



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

**“ASOCIACIÓN DE LA DEFICIENCIA DE IGM CON
LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES”**

T E S I S

Para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:
Lizzet Cruz Santiago

ASESORES DE TESIS:
Dra. María Eugenia Vargas Camaño
Dra. María Isabel Castrejón Vázquez

Nº DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 501.2023

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, Noviembre 2023.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

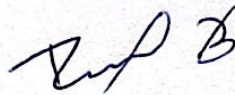
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**“ASOCIACIÓN DE LA DEFICIENCIA DE IGM CON LAS ENFERMEDADES
AUTOINMUNES”**

Registro: 501.2023

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN



DRA. DENISSE AÑORVE BAILÓN

Subdirector de enseñanza e investigación del CMN 20 de Noviembre.



DR. CHRISTIAN GABRIEL TOLEDO LOZANO

Encargado de la Coordinación de Investigación del CMN 20 de Noviembre.



DR. JOSÉ LUIS ACEVES CHIMAL

Jefe de Enseñanza e investigación del CMN 20 de Noviembre.



DRA. MARÍA EUGENIA VARGAS CAMAÑO

Profesora titular del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica
Jefa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica, CMN 20 de Noviembre



DRA. MARÍA ISABEL CASTREJÓN VAZQUEZ

Asesora de tesis y profesora adjunta del Curso de Posgrado de Alergia e
Inmunología Clínica, CMN 20 de Noviembre



DRA. LIZZET CRUZ SANTIAGO

Médico residente del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica,
CMN 20 de Noviembre



GOBIERNO DE
MÉXICO



NUEVO
ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
DIRECCIÓN
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA
DIVISIÓN DE POSGRADO
SERVICIOS ESCOLARES

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO

TESIS PARA TITULACION

La vulneración de los derechos de autor es un delito contra la propiedad de intelectual catalogado como plagio, el cual puede tener graves consecuencias, como la anulación de la matrícula y la anulación del título. y, por consiguiente, puede ser sancionada.

La adopción de ideas ajenas vertidas en un texto y presentarlas en uno propio se califica como plagio o robo de propiedad intelectual, el cual puede ser por copiar directamente, por hacer una traducción y no indicarla como tal o tomar una idea ajena sin indicar su bibliografía, lo cual va en contra del código de honor de la ciencia

Bajo protesta de decir verdad los firmantes al calce de este documento deberán lo siguiente:

1. Se realizó revisión de la bibliografía publicada en la literatura nacional e internacional, seleccionando la considerada apropiada para respaldar el conocimiento científico en el que se basa la tesis titulada "Asociación de la deficiencia de IgM con las enfermedades autoinmunes" y esta bibliografía fue citada apropiadamente en el texto.
2. Los hallazgos de la investigación fueron contrastados con la información científica publicada, la cual fue debidamente citada en el texto.
3. Para la divulgación de la información científica, nos conduciremos en todo momento protegiendo los derechos de autor, en términos de los artículos 1, 18 y 19 y demás disposiciones aplicables a la ley federal de derechos de autor, así como de su reglamento.

Nombre y firma autógrafa del tutor Mtra. Eugenia Vargas Carrasco

Nombre y firma autógrafa del Médico Residente tesista Lizet Cruz Santiago

Nombre y firma autógrafa del Jefe de Servicio Mtra. Eugenia Vargas Carrasco

Fecha de entrega de tesis 12 / octubre / 2023

El llenado de este documento deberá ser realizado a mano por las personas que lo firman



Av. Félix Cuevas No. 540, Col. Del Valle. C.P. 03229,
Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX



2023
Francisco
VILA

AGRADECIMIENTOS

A mis queridos padres, gracias por su amor incondicional y apoyo constante, cada sacrificio que han hecho y cada obstáculo que han superado en aras de mi educación ha sido testimonio de su inmenso amor hacia mí. En los momentos de desafío siempre estuvieron a mi lado para brindarme aliento y consuelo. Gracias por su paciencia, comprensión y sabios consejos que me han guiado en este viaje; los amo con todo mi corazón.

A mi hermano, por su constante ánimo; tu apoyo ha sido invaluable.

Dra. Vargas gracias por la oportunidad de ser parte de sus residentes y por marcar una diferencia significativa en mi vida, es usted una fuente constante de inspiración.

Dra. Castrejón le agradezco por su influencia en mi crecimiento académico y profesional.

A mis profesores, cuyas enseñanzas y orientación han moldeado mi camino académico. Gracias por compartir su sabiduría.

Agradezco a mis pacientes por confiar en mi capacidad para brindarles atención médica y darme de la oportunidad de aprender y crecer como profesional.

Emy, Oscar y José, gracias por compartir este viaje conmigo.

Gracias a dios, por sus bendiciones que ha iluminado mi camino y fortalecido mi espíritu.

Gracias a quien me cuida desde el cielo.

Contenido

ABREVIATURAS.....	7
RESUMEN.	8
INTRODUCCIÓN.....	9
MARCO TEÓRICO.....	10
1. DEFINICIÓN.....	10
2. EPIDEMIOLOGÍA.	10
3. GENÉTICA.	11
4. PATOGENIA.	11
5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.	13
6. DIAGNÓSTICO.....	15
7. TRATAMIENTO.....	18
8. PRONÓSTICO	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	20
JUSTIFICACIÓN.	20
HIPÓTESIS.....	21
OBJETIVO GENERAL.....	21
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
METODOLOGÍA.	22
DISEÑO DEL ESTUDIO.	22
POBLACIÓN DE ESTUDIO.	22
UNIVERSO DE TRABAJO.....	22
TIEMPO DE EJECUCIÓN:	22
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	22
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	22
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.	23
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	23
TIPO DE MUESTREO.	24
TABLA DE VARIABLES.	24
TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS POR EMPLEAR.	25
METODOLOGÍA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	26
ASPECTOS ÉTICOS.....	26
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.....	28

CONFLICTOS DE INTERÉS.....	28
INVOLUCRADOS Y RESPONSABLES.....	28
RECURSOS Y FINANCIAMIENTO.....	28
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	28
RESULTADOS.....	29
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
ANEXOS.....	42

ABREVIATURAS.

