

11220



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION DE LA FACULTAD DE
MEDICINA**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO**

DEFICIENCIA DE INMUNOGLOBULINA E

TRABAJO DE INVESTIGACION

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
SUBESPECIALIDAD DE
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA**

P R E S E N T A

DRA. ROSALINDA MARTINEZ ALONSO

ASESOR DE TESIS

DR. JAVIER GOMEZ VERA



ISSSTE

MEXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



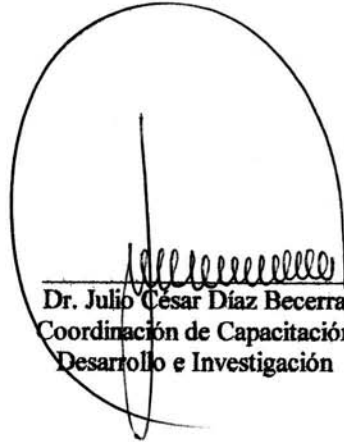
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



Dr. Julio César Díaz Becerra
Coordinación de Capacitación
Desarrollo e Investigación



M en C. Hilda Rodríguez Ortiz
Jefe de Investigación

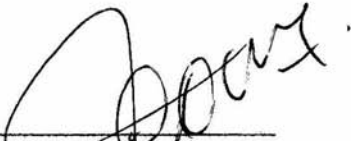


Dr. Luis S. Alcázar Álvarez
Jefe de enseñanza

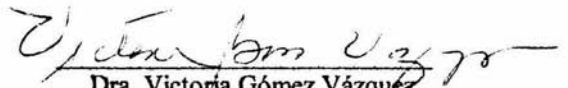




Dr. Javier Gómez Vera
Profesor Titular



Dr. Javier Gómez Vera
Asesor de Tesis



Dra. Victoria Gómez Vázquez
Vocal de Investigación

INDICE

RESUMEN.....	1-2
INTRODUCCIÓN.....	3-4
MATERIAL Y METODOS.....	5
RESULTADOS.....	6
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	7
DISCUSIÓN.....	8
CONCLUSIONES.....	9
REFERENCIAS.....	10

Agradecimientos

A Dios por permitirme el milagro de la Vida

Rosalinda Martínez Alonso

Deficiencia de Inmunoglobulina E

Rosalinda Martínez Alonso. * Javier Gómez Vera. **

Resumen

Antecedentes: Desde que la Inmunoglobulina E (IgE) fue descubierta por Ishizaka en 1966, diversos estudios han reportado alteraciones en su producción asociadas con diversas enfermedades. Su incremento ha sido asociado a la presencia de enfermedades alérgicas y a infestaciones parasitarias y la disminución en su síntesis se ha asociado a ciertas inmunodeficiencias primarias con incremento en la susceptibilidad a diversas infecciones.

Objetivo: Correlacionar el incremento en la susceptibilidad a infecciones respiratorias con la deficiencia de Inmunoglobulina E.

Material y Métodos: Se realizó un estudio transversal observacional donde se determinó IgE a todos los pacientes que acudieron al servicio de alergia con antecedentes de infecciones severas, repetitivas ó de difícil control del tracto respiratorio. Se incluyeron todos los pacientes cuya cifra de IgE fuera igual ó menor a 2UI/ml, en quienes se realizó evaluación clínica completa en la búsqueda específica de episodios de otitis media, sinusitis aguda y neumonía. El seguimiento se llevo a cabo durante un periodo de tiempo comprendido entre el 1 Junio 2003 al 30 Junio 2004. se realizó en cada paciente Biometría completa y conteo total de linfocitos así como perfil completo de inmunoglobulinas, para descartar algún otro tipo de Inmunodeficiencia. El análisis estadístico realizado fue Riesgo relativo, T de student y Media aritmética.

