla - cuatro.

Los valores de la inmunoglobulina G sérica se encontraron en - los rangos normales ($1264\text{mg} \pm 241$) para los 22 pacientes es - tudiados (cuadro 5). Divididos por grupos de edad y la fre - cuencia de procesos infecciosos de las vías respiratorias, só - lo el grupo de 6 a 8.9 años, se encontró por debajo de la me - dia para la edad pero sin ser significativos (fig. 1).

De los 22 pacientes estudiados, 13 (59%) ameritaron de medica - ción domiciliar para el control del asma bronquial, 10 (45%) precisaron de cuando menos dos medicamentos, sólo en 2 (9%) - pacientes se había utilizado prednisona por períodos de 3 me - ses, los otros fármacos empleados incluyeron: salbutamol, ke - totifeno y teofilina.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Quadro 1
Signos y síntomas en 22 pacientes asmáticos

Tos	21	95 %
Taquíneas	21	95
Sibilancias	18	81
Fiebre	14	63
Rinorrea	16	72
Odinofagia	6	27

Quadro 2
Infecciones asociadas en 22 pacientes asmáticos

Paciente	Faringoamigdalitis		Rinofaringitis	
	Bacteriana	Viral	Bacteriana	Viral
1	+			
2	+			
3		+		
4	+			
6				+
7	+			
8		+		
11		+		
12	+			
13				+
14			+	
15	+			
16	+			
17	+			
19				+
22	+			
total	16 (72%)	9 (40%)	3 (13%)	1 (4%) - 3 (13%)

Cuadro 3

Paciente	Internamientos en el último año	Crisis asmática en el último año	Infecciones en el últ. año
2	7	10	12
7	6	10	7
15	5	8	8
16	3	10	8
17	2	8	12
18	4	8	12
19	3	6	11
21	3	5	12
22	6	10	15
total	39 (4,3)	75 (8,3) ⁺	97 (10,7) ⁺
() media	4 ⁺⁺	8 ⁺⁺	12 ⁺⁺