BCDF: Factor de diferenciación de células B

CH50: Complemento hemolítico total

IgA: Inmunoglobulina A

IgE: Inmunoglobulina E

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

IUIS: Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas

NK: Natural Killer

SIGMD: Deficiencia selectiva de inmunoglobulina M

RESUMEN.

Las enfermedades de inmunodeficiencia primaria son más de 400 trastornos genéticos que afectan al sistema inmunológico, divididos en 10 grupos. Las inmunodeficiencias humorales primarias se clasifican en cuatro grupos, como la deficiencia selectiva de inmunoglobulina M (SIGMD), un trastorno inmunológico raro. Se ha asociado con enfermedades autoinmunes, sin embargo, a menudo se subdiagnostica debido a su relación con enfermedades infecciosas, alérgicas y neoplasias.

Se llevó a cabo un estudio transversal, observacional y analítico entre enero de 2012 y diciembre de 2022. Se realizó un estudio transversal, observacional y descriptivo, con expedientes de pacientes con diagnóstico de deficiencia de IgM que se encuentran en el servicio de la consulta externa de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, revisando un total de 30 expedientes electrónicos. Se utilizaron pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk para verificar la distribución normal de algunas variables, utilizando medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar) para resumir los datos.

Los resultados mostraron que los pacientes con autoinmunidad eran significativamente mayores en promedio que los sin autoinmunidad (52 vs. 33 años), pero no hubo diferencias en los niveles de IgM. El grupo con autoinmunidad tenía un tiempo de evolución promedio más largo (9.5 vs. 5.1 años) y una proporción significativamente mayor de mujeres (78.57%). Además, el 46.7% de los pacientes tenía al menos una enfermedad inmunológica adicional, lo que sugiere comorbilidad significativa.

Se encontró una asociación entre el déficit de IgM y la autoinmunidad (46.67% de los pacientes), así como otras enfermedades inmunológicas como infecciones recurrentes (13.3%) y alergias (66.7%). Esto resalta la complejidad de las interacciones en el sistema inmunológico y sugiere que los pacientes con SIGMD

pueden estar en riesgo de desarrollar diversas enfermedades inmunológicas, subrayando la importancia del seguimiento y manejo adecuado en este grupo.

INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades de inmunodeficiencia primaria abarcan más de 400 defectos intrínsecos de la inmunidad, la mayoría de los cuales son hereditarios. Estas condiciones se clasifican en 10 grupos principales, que incluyen inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral; inmunodeficiencias combinadas con características asociadas o sindrómicas; predominantemente deficiencias de anticuerpos; enfermedades de desregulación inmune; defectos congénitos del número de fagocitos, función o ambos; defectos en la inmunidad intrínseca e innata; trastornos autoinflamatorios; complementar las deficiencias; enfermedades de insuficiencia de la médula ósea; y fenocopias de enfermedades de inmunodeficiencia primaria [1].

Las inmunodeficiencias humorales primarias han sido clasificadas en cuatro grupos por la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS), los cuales son:

1. Agammaglobulinemia (reducción severa en todos los isotipos de inmunoglobulina sérica con células B profundamente disminuidas o ausentes).
2. Fenotipo de enfermedad de inmunodeficiencia variable común (reducción severa en al menos 2 isotipos de inmunoglobulina sérica con un número normal o bajo de células B).
3. Hiper IgM (reducción severa en suero IgG e IgA con IgM normal/elevada y números normales de células B).
4. Otros (isotipo, cadena ligera o deficiencias funcionales con cantidades generalmente normales de células B), es en este grupo donde encontramos a la deficiencia selectiva de IgM [1].

La deficiencia selectiva de inmunoglobulina M (SIGMD), se describió por primera vez en 1967, es un trastorno inmunitario raro que se ha informado en asociación con infecciones graves, como la bacteremia. El trastorno puede ocurrir en bebés,

niños y adultos . Acumulativamente, ha habido menos de 261 casos informados en la literatura y, por lo tanto, la comprensión de esta condición es preliminar, sin embargo, esta enfermedad puede ser subdiagnosticada, por su asociación principalmente con enfermedad autoinmune, alérgica y neoplasias, por lo que es importante el estudio de la asociación con estas, y determinar si la deficiencia de IgM condiciona estas enfermedades [2,3].

MARCO TEÓRICO.

1. DEFINICIÓN.

La deficiencia selectiva de IgM (SIGMD), según el registro de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) se define como una disminución del nivel de IgM en suero (repetidamente ≥ 2 desviaciones estándar por debajo de la media para la edad) con niveles normales de IgA, IgG y subclases de IgG, respuestas normales a la vacunación, ausencia de defectos de células T y ausencia de factores externos causales [1].

Sin embargo, algunos aspectos de esta definición aún no están claros. Según los criterios del registro ESID, la SIGMD debe tener subclases de IgG normales, sin embargo, varios investigadores han notificado deficiencia de subclases de IgG en un subconjunto de pacientes con deficiencia selectiva de IgM. Otro criterio de registro ESID para este trastorno es la ausencia de defectos de células T, aunque la mayoría de los pacientes con deficiencia selectiva de IgM tienen células T cuantitativas y subconjuntos de células T normales y funciones de células T normales. De igual forma en cuanto a la respuesta normal a las vacunas, varios investigadores han informado de una respuesta alterada tanto a las vacunas de proteínas (dependientes de células T) como de polisacáridos (independientes de T) en la deficiencia selectiva de IgM [1].

2. EPIDEMIOLOGÍA.

La deficiencia selectiva de IgM es una forma rara de inmunodeficiencia primaria, existen al menos 300 casos publicados en la literatura.

La prevalencia oscila entre el 0.03% en un estudio comunitario y el 3% en clínicas de alergia e inmunología, el sexo más frecuentemente afectado es el

masculino en un 74%. Las publicaciones muestran que la SIGMD es más común en pacientes atópicos y alérgicos, y los niveles de IgE pueden ser altos en estos pacientes [2].

Se realizó un estudio, de 33 pacientes, 25 pacientes (74%) eran hombres y ocho pacientes (26%) eran mujeres, la mediana de edad de inicio de la enfermedad fue de tres años y la mediana de edad de diagnóstico fue de ocho años, veintisiete (81.8%) de 33 pacientes eran niños y seis de ellos (18.2%) eran adultos [2].