Resultados: Se incluyeron un total de 16 pacientes 8 de sexo femenino y 8 de sexo masculino con un promedio de edad de 4 años. Del total de pacientes 7 presentaron 3 episodios de sinusitis aguda en un año, 7 más presentaron 2 episodios y los 2 restantes presentaron más de 3 episodios por año. Con relación a la otitis 6 pacientes presentaron un episodio/año, 3 pacientes 2 episodios / año y 7 pacientes no tuvieron otitis. Con relación a la Neumonía solo un paciente presentó un episodio de la misma. El análisis estadístico revelo un riesgo relativo para sinusitis de 9 y para otitis de 4.5. T de student para sinusitis 12.8 ($p < 0.001$) y para otitis de 2.71 ($p < 0.01$)

Conclusiones: La deficiencia de Inmunoglobulina E se correlaciona significativamente con el incremento en la susceptibilidad a infecciones del tracto respiratorio.

*Residente de Alergia Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE

**Médico Adscrito Hospital Regional Lic Adolfo López Mateos ISSSTE.

Immunoglobulin E Deficiency

Rosalinda Martínez Alonso*, Javier Gómez Vera**.

Summary

Background: Ever since E globulin (E Ig) was discovered by Ishizaka in 1966, diverse studies have reported alterations in their production associated with different diseases. Its increase has been associated to the presence of allergic diseases and to parasitic infestations and the diminution in its synthesis has been associated to certain primary immunodeficiencies with increase in the susceptibility to diverse infections.

Objective: To correlate the increase in the susceptibility to respiratory infections with the deficiency of E immunoglobulin.

Material and Methods: A observational cross-sectional study was made where E Ig was determined to all the patients who went to the service of allergy with antecedents of severe infections, repetitive or of difficult control of tract respiratory. Were included patient whose numbers of IgE were equal or smaller to \bar{U} /milliliter, in those who complete clinical evaluation in the search was made specifics of episodes of average otitis, acute sinusitis and neumonia. The pursuit I am carried out during a period of time between 1 June 2003 30 to June 2004. It was made in each patient complete Biometry and total count of lymphocytes as like complete profile of immunoglobulins, in order to discard some other type of Immunodeficiency. Statistical analysis included relative Risk and T student.

Results: A total of 16 patients was included 8 of feminine sex and 8 of masculine sex, with an average of age of 4 years. Of all patients, 7 presented 3 episodes of acute sinusitis in a year, 7 presented 2 episodes, and the rest presented more than 3 episodes per year. In relation to the otitis 6 patients presented 1 episode year, 3 patients 2 episodes year and 7 patients did not have obits. In relation to the single Pneumonia only a patient presented an episode of the same one. Statistical analysis reveal Relative risk (RR) for sinusitis 9 and 4.5 RR for otitis. T student for sinusitis 12,8 ($p < 0.001$) and otitis of 2.71 ($p < 0.01$).

Conclusions: The deficiency of E Immunoglobulin is correlated significantly with the increase in the susceptibility to infections of tract respiratory.

*Resident of Allergy Immunology department, Adolfo Lopez Mateos Hospital, Security and Social Services Institute for State Workers.

**Medical Doctor Allergy Immunology Department, Adolfo Lopez Mateos Hospital, Security and Social Services Institute for State Workers.

INTRODUCCIÓN

Las Inmunodeficiencias Primarias son desórdenes hereditarios del sistema Inmune. Algunos de ellos están asociados con defectos genéticos simples, en tanto que otros son de carácter poligénico ó representan la interacción de características genéticas determinadas con diversos agentes ambientales.

Estas enfermedades son clasificadas de acuerdo al tipo de mecanismo inmunológico alterado ó al defecto genético específico. Con relación a lo anterior se reconocen 3 tipos principales: Las deficiencias humorales, son aquéllas en las que la lesión genética afecta selectivamente la producción de anticuerpos, el segundo grupo comprende las deficiencias celulares en las que la inmunidad mediada por mecanismos celulares está comprometida y finalmente el 3er grupo involucra a las deficiencias combinadas donde ambas tanto la inmunidad mediada por anticuerpos como por células está alterada.

Cada una de esas formas principales de inmunodeficiencia está caracterizada por algún grado de incremento en la susceptibilidad a diversas infecciones. Por lo tanto la sospecha diagnóstica será considerada cuando las infecciones son más frecuentes ó severas de lo habitual, cuando son inusualmente resistentes a terapias comunes con antimicrobianos, son causadas por microorganismos inusuales (oportunistas), ó se acompañan de complicaciones severas como mastoiditis, abscesos, otitis crónicas entre otras. Específicamente la deficiencia de anticuerpos inicia con complicaciones infecciosas hasta los 6 a 12 meses de edad ó incluso después, éste fenómeno es secundario al descenso de Inmunoglobulina (Ig) G materna transferida durante la gestación.