⁺ p menor de 0.05 en relación con cuadro 4
⁺⁺ mediana

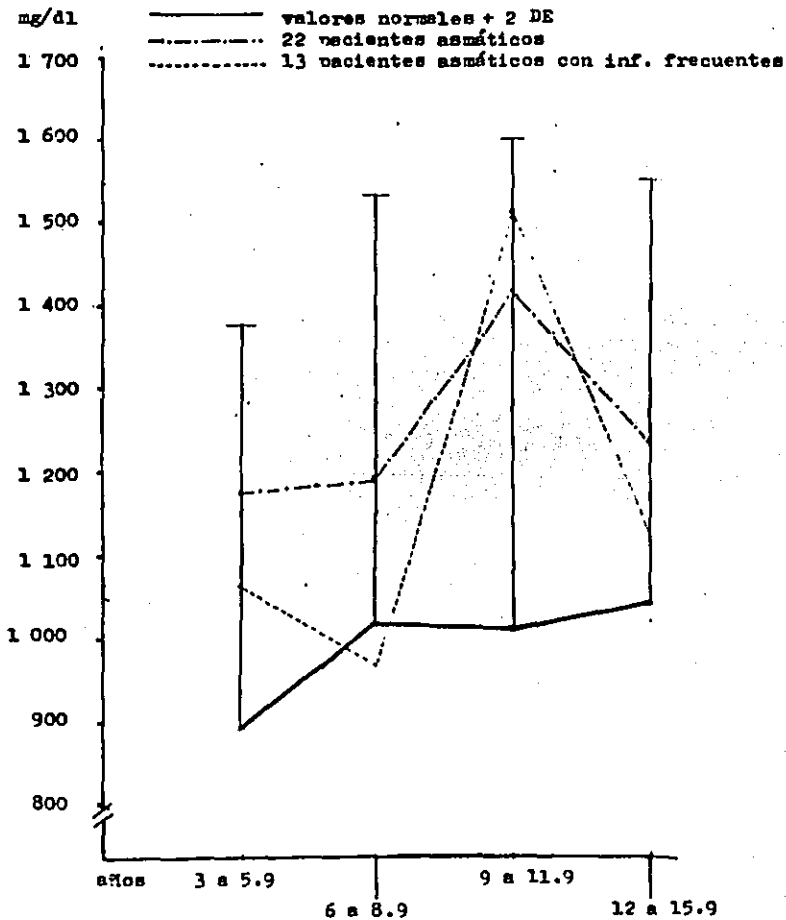
Quadro 4

Paciente	Crisis asmática en el último año	Infecciones en el último año.
1	2	6
3	1	2
4	1	5
5	1	0
6	1	5
8	1	1
9	1	5
10	3	8
11	3	4
12	7	7
13	1	6
14	4	10
20	6	8
total	32 (2.46) ⁺	76 (5.84) ⁺
() media	1 ⁺⁺	5 ⁺⁺
⁺ p menor 0.05		
⁺⁺ mediana		

Cuadro 5.
Niveles séricos de inmunoglobulina G

Paciente	mg/dl	infecciones frecuentes
1	1 326	
2	1 436	+
3	960	
4	1 215	
5	1 555	
6	1 436	
7	1 326	+
8	1 436	
9	1 215	
10	960	+
11	867	
12	810	+
13	1 113	
14	1 734	+
15	1 385	+
16	1 385	+
17	1 496	+
18	1 436	+
19	1 215	+
20	1 062	+
21	1 011	+
22	1 436	+
$\bar{x}=1\ 264 \pm 241$		

Valor normal 1,062 +434 μ g/dl



valores expresados en \bar{x}

FIGURA 1

DISCUSION.

Al igual que en la literatura (16), en nuestro estudio se demostró predominio del sexo masculino (77%).

En esta investigación encontramos que el 72% de los pacientes cursaron con procesos infecciosos frecuentes de las vías respiratorias superiores que coincidieron con crisis asmática, lo cual es comparable con lo reportado por otros autores (1, 2, 3, 10, 16, 17), de estos el 59% ameritaron de manejo hospitalario en cuando menos 3 ocasiones. En dichos estudios se refiere un predominio de infecciones virales, en nuestro estudio encontramos predominio de procesos que sugerían etiología bacteriana (44%).

Los niveles séricos de la inmunoglobulina G de los 22 pacientes estudiados se encontraron en rangos normales a diferencia de lo establecido por otros autores (4, 5); sin embargo, Stanley y col. (9), refieren que la deficiencia selectiva de una o más de las subclases de inmunoglobulina G, principalmente las subclases IgG2 e IgG4, pueden asociarse con niveles séricos normales de inmunoglobulina G total. Por otro lado, la presencia persistente o frecuente de antígenos microbianos en las infecciones respiratorias crónicas o recurrentes debiera producir una elevación en las concentraciones séricas de la inmunoglobulina G total o en sus subclases, hecho que tampoco se comprobó en nuestros pacientes a pesar de utilizar la misma técnica de inmunodifusión radial en nuestro estudio, ya que otros autores (10) a través de la técnica de nefelometría, determinaron en el 80% de sus pacientes disminución de la inmu -

inmunoglobulina G total y de las subclases de ésta, principalmente las mencionadas IgG2 e IgG4.

El antecedente de la localización del proceso infeccioso en -- nuestro estudio, fué en el 100% de los casos en el tracto respiratorio superior, sitio en donde juega un papel importante -- la actividad de la inmunoglobulina A, y es factible que su deficiencia se encuentre en relación con las infecciones frecuentes de las vías respiratorias superiores como ha sido establecido por Bernstein (1).

Por otro lado, el 81% de nuestros casos no contaban con diagnóstico etiológico del asma, considerado de importancia ya que en el asma extrínseca mediada por complejos antígeno-anticuerpo, existe elevación de la inmunoglobulina G dentro de los rangos normales (18), variable que no fué posible controlar en -- nuestro estudio.