3. GENÉTICA.

Se han informado casos familiares sintomáticos ocasionales de deficiencia de IgM, hasta el momento no se conoce un patrón de herencia definitivo para dicha enfermedad, sin embargo, se han informado en varias anomalías cromosómicas, incluidas las del cromosoma 1, 18 y 22q11.2 y la asociación más común de SIGMD ha sido con el síndrome de delección 22q11.2 (síndrome de DiGeorge) [3].

4. PATOGENIA.

Durante la ontogenia, la Inmunoglobulina M (IgM) es la primera inmunoglobulina que se expresa en la superficie de las células B y es el primer isotipo de inmunoglobulina secretado durante una respuesta inmunitaria inicial a un antígeno exógeno [8], dentro de las funciones de la IgM además de brindar una defensa temprana contra los microbios, desempeña un papel importante en la homeostasis inmunitaria y brinda protección contra las consecuencias de la autoinmunidad y la inflamación [4].

La inmunoglobulina M es la primera inmunoglobulina producida por los linfocitos B durante la respuesta inmunitaria y la mayoría de las respuestas inmunitarias humorales primarias están mediadas por IgM. La IgM se encuentra en dos tipos: unida a la membrana (ubicada en la superficie de las células B) y secreta IgM. La concentración habitual de IgM en el suero es de aproximadamente 37-286 mg/dL [5].

La patogénesis de SIGMD no está clara, aunque se han propuesto varios

mecanismos, incluidos los defectos de las células B, la ayuda desordenada de las células T y, posiblemente, los defectos cromosómicos [5].

Dado que la mayoría de los pacientes tienen células B con una superficie normal que expresan IgM, los investigadores han enfocado sus estudios en la evaluación de las células T auxiliares, las células reguladoras (supresoras) y los posibles defectos intrínsecos en las células B como posibles causas del Síndrome de Inmunodeficiencia con Deficiencia de IgM (SIGMD). Algunos mecanismos patogénicos propuestos incluyen una deficiencia en las células T colaboradoras, un aumento de las células T supresoras específicas de isotipo IgM, defectos intrínsecos en las células B y reducciones en la secreción de ARNm μ . Por ejemplo, De la Concha et al. informaron que las células B de pacientes con SIGMD parecían funcionar normalmente en la producción de IgM, IgG e IgA cuando se cultivaban en el laboratorio junto con células T de individuos sanos, lo que sugería un defecto en la función de las células T colaboradoras. Sin embargo, este defecto no parecía estar limitado al isotipo de IgM. Por otro lado, Matsushita et al. informaron la presencia de linfocitos T supresores específicos de IgM que eran sensibles a la radiación en un paciente con SIGMD y leiomioma gigante de estómago. Inou et al., al utilizar cultivos celulares en el laboratorio, detectaron un aumento en la actividad de las células T supresoras específicas del isotipo IgM en siete pacientes con SIGMD. Además, Ohno et al., en un ensayo de placa de recombinación, observaron un aumento en la actividad supresora específica del isotipo IgM (en un caso) y no específica (en otro caso) en pacientes con SIGMD. También se ha observado que las células reguladoras CD8 Treg tienen la capacidad de suprimir la producción de inmunoglobulinas por las células B aisladas, lo que sugiere que el aumento de las células Treg CD8+ podría desempeñar un papel en la patogenia del SIGMD [5].

Por el contrario, Karsh et al. no pudo observar ningún defecto en la actividad T helper o T supresora en SIGMD y sugirió un posible defecto intrínseco de las células B. Takeuchi y asociados demostraron que la estimulación in vitro de

PBMC de un paciente con SIGMD y Lupus Eritematoso Sistémico con IL-2 y SAC (un activador de células B) no aumentó la síntesis de IgM, lo que sugiere un defecto intrínseco de células B. Además, el análisis de secuencia de la cadena pesada μ y el ARNm de IgM no reveló ninguna mutación o deleción. Mensen et al., en un sistema experimental de activación de células B dependientes de T y utilizando el ensayo ELISA puntual, observaron una disminución en el número de células secretoras de IgM en dos de seis pacientes con SIGMD en comparación con los controles sanos. Yamasaki analizó las células T y B de seis pacientes con SIGMD. Las células B purificadas de pacientes SIGMD después de la estimulación in vitro con SAC en presencia de células T de controles sanos secretaron cantidades reducidas de IgM en comparación con las células B de controles sanos. Además, la estimulación de las células B del paciente con SAC y factor de diferenciación de células B (BCDF) no aumentó la secreción de IgM. Estos datos sugieren un defecto intrínseco de linfocitos B, y no un defecto de linfocitos T auxiliares o una producción alterada de BCDF en SIGMD. Hemos observado una mayor proporción de Breg en SIGMD [5].

Queda por investigar si el aumento de Breg contribuye a SIGMD al suprimir directamente la diferenciación de células B a células plasmáticas secretoras de inmunoglobulina, dado que las células B IgM⁺ unidas a la membrana son normales, proponemos que existe la posibilidad de defectos genéticos responsables del transporte de proteínas secretadas, incluida la IgM [6,7].

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Los pacientes con SIGMD pueden ser asintomáticos o pueden presentar infecciones repetidas o una afección alérgica, maligna o autoinmune asociada [8].

Las infecciones recurrentes como manifestación de presentación ocurren en más del 80% de los pacientes con SIGMD. Algunas de estas infecciones bacterianas pueden provocar infecciones graves que ponen en peligro la vida, dentro de las cuales se incluyen: rinitis, otitis media recurrente, sinusitis crónica,

bronquitis, bronquiectasias, neumonía, infecciones del tracto urinario, celulitis, meningitis, sepsis, etc.; algunos de los organismos microbianos comunes son los encapsulados o gramnegativos que incluyen *Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae*, *Neisseria Meningitidis*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Aspergillus Fumigatus*, *Giardia lamblia* [8], se puede observar retraso en el crecimiento y desnutrición en niños gravemente afectados con infección persistente [9].

La forma de presentación más común fue neumonía 26,4%, infección de piel (Herpes simplex, varicela-zoster, infecciones por virus del papiloma humano, candidiasis) 17. 6%, infección del tracto respiratorio superior 11%, linfadenopatía 5,8%, meningitis 5,8%, liquen plano 2,9% y candidiasis mucocutánea oral 2,3%. La infección recurrente del tracto respiratorio fue la queja de referencia más común [10].