Típicamente éstos desórdenes se caracterizan por infecciones bacterianas del tracto respiratorio superior e inferior, en la niñez temprana particularmente por microorganismos Gramm positivos (neumococo, estreptococo, estafilococo) y algunos negativos encapsulados (Haemophilus Influenza y meningococo). Sin embargo pueden infectarse otros órganos e incluso condicionar sepsis. –Dentro de éste grupo de deficiencias se incluyen a la Agamaglobulinemia ligada a X, Hipogamaglobulinemia transitoria de la Infancia y deficiencias específicas de anticuerpos (IgA, IgM, IgG y subclases de IgGs)

La heterogeneidad de los síndromes por Inmunodeficiencia de anticuerpos ha requerido definir determinada nomenclatura y criterios diagnósticos específicos, los cuáles han sido desarrollados por grupos internacionales de expertos proveyendo bases para la identificación de éstas enfermedades.

Pues bien desde el descubrimiento y caracterización de las propiedades biológicas de la Inmunoglobulina E (IgE) por Ishizaka y colaboradores en 1966 se ha tratado de relacionar las alteraciones en su síntesis con algunas enfermedades.. Actualmente es bien conocido la relación del incremento en los niveles de ésta inmunoglobulina con diferentes patologías alérgicas, tanto respiratorias, enterales como cutáneas, así como con diversas enfermedades parasitarias e incluso en enfermedades de tipo neoplásico. Por otra parte la disminución en su síntesis ha sido asociada a ciertas Inmunodeficiencias primarias que cursan con alteración en la producción de otros anticuerpos incrementando la susceptibilidad a diversas infecciones. Entre éstas se encuentran la hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia, la Inmunodeficiencia común variable, la deficiencia combinada de IgA e IgE pero no de IgA sola entre otras implicando un papel relevante de la misma en tal susceptibilidad.

Existen evidencias clínicas que contribuyen a sustentar un rol relevante de la IgE en la defensa del huésped contra infecciones.

a) La liberación de diversas sustancias vasoactivas después de la interacción del antígeno con los anticuerpos IgE fijados en la célula cebada ó basófilo y la alteración posterior de la permeabilidad vascular facilitando el paso de otros elementos del sistema Inmune en sitios donde son necesarios (sitios de infección).

b) La producción de IgA e IgE por las células plasmáticas de tejidos linfoides adyacentes a las superficies mucosas, constituyentes de la primera línea de defensa contra infecciones.

c) Los estudios experimentales con algunos parásitos (*Schistosoma mansoni* ó *Trichinella Spiralis*) han demostrado una relación directa en la respuesta por anticuerpos IgE y resistencia a la infección.

Ésta resistencia parece estar mediada por diversos factores quimiotácticos entre los que se incluyen histamina liberada por las células cebadas así como factor quimiotáctico de anafilaxia.

Ahora bien ha sido difícil determinar los límites precisos que definan el nivel normal de IgE y por ende el diagnóstico de una deficiencia específica de la misma, ya que existen distintos factores que condicionan variabilidad en las concentraciones de tal inmunoglobulina como es el género la raza y la presencia de enfermedades concomitantes. Sin embargo a la fecha de acuerdo a los estudios de H.Buckley R. y Stiehm que consideran éstas variables en grandes poblaciones de pacientes se diagnóstica deficiencia de IgE con cualquier valor menor de 2UI/mL en niños y de 4UI/mL en adultos.

OBJETIVO

Correlacionar el incremento en la susceptibilidad a a diversas infecciones del tracto respiratorio con la deficiencia de Inmunoglobulina E.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal observacional donde se determinó la cifra de Inmunoglobulina E total en los pacientes que acuden al servicio de alergia del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE que tienen antecedentes de infecciones severas, repetitivas y de difícil control del tracto respiratorio.

El estudio capturó a todos los pacientes con éstas características que acudieron al servicio de alergia en un período de un año. Iniciando 1 de Junio del 2003 al 30 Junio 2004 y que no tengan diagnóstico previo de otra Inmunodeficiencia.