CONCLUSIONES

1. Al igual que se reporta en la literatura, en nuestro estudio se observó predominio del sexo masculino.
2. Existió una relación significativa entre el antecedente de procesos infecciosos de las vías aéreas que se asociaron con crisis asmática.
3. La localización del proceso infeccioso, fué en el 100% de los casos en el tracto respiratorio superior, sitio en donde juega un papel importante la inmunoglobulina A, por lo que por lo que probablemente no se alteraron los niveles de inmunoglobulina G en nuestros pacientes.
4. Los niveles séricos de los pacientes con asma bronquial no se vieron alterados en este estudio.
5. Se encontró que en más del 80% de los pacientes no contaban con diagnóstico etiológico, siendo de importancia ya que en el asma alérgica los niveles de la inmunoglobulina G son normales.
6. No es posible establecer que los pacientes estudiados no sean una adecuada competencia inmunológica, ya que no se determinaron las subclases de inmunoglobulina G, las cuales pueden encontrarse deprimidas con niveles séricos de inmunoglobulina G total normales.
7. La muestra estudiada resultó ser pequeña, por lo que es factible que los resultados pudieran estar influenciados por este factor.

BIBLIOGRAFIA.

1. Bernstejn CG, Zur S, Kahane P y col. Serum immunoglobulins in children with asthma associated with severe respiratory tract infections. *Ann Allergy* 1976; 37:126.
2. Rachelefsky GS, Katz RM y Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatr* 1984; 73:526.
3. Chodosh S. Acute bacterial exacerbations in bronchitis and asthma. *Am J Med* 1987; 82:154S.
4. Smith TF, Morris ES y Bain RP. IgG subclasses in nonallergic children with chronic chest symptoms. *J Pediatr* 1984; 105:896.
5. Berger W, Pollock J, Kiechel F y col. Immunoglobulin levels in children with severe asthma. *Ann Allergy* 1978; 41:67.
6. Seggev JS y Batchu S. Effect of prednisone on IgG and subclasses in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:317.
7. Björkander B, Björn B, Oxelius VA y col. Impaired lung function in patients with IgA deficiency and low levels of IgG₂ o IgG₃. *New Eng J Med* 1985; 313:720.
8. Oxelius VA, Laurell AB, Lindquist B y col. IgG subclasses in selective IgA deficiency. *New Eng J Med* 1981; 304:1476.
9. Stanley FJ, Corbo G y col. Serum IgG in chronic and recurrent respiratory infections. *Clin Exp Immunol* 1984; 58:703.
10. Page R, Friday G, Stillwagon P y col. Asthma and selective immunoglobulin subclasses deficiency: Improvement of asthma.

- after immunoglobulin replacement therapy. J Pediatr 1988; 112:127.
11. Sherman NA, Smith RS y Middleton E. Effect of adrenergic - compounds amynophiline and hydrocortisone, on in vitro --- immunoglobulin synthesis by normal human peripheral linpho cites. J Allergy Clin Immunol 1973; 52:14.
 12. Schur PH, Boral H, Gelfand BW y col. Selective gamma-globu lin deficiencies in patients with recurrent pyogenic infec tions. New Eng J Med 1970; 283:631.
 13. Rolfman CM, Lederman HM, Lavi SS y col. Benefit of intra-- venous IgG replacement in hypogammaglobulinemic patients - with chronic sinopulmonary disease. Am J Med 1985; 79:171.
 14. Abo W, Oyanagi K, Sakuma Y y col. Isolated IgG deficiency- clinical, immunologic, and pathologic investigations. J Pediatr 1980; 97:98.
 15. Cejka J, Wood DW y Sukim Ch. Immunoglobulin concentrations in sera of normal children: Quantitation against an Inter- national reference preparation. Clin Chem 1974; 20:656.
 16. Chantarojansiri T, Nichols DG y Rogers MC: Lower airway - disease: Bronchiolitis and asthma. En: Gardner J y Eckhart C. eds: Textbook of pediatric intensive care. Baltimore: - Williams and Wilkins, 1987: 199-227.
 17. Linna O. A 5 year prognosis of childhood asthma. Acta Pae- diatr Scand 1985; 74:442.
 18. As a. Diagnóstico de alergia respiratoria de tipo inmedia- to. Clin Ped N A 1975; 1:33.