Se cuenta con el reporte de un caso con Neurolisteriosis asociado a deficiencia de IgM en un individuo adulto sin antecedentes de infecciones graves u otras condiciones subyacentes, lo que sugiere que la inmunidad humoral no específica también puede desempeñar un papel central en el control de la neuro invasión de *Listeria Monocytogenes* [11].

Existen condiciones asociadas, donde los niveles subnormales de IgM pueden identificarse en el contexto de otro proceso de enfermedad como son:

- Trastornos malignos y hematológicos: los tumores malignos y las enfermedades hematológicas que se han informado en asociación con la deficiencia de IgM incluyen mieloma múltiple [18] y paraproteinemias, sarcoma de células claras, Síndrome de Bloom, Papulosis Linfomatoide, Trombocitopenia Inmunitaria y Leucemias Linfocíticas [8].
- Enfermedades alérgicas y autoinmunes: En niños con SIGMD las patologías autoinmunes son poco frecuentes, mientras que, en adultos, las enfermedades alérgicas y autoinmunes son frecuentes, casi el 40% de los pacientes con SIGMD presentan manifestaciones alérgicas como rinitis alérgica, el asma y eccema, se calcula una frecuencia de asma y rinitis alérgica en SIGMD entre el 30 y el 45% [12].

Dentro de las enfermedades autoinmunes que se asocian con SIGMD, se describen en la Tabla 1 [13].

Ha habido menos de 300 casos informados en la literatura y solo unos pocos casos que describen pacientes con SIGMD diagnosticados después de la aparición de enfermedades autoinmunes [14].

Tabla 1. Enfermedades autoinmunes asociadas a SIGMD.
Enfermedad de Addison
Glomerulonefritis Autoinmune
Anemia Hemolítica Autoinmune
Trombocitopenia Autoinmune
Enfermedad Celíaca
Enfermedad de Crohn
Tiroiditis de Hashimoto
Miastenia Gravis
Polimiositis
Artritis Reumatoide
Síndrome de Sjögren
Lupus Eritematoso Sistémico
Vitiligo

Fuente: Gupta, S., & Gupta, A. (2017). Selective IgM Deficiency-An Underestimated Primary Immunodeficiency. *Frontiers in immunology*.

6. DIAGNÓSTICO.

La SIGMD generalmente se identifica al evaluar a un paciente por infecciones recurrentes o graves. Es un diagnóstico de exclusión y no se han establecido criterios diagnósticos formales. La evaluación diagnóstica mínima requerida para el diagnóstico incluye la demostración de una deficiencia aislada de IgM sérica y ninguna otra inmunodeficiencia clasificable o causa secundaria de IgM baja.

Hallazgos de laboratorios:

- Hemograma completo: el número total de linfocitos puede ser normal o bajo, otros tipos de células normales.
- Complemento hemolítico total (CH50) normal.
- Anticuerpos:
 - IgM baja o ausente, la concentración sérica normal de IgM para pacientes mayores de 18 años está entre 37 y 286 mg/dL, aunque no existen valores de corte numéricos estrictos para definir la deficiencia de IgM, un nivel de IgM inferior a 2 desviaciones estándar de la media o inferior al 10 por ciento de la media para la edad generalmente se acepta como deficiente [21]. Por lo tanto, los niveles de IgM de menos de 10 a 15 mg/dl en bebés y niños y de menos de 20 a 30 mg/dl en adultos son compatibles con la deficiencia de IgM. Los niveles de inmunoglobulina deben medirse en al menos dos ocasiones separadas [15].
 - IgG (Inmunoglobulina G), IgA (Inmunoglobulina A) normales e IgE (Inmunoglobulina E) puede ser normal o levemente elevada (las elevaciones pueden indicar la presencia de enfermedades alérgicas asociadas).
- Citometría de flujo de linfocitos: las células T CD4+ pueden ser bajas o normales, células T CD8+ pueden ser bajas o normales, células B y células NK (Natural Killer) normales.
- Prueba de VIH negativa.
- Respuesta a la vacunación: la respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (antígenos de carbohidratos independientes de células T) puede ser normal o alterada, y la respuesta a la vacuna contra la difteria/tétanos (antígenos proteicos dependientes de células T) puede ser normal o alterada. Si los títulos son bajos para tétanos/difteria o neumococo y el paciente no fue vacunado en los últimos tres a cinco años, entonces se debe administrar una dosis de una vacuna apropiada para la edad y repetir los títulos un mes después [16].

Evaluación de infecciones: para los pacientes que presentan infecciones agudas durante la evaluación diagnóstica, se debe intentar documentar la infección, así como el organismo responsable, siempre que sea posible. Esto puede incluir evaluación radiológica para rinosinusitis y neumonía, punción lumbar para meningitis, serologías y cultivos de tejidos/secreciones, según lo indique la presentación clínica [17].

Evaluación de condiciones asociadas: los pacientes con SIGMD deben ser evaluados para las condiciones que se han informado en asociación con él, si así lo indica una historia clínica y un examen físico cuidadosos. En algunos casos (aunque no en todos), la deficiencia de IgM puede ser secundaria a la otra afección y puede mejorar a medida que se trata la afección primaria [18]. Los pacientes que padecen enfermedades infecciosas recurrentes, cánceres y trastornos autoinmunes deben ser investigados según los criterios ESID para determinar posibles defectos en el sistema inmunitario, especialmente SIgMD [19].

Es importante tener en cuenta tratamientos previos del paciente, como ejemplo tenemos el uso de Rituximab, un anticuerpo monoclonal que agota las células B que se dirige al antígeno CD20 de la superficie celular específico de las células B y actualmente se usa para tratar varias enfermedades autoinmunes, se ha notificado deficiencia de IgM después del tratamiento con Rituximab en pacientes con linfoma y artritis reumatoide, otros medicamentos que debemos de tener en cuenta son los antiepilépticos, clozapina, d-penicilamina[20].