En cada paciente se determinó perfil inmunológico básico. Mediante Nefelometría automatizada se cuantificaron Inmunoglobulinas A, G, M, D y E, además de cuenta total de linfocitos en una Biometría hemática completa. Tales estudios fueron llevados a cabo en el laboratorio de la unidad. Se incluyó en el estudio a los pacientes que cursaran con cifras establecidas como diagnósticas para deficiencia de IgE es decir una cifra menor de 2UI/mL en niños y menor de 4UI/mL en adultos. Se excluyeron a los pacientes que se diagnosticaran con otro tipo de inmunodeficiencia y ó enfermedad alérgica.

Reunimos un total de 16 pacientes 8 de sexo femenino y 8 de sexo masculino con edades de 2 a 12 años y cifras igual ó menores a 2UI/mL IgE. Se realizó evaluación clínica completa enfocada en la investigación de existencia de infecciones de tracto respiratorio, incidiendo en la valoración de la frecuencia, severidad y complicaciones de las mismas. El período de seguimiento fue a lo largo de un año. Específicamente se indagó en la presencia de sinusitis aguda, Otitis media, y neumonía, de requerirlo se apoyó el diagnóstico en estudios radiológicos pertinentes.

Se estableció la relación entre la deficiencia de IgE y la frecuencia de infecciones repetitivas del tracto respiratorio superior.

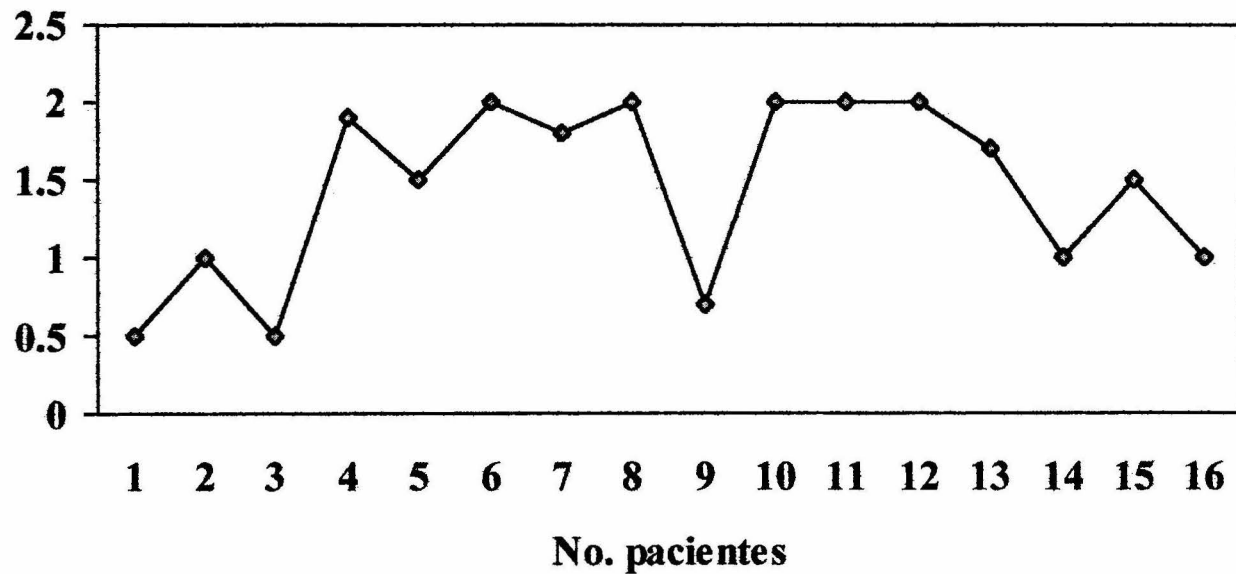
RESULTADOS.

Se reunieron un total de 16 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. De los cuáles 8 son de sexo femenino y 8 de sexo masculino, sus edades van desde los 2 años el menor a 12 años el mayor. Sus cifras de IgE van de 0.5 como mínimo detectado a 2 UI/mL como máximo nivel. 7 de ellos presentaron 3 episodios de sinusitis aguda en un año y 7 por lo menos 2 episodios, los 2 restantes fueron más allá de 3 episodios de sinusitis en un año. Con relación a la otitis 6 de ellos presentaron 1 episodio de otitis al año, 3 presentaron 2 episodios y 7 no tuvieron otitis. En relación a la Neumonía solo un paciente presentó ésta complicación a lo largo del estudio. (Se anexa tabla).

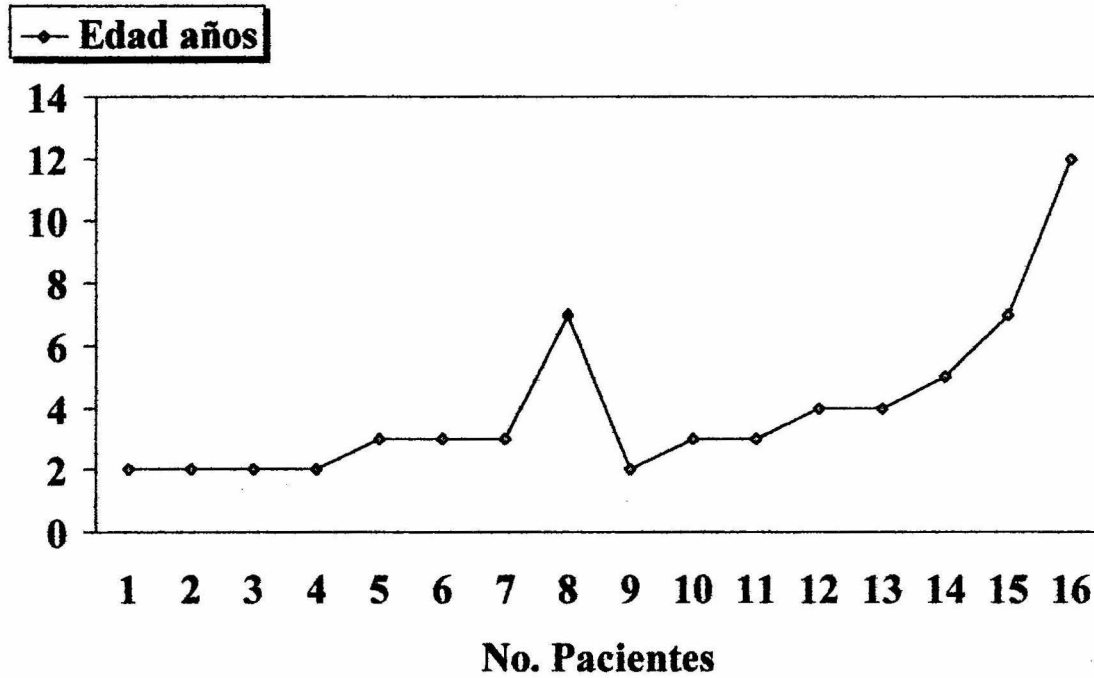
PACIENTE	EDAD AÑOS	SEXO	IgE UI/ml	Episodios Sinusitis/año	Episodios Otitis / año	Neumonías
1	2	F	0.5	3	1	0
2	2	F	1	2	0	0
3	2	F	0.5	2	0	0
4	2	F	1.9	2	1	0
5	3	F	1.5	4	1	0
6	3	F	2	2	0	0
7	3	F	1.8	3	1	0
8	7	F	2	2	0	0'
9	2	M	0.7	3	2	1
10	3	M	2	3	1	0
11	3	M	2	2	0	0
12	4	M	2	4	0	0
13	4	M	1.7	2	0	0
14	5	M	1	3	2	0
15	7	M	1.5	3	2	0
16	12	M	1	2	1	0

Gráfica 2: IgE Concentración Sérica

—◆— IgE UI/mL



Gráfica 1 Promedio de edad pacientes con deficiencia de IgE



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- 1) Se calculó la media aritmética de edad, de concentración de IgE UI/mL, y de episodios de sinusitis y otitis en un período de un año, en nuestro grupo de pacientes.

Se estableció una comparación en la incidencia de otitis y sinusitis en pacientes con deficiencia de IgE en relación con pacientes de éste mismo grupo de edad sin inmunodeficiencias según los datos reportados por el Centro nacional de estadísticas en salud U.S.A. La comparación fue realizada también mediante medidas de tendencia central es decir media aritmética.