6.1 Diagnóstico diferencial:

En otras inmunodeficiencias se pueden observar niveles séricos subnormales de IgM (aunque no una deficiencia aislada de IgM), como son:

- Inmunodeficiencia variable común (en asociación con niveles bajos de IgG y alteración de la respuesta a la vacuna ± IgA baja).

- Otros síndromes de deficiencia de anticuerpos, aunque también deberían verse afectados otros isotipos.
- Síndrome de Wiskott-Aldrich (caracterizado por eczema, trombocitopenia y una elevación asociada de IgA e IgE) [21]

De manera similar, los síndromes SCID, que se asocian con defectos tanto celulares como humorales, también pueden demostrar hipogammaglobulinemia IgM. En todas estas condiciones, la deficiencia de IgM se acompaña de niveles anormales de otras clases de inmunoglobulinas o de un número reducido de células T.

7. TRATAMIENTO.

Los pacientes con SIGMD e infecciones recurrentes se manejan de manera similar a las personas con otros defectos inmunes humorales, aunque no hay estudios para evaluar la efectividad de estas intervenciones específicamente en pacientes con SIGMD [22].

Medidas importantes para el tratamiento:

- Educación del paciente: explicar que algunos pueden cursar asintomáticos, pero otros pueden tener un mayor riesgo de infecciones graves, aconsejar que en caso de fiebre o infecciones acudir a valoración médica.
- Evaluación y tratamiento oportunos de las infecciones: si se sospecha una infección, evaluar a los pacientes de inmediato, obtener cultivos cuando es posible y tener un umbral bajo para iniciar los antimicrobianos, dar seguimiento hasta la remisión de la infección y terminación del tratamiento.
- Prevenir infecciones: incluyen vacunas, manejo agresivo de enfermedades respiratorias alérgicas y, en algunos casos, antibióticos profilácticos o terapia con inmunoglobulina.
 - En cuanto a la vacunación, los pacientes que responden inmunológicamente a la vacunación, incluso si la respuesta es parcial, deben vacunarse en su totalidad. Administramos la vacuna antineumocócica de polisacáridos durante la evaluación inmunitaria y

administramos la vacuna Antimeningocócica posteriormente si hay una respuesta adecuada de los polisacáridos [23].

- El tratamiento agresivo de las enfermedades atópicas, como el asma y la rinitis alérgica, puede ser útil para reducir la incidencia de complicaciones de las infecciones sino pulmonares.
- La inmunoglobulina ya sea vía intravenosa o subcutánea contiene muy poca IgM y, por lo tanto, no se recomienda como tratamiento estándar para la SIGMD. Sin embargo, es probable que la propensión de los pacientes con SIGMD a contraer infecciones no esté simplemente relacionada con los niveles bajos de IgM en suero. En consecuencia, un informe describió cinco pacientes con infecciones frecuentes, a pesar de las medidas preventivas, que fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa y tuvieron una excelente respuesta clínica [24].

8. PRONÓSTICO

En algunos lactantes, la SIGMD puede ser transitoria [18]. Más allá de esto, no hay información suficiente para permitir generalizaciones sobre el pronóstico de los pacientes con SIGMD, ya que el número de pacientes es pequeño y faltan estudios prospectivos.

Progresión de la deficiencia primaria selectiva de inmunoglobulina M a inmunodeficiencia común variable [25].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La deficiencia de IgM, o Síndrome de Inmunodeficiencia con Deficiencia de IgM (SIGMD), es un trastorno inmunológico raro caracterizado por la disminución de la inmunoglobulina M (IgM) en el suero sanguíneo. Aunque es una condición poco común, su asociación con enfermedades autoinmunes ha intrigado a la comunidad médica y científica en las últimas décadas. La relación entre la deficiencia de IgM y las enfermedades autoinmunes se ha estudiado, pero aún no se comprende completamente.

Las enfermedades autoinmunes son trastornos en los cuales el sistema inmunológico del cuerpo ataca por error sus propios tejidos y órganos. Algunas de estas enfermedades autoinmunes incluyen el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn, entre otras. La deficiencia de IgM ha sido observada en algunos pacientes con estas enfermedades autoinmunes, lo que ha suscitado preguntas sobre si existe una correlación directa entre la deficiencia de IgM y el desarrollo o la exacerbación de enfermedades autoinmunes.

La identificación temprana de esta asociación podría representar un avance significativo en la lucha contra las enfermedades autoinmunes y la reducción de la morbimortalidad que conllevan. En vista de esta carencia de datos y conocimiento, planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la asociación de la deficiencia de IgM con las enfermedades autoinmunes?

JUSTIFICACIÓN.

La deficiencia selectiva de IgM, una enfermedad poco común, existen al menos de 300 casos publicados en la literatura. La prevalencia oscila entre el 0.03% en un estudio comunitario y el 3% en clínicas de alergia e inmunología, el sexo más frecuentemente afectado es el masculino en un 74%, dentro de sus manifestaciones clínicas según la bibliografía revisada los pacientes pueden ser asintomáticos o

pueden presentar principalmente enfermedades autoinmunes, infecciones de repetición, afección alérgica o neoplasias principalmente hematológicas asociadas. A nivel mundial y en nuestro país no existen estudios específicos que describan si la deficiencia de IgM podría desencadenar o tener una asociación con enfermedades autoinmunes principalmente, este trabajo pretende generar información acerca si la deficiencia de IgM podría ser un factor de riesgo para desarrollar dichas enfermedades y con esto será posible realizar medidas preventivas o un diagnóstico oportuno en dichos pacientes y en la población general, además de servir de base a las instituciones para crear normas y planes de intervención para manejo de pacientes con deficiencia de IgM.

En la actualidad, todos los niveles de salud, deberían ser capaces de reconocer algunos datos de sospecha de este diagnóstico, ya que la sintomatología en estos pacientes podría estar subdiagnosticada dicha deficiencia, es por eso con la finalidad de impulsar mayor investigación clínica de esta enfermedad cuya incidencia incrementa con el paso de los años, se pretende el análisis de estos pacientes.

HIPÓTESIS.

La deficiencia de IgM se asocia con el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

OBJETIVO GENERAL.

Describir si la deficiencia de IgM esta asociada al desarrollo de enfermedades autoinmunes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Conocer la edad de diagnóstico de deficiencia de IgM.
- Describir el sexo de los pacientes en el que se presenta con mayor frecuencia.
- Conocer las asociación de la deficiencia de IgM con otras enfermedades de origen alérgico, infecciones de repetición y la presencia de neoplasias.

METODOLOGÍA.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio transversal, observacional, analítico.

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Expedientes de pacientes con diagnóstico de deficiencia selectiva de IgM que se encuentren en el servicio de la consulta externa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del “Centro Médico Nacional 20 de Noviembre”.

UNIVERSO DE TRABAJO.

Expedientes de pacientes atendidos en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del “Centro Médico Nacional 20 de Noviembre”, con diagnóstico de deficiencia selectiva de IgM.

TIEMPO DE EJECUCIÓN:

Periodo de análisis de los datos: 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre 2022.

Ejecución del proyecto: 1 de Noviembre 2022 al 30 de Septiembre de 2023.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Hombres y mujeres de 1 año a 90 años.
- Diagnóstico clínico y por laboratorio de deficiencia de IgM (nivel de IgM inferior a 2 desviaciones estándar de la media o inferior al 10 por ciento de la media para la edad en dos determinaciones).
- Derechohabiente del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).
- Expediente electrónico completo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Una sola determinación de IgM inferior a 2 desviaciones estándar de la media o inferior al 10 por ciento de la media para la edad.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Expedientes sin determinación de niveles de IgM.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot q}{e^2}$$

e²

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot q}{d^2 (N-1) + Z^2 \cdot p \cdot q}$$

$$d^2 (N-1) + Z^2 \cdot p \cdot q$$

n= tamaño de muestra

N= tamaño de población

Z= valor de Z crítico, calculado por tablas (nivel de confianza del 95%)

d= nivel de precisión absoluta (95%)

p= proporción aproximada del fenómeno en estudio de población de referencia

q= proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio

(1-p)

se otorga el valor p= 0.5 y de q=0.5

n= 155.6, es decir se necesitarán incluir a 156 pacientes para obtener un poder de 0.80 y un error de tipo 1 de 0.05.

N= 261

Z= 1.96

d= 0.05

p= 0.5

q= 0.5

De acuerdo con los hallazgos del artículo publicado por Janssen, L., et al (3), se consideraron los siguientes problemas clínicos posiblemente relacionados con la deficiencia de IgM: infecciones, manifestaciones atópicas y/o autoinmunes, inflamación del tracto gastrointestinal, fatiga prolongada, depresión y neoplasias malignas en un 55%, asumiendo que esta asociación podría encontrarse en la población que se incluirá en este estudio, utilizando una fórmula de población finita,

un poder de 0.80 y un error tipo I de 0.05, se requiere una población de 156 pacientes.

TIPO DE MUESTREO.

Muestreo por conveniencia de acuerdo con los criterios de selección.

TABLA DE VARIABLES.

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Número de años cumplidos, tiempo que ha vivido una persona., consignado en el expediente a la fecha de inclusión en el estudio.	Cuantitativa discontinua.	Años (números)
Sexo	Condición orgánica que distingue entre hombres y mujeres.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Hombre 2. Mujer
IgM	Inmunoglobulina que se expresa en la superficie de las células B y es el primer isotipo de inmunoglobulina secretado durante una respuesta inmunitaria inicial a un antígeno exógeno.	Cuantitativa discontinua	Miligramos por decilitro (mg/dL)
Autoinmunidad	Resultado del daño o la pérdida de función fisiológica en órganos y tejidos debido a una respuesta autoinmune, donde se deja de reconocer lo propio y genera un auto-ataque de los constituyentes del individuo, actuando como si estos fueran agentes extraños al mismo.	Cualitativa dicotómica	1. Presente 2. Ausente

Infecciones recurrentes	Entidad que se caracteriza por presencia de ocho otitis o más por año; dos sinusitis graves o más en igual lapso; infecciones refractarias a antibióticos; dos neumonías o más por año; abscesos cutáneos profundos frecuentes; necesidad de antibióticos endovenosos para aliviar las infecciones; infecciones profundas graves o más, como la septicemia, osteomielitis, meningitis;	Cualitativa dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Alergia	Reacción exagerada frente a la exposición a sustancias extrañas al organismo, sustancias externas y diferentes a los componentes propios del organismo de cada uno, que producen la aparición de distintos síntomas a nivel ocular, nasal, bronquial, gastrointestinal y piel.	Cualitativa dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Neoplasia	Crecimiento descontrolado de células o tejidos anormales en el organismo.	Cualitativa dicotómica	1. Presente 2. Ausente

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS POR EMPLEAR.

Posterior a la autorización del protocolo, se revisará el expediente electrónico (Sistema Integral de Administración Hospitalaria) en busca de expedientes de

pacientes con diagnóstico de Deficiencia Selectiva de inmunoglobulina M, atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en el servicio de Inmunología Clínica y Alergia en un periodo de 10 años (comprendido de 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2022), de los expedientes electrónicos que cumplan con los criterios de inclusión, se buscaran los estudios de laboratorio reportados que cumplan con el diagnóstico de deficiencia de IgM, posteriormente ya teniendo la lista de los pacientes, se utilizará una ficha de recolección de datos diseñada de acuerdo al estudio, los datos que se recolecten se ingresarán y codificarán en una base de datos de Microsoft Excel, posteriormente se realizará el análisis estadístico con Software SPSS v28.0, de ser necesario se solicitarán los expedientes del archivo clínico para corroborar la información.

METODOLOGÍA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico se realizó usando el programa estadístico SPSS 28.0. Se utilizaron pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk para verificar la distribución normal de algunas variables, utilizando medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar) para resumir los datos. Además, para valorar la asociación entre las variables se estratificó al grupo total en 2 grupos, pacientes con autoinmunidad y otro sin autoinmunidad para después utilizar la prueba de χ^2 .

ASPECTOS ÉTICOS.

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki, Finlandia, Junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón, octubre 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia , Italia, Octubre 1983, 41 Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48 Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996, y la 52 Asamblea General de Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

También durante la realización del presente protocolo se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia

Internacional de Armonización y Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad.

1) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica en este protocolo se realizará bajo los principios aceptados universalmente y está basada en un conocimiento minucioso de la literatura científica.

2) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se presentará a consideración, comentario y guía del comité de investigación

3) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo los posibles riesgos e inconvenientes se han sopesado con los beneficios que se anticipa obtener para los sujetos del estudio y para la sociedad en general.

4) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas para la realización de este protocolo, la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son lo más importante y prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad. De acuerdo con las directivas de las buenas prácticas clínicas, durante el desarrollo del presente protocolo, se evaluaron los posibles riesgos e inconvenientes sobre los beneficios que se pudieran obtener/para los participantes del estudio y para la sociedad médica en general. También se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la conferencia internacional de Armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el capítulo III Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos, además del artículo 17.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.

Por las características del estudio, no es necesario aspectos de Bioseguridad.

CONFLICTOS DE INTERÉS.

No existen conflictos de interés de alguno de los participantes del estudio.

INVOLUCRADOS Y RESPONSABLES.

Dra. María Eugenia Vargas Camaño

Profesora titular del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica

Jefa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica, CMN 20 de Noviembre

Dra. María Isabel Castrejón Vázquez

Asesora de tesis y profesora adjunta del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica, CMN 20 de Noviembre

Dra. Lizzet Cruz Santiago

Médico residente del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica, CMN 20 de Noviembre

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO.

Este estudio no cuenta con recursos o financiamiento externo fuera del proporcionado por los autores.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Mes	Nov 2022	Dic 2022	Ene 2023	Feb 2023	Mar 2023	Abr 2023	May 2023	Jun 2023	Jul 2023	Ago 2023	Sept 2023
Ajuste de la propuesta según líneas de investigación del CMN 20 de Noviembre ISSSTE											
Presentación del proyecto a la asesora de tesis											

Actividad	Mes	Nov 2022	Dic 2022	Ene 2023	Feb 2023	Mar 2023	Abr 2023	May 2023	Jun 2023	Jul 2023	Ago 2023	Sept 2023
Desarrollo del marco teórico			■	■								
Registro y revisión de protocolo de tesis					■	■						
Diseño del instrumento para el vaciado de datos							■					
Revisión de expedientes electrónicos								■				
Recolección de la información									■			
Procesamiento de datos										■		
Análisis de resultados										■		
Informe final											■	
Presentación de la tesis frente a sinodales												■

RESULTADOS.

Se contó con un tamaño de muestra de 30 casos, 20 (66.6%) mujeres y 10 (33.3%) hombres. Para las variables cuantitativas se realizó prueba de normalidad de Shapiro Wilk observando distribución normal para la edad con un valor de p 0.53, tiempo de evolución p 0.367, Promedio de IgM al diagnóstico 0.383 y última IgM 0.159. Por lo anterior se emplearon como medidas de tendencia central la media y como medida de dispersión la desviación estándar (DE).

En los pacientes con autoinmunidad, la edad promedio fue de 52 años, con una desviación estándar de 21 años. En contraste, en el grupo de pacientes sin autoinmunidad, la edad promedio fue más baja, registrando 33 años en promedio,

con una desviación estándar de 26 años. Esta diferencia en las edades entre los dos grupos fue estadísticamente significativa, según los resultados de la prueba de T de Student, que arrojó un valor de p igual a 0.037.

El promedio del nivel de IgM en las dos tomas realizadas para realizar el diagnóstico no presentó diferencia significativa (p 0.704). Para el grupo con autoinmunidad la media del nivel de IgM al diagnóstico fue de 23.44 mg/dL; por otra parte, el grupo sin autoinmunidad tuvo una media de 22.68 mg/dL.

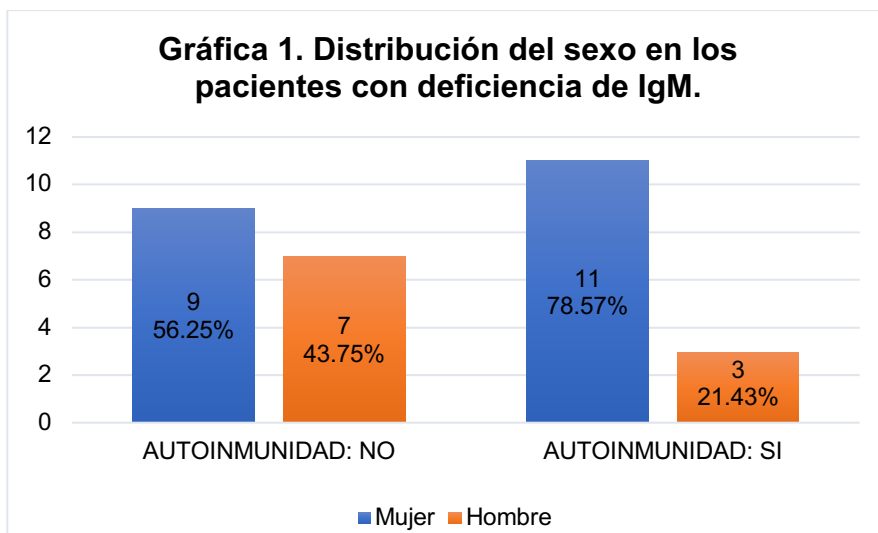
El tiempo de evolución en los pacientes con autoinmunidad fue de 9.5 años (DE 4.3) mientras los sujetos sin autoinmunidad (enfermedad alérgica, infecciones frecuentes, neoplasias) presentan menor tiempo de diagnóstico con una media de 5.1 años (DE 5.1). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa con un valor de p (0.343).

El nivel de IgM en la última toma no fue diferente entre los grupos (p 0.686), encontrando para los pacientes con autoinmunidad una meda de 25.85 mg/dL (DE 6.21) y para el grupo no autoinmune fue de 24.91 (DE 6.42) como se muestra en la Tabla 1.