La media de edad de pacientes identificados con deficiencia de IgE es de 4 años. (gráfica 1)

La media de concentración sérica de IgE es de 1.44 UI/mL.(Gráfica 2)

La media de episodios de sinusitis en un año en un paciente con deficiencia de IgE es de 2.6 eventos paciente /año, en comparación con 0.14 que es la media de eventos de sinusitis / año en la población infantil de ésta edad. (Gráfica 3)

La media de episodios de otitis paciente / año es de 0.75.en comparación con 0.08 que es la media de otitis en la población infantil de ésta edad. (Gráfica 3)

No se estableció la media de episodios de Neumonía ya que fue solo un paciente el que padeció de ésta entidad en una sola ocasión.

- 2) Se estableció el riesgo relativo de padecer otitis y sinusitis de los pacientes con Inmunodeficiencia de IgE en comparación con el riesgo relativo esperado para pacientes de la misma edad en la población general. Asumiendo que tienen IgE normal.

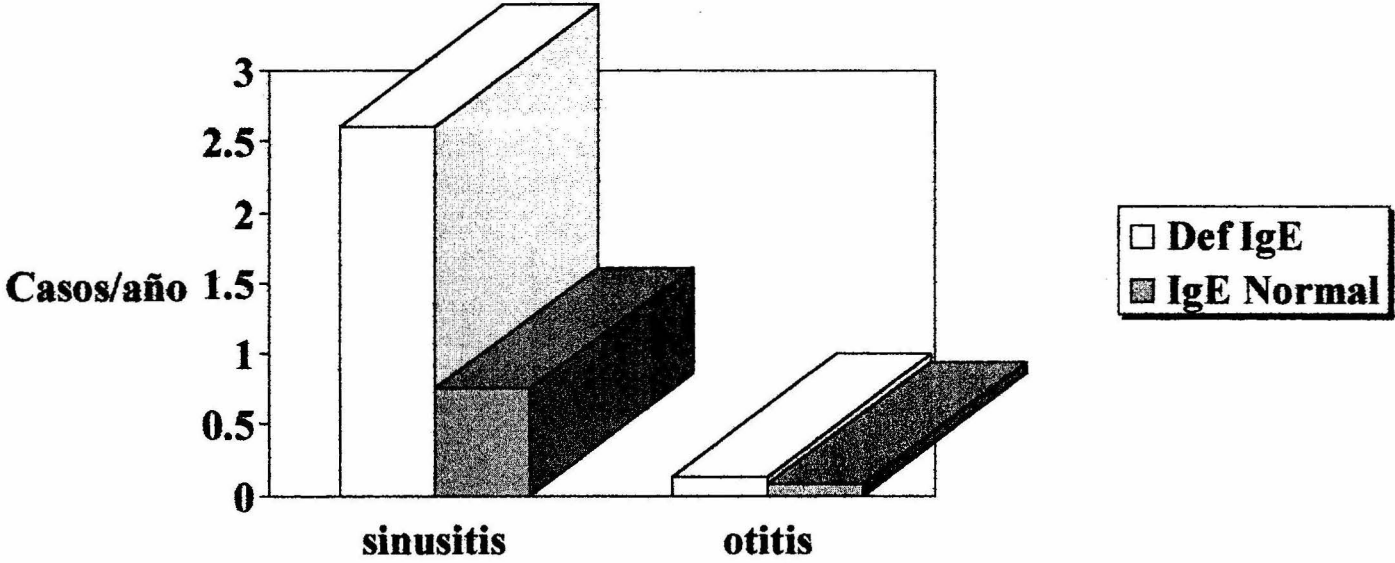
Se obtiene un riesgo relativo para sinusitis de 9 y 4.5 para otitis en los pacientes que cursan con ésta Inmunodeficiencia.

- 3) Se realizó T de student para otitis y sinusitis, para establecer cualquier asociación de error..

La T para sinusitis es de 12.8 ($p < 0.001$) con un valor crítico de 4.221.

La T para otitis fue de 2.71 ($p < 0.01$) con un valor crítico de 2.41

Media aritmética casos sinusitis y otitis/año



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se demostró que la Inmunodeficiencia selectiva de Inmunoglobulina E se correlaciona significativamente con el incremento en la susceptibilidad a infecciones del tracto respiratorio alto específicamente otitis y sinusitis agudas y tal correlación no es válida para la susceptibilidad a neumonía. El cálculo de media aritmética de episodios de sinusitis en un año en pacientes con deficiencia de IgE es de 2.6 casos por año para cada paciente en comparación con 0.14 episodios / año para la población infantil general (IgE normal). Ésta diferencia es altamente significativa lo cual debe hacernos pensar en la presencia de deficiencia de IgE ante un paciente con éstas características. Para otitis se demostró una media de 0.14 casos / año con relación a una media de 0.08 casos / año en la población infantil general. (IgE normal). Ésta diferencia es menor en relación a la entidad anterior sigue siendo válida estadísticamente.

Se calculó el riesgo relativo (RR) de los pacientes con deficiencia de IgE para padecer éstas 2 infecciones del tracto respiratorio alto. Se demostró un RR para sinusitis de 9 y para otitis de 5.57.. Lo anterior demuestra que la deficiencia de IgE aumenta 8 veces más el riesgo de padecer sinusitis y 4.5 veces el de padecer otitis e comparación con los niños con IgE normal. Si bien ésta diferencia es extremadamente alta lo cuál pudiera reflejar sobre diagnóstico de sinusitis es importante recordar que para llevar a cabo el mismo además de evaluación clínica se apoya en la realización de herramientas de imagen lo cuál hace más objetiva la evaluación y disminuye el margen de error.

El cálculo de la T de student para sinusitis y otitis nos indica una relación de éstos padecimientos con el déficit de IgE muy fuerte con una $p < 0.001$ para la primera entidad y $p < 0.01$ para el segundo. Este resultado muestra una posibilidad de error muy baja es decir permite que el azar participe solo en el 0.001 y .01 de nuestros resultados respectivamente. Haciendo estadísticamente muy significativa tal correlación. Por lo anterior consideramos debe tomarse en cuenta la existencia de ésta entidad, en el abordaje clínico de pacientes con infecciones del tracto respiratorio superior, tanto para efecto de diagnóstico diferencial como para tratamiento.

La conclusión final de éste estudio demuestra los hallazgos comprobados en el mismo. Es decir los pacientes con deficiencia de IgE incrementan significativamente el riesgo de padecer sinusitis y otitis en comparación con pacientes con IgE normal. Y tal correlación no fue demostrada para una infección de las vías respiratorias inferiores como es la Neumonía.

Por otra parte dado que en el ámbito internacional y nacional en las últimas 4 décadas son escasos los reportes que correlacionen la deficiencia de IgE y la susceptibilidad a diversas infecciones del tracto respiratorio ante la ausencia de otra alteración inmune, es necesario mayor investigación principalmente en relación al tratamiento, y evaluación de susceptibilidad a otro tipo de infecciones con el objetivo de contar con mayores herramientas tanto diagnósticas como terapéuticas para llevar a cabo un manejo integral y exitoso de éste tipo de pacientes.

REFERENCIAS

1. -A. Bonilla Francisco, Raif S. Geha. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: 107-123.
2. -Buckley RH. Humoral immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1986;40: 13-24.
- 3-Buckley RH Disorders of the IgE system. In Stiehm ER, editor. *Immunologic disorders in infants and children*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1996 p. 409-22
4. -E. Richard Stiehm. Cytokine dysregulation in the Hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Pediatr* 2000; 136:2
5. -Galli SJ, M Maurer, CS Lantz. Mast Cells as sentinels of innate immunity. *Curr Op Immunol* 1999; 11: 53-59.
6. -Mark Ballou et al. Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:4 98-112.
7. -N. Franklin Adkinson et al. *Allergy Principles and Practice* 6a ed. 2003
8. -Omenaas E. Bakke P, Elsayed S, et al. Total and specific serum IgE levels relation to sex age and environmental factors. *Clin Exp Allergy* 24; 530 1994.
9. -Tristram G. Parlslow *Clinical Immunol* 2002; p 119-123. -