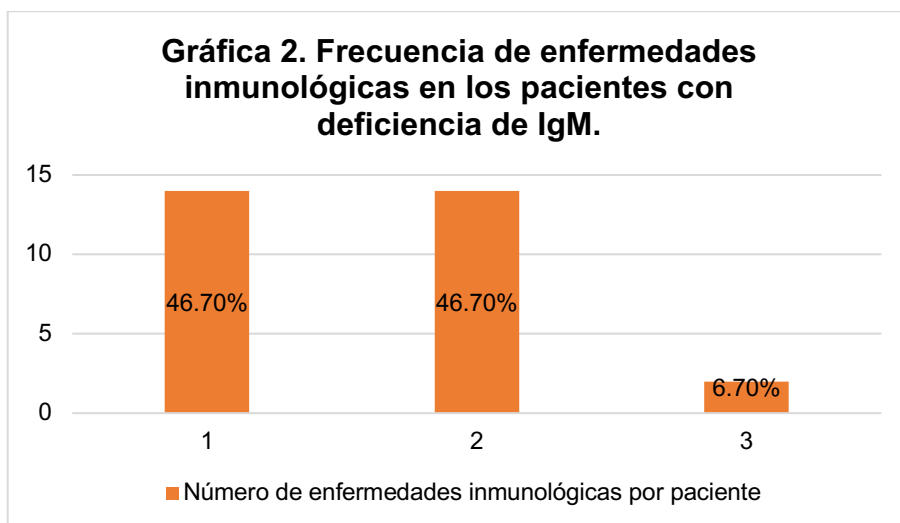
Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con deficiencia de IgM.

Variable	Autoinmunidad				p*
	No		Si		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Edad (años)	33	26	52	21	0.037
Tiempo de evolución (años)	7.8	5.1	9.5	4.3	0.343
IgM Diagnóstica m (mg/dL)	22.86	3.60	23.44	4.67	0.704
IgM (última) (mg/dL)	24.91	6.42	25.85	6.21	0.686

La distribución del sexo no mostró diferencias significativas entre los grupos con autoinmunidad y sin ella, obteniendo un valor $p = 0.260$ en la prueba de χ^2 con la corrección con la Prueba exacta de Fisher Sin embargo, se observó que la mayoría de las personas con autoinmunidad eran mujeres en total 11 (78.57%), mientras que en el grupo sin autoinmunidad eran 9 mujeres (56.25%) y 7 (43.75%) hombres (Gráfica 1).



Al analizar la cantidad de enfermedades inmunológicas se observó que el 46.7% (14) de los pacientes presentaba al menos una enfermedad del sistema inmune, el 46.7% (14) presentó dos enfermedades autoinmunes y el 6.7% (2) de los pacientes presentaron tres enfermedades del sistema inmune (Gráfica 2).



Posteriormente se analizó la frecuencia de alteraciones inmunológicas en los pacientes con déficit de IgM observando que el 46.67% (14) presentaron autoinmunidad, 13.3% (4) presentaron infecciones recurrentes y alergia en el 66.7% (20). Además se observó que los pacientes con deficiencia de IgM presentaba tiroiditis autoinmune el 20% (6), rinitis alérgica 46.7% (14), neoplasia en el 30% (9), asma 16.7 (5), hepatitis autoinmune 10% (3), cáncer en 6.7% (2), linfoma en el 6.7% (2), dermatitis atópica el 6.7% (2), artritis reumatoide el 6.7% (2), otras alteraciones como el síndrome poliglandular, tricoleucemia, conjuntivitis alérgica, urticaria, lupus eritematoso sistémico, purpura trombocitopenica autoinmune solo se identificaron el 3.3% (1) (Tabla 2) .

Tabla 2. Frecuencia de padecimientos inmunológicos identificados en los pacientes con déficit de IgM.

Tipo de reacción		n	%
Autoinmunidad	No	16	53.33%
	Si	14	46.67%
Infecciones recurrentes	No	26	86.67%
	Si	4	13.33%
Alergia	No	10	33.33%
	Si	20	66.67%
Tiroiditis autoinmune	No	24	80.00%
	Si	6	20.00%
Síndrome poliglandular	No	29	96.67%
	Si	1	3.33%
Tricoleucemia	No	29	96.67%
	Si	1	3.33%
Conjuntivitis alérgica	No	29	96.67%
	Si	1	3.33%
Urticaria	No	29	96.67%
	Si	1	3.33%
Neoplasia	No	21	70.00%
	Si	9	30.00%
Lupus eritematoso sistémico	No	29	96.67%
	Si	1	3.33%
Linfoma	No	28	93.33%

	Si	2	6.67%
Dermatitis atópica	No	28	93.33%
	Si	2	6.67%
Púrpura trombocitopénica autoinmune	No	29	96.67%
	Si	1	3.33%
Infección de vías respiratorias	No	27	90.00%
	Si	3	10.00%
Hepatitis autoinmune	No	27	90.00%
	Si	3	10.00%
Cáncer	No	28	93.33%
	Si	2	6.67%
Rinitis alérgica	No	16	53.33%
	Si	14	46.67%
Asma	No	25	83.33%
	Si	5	16.67%
Artritis reumatoide	No	28	93.33%
	Si	2	6.67%

DISCUSIÓN.

La deficiencia selectiva de inmunoglobulina M (SIGMD), es un raro trastorno inmunológico caracterizado por la disminución de la inmunoglobulina M (IgM) en el suero sanguíneo. A pesar de su rareza, ha surgido un interés significativo en su posible relación con enfermedades autoinmunes. Las enfermedades autoinmunes implican una respuesta inmunológica que ataca erróneamente los propios tejidos del cuerpo, como el Lupus Eritematoso Sistémico, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn. Se ha observado la deficiencia de IgM en algunos pacientes con estas enfermedades autoinmunes, lo que plantea la cuestión de si existe una conexión directa entre la deficiencia de IgM y la ocurrencia o agravamiento de las enfermedades autoinmunes. Por lo anterior el objetivo de este estudio fue describir si la deficiencia de IgM esta asociada al desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Determinamos, en cuanto a la edad, que los pacientes con autoinmunidad tienen una edad promedio significativamente mayor (52 años) en comparación con los pacientes que no tuvieron manifestaciones autoinmunes (33 años), lo cual podría significar que existen mecanismos inmunológicos que favorecen la pérdida de los mecanismos de tolerancia en los pacientes de mayor edad que predispongan a la mayor propensión de desarrollar manifestaciones de autoinmunidad. Todos los pacientes tuvieron niveles de IgM al diagnóstico muy similares, alrededor de 23-24 mg/dL, así mismo en la última determinación reportada de cada uno de estos no hubo diferencia significativa ($p = 0.686$). En cuanto al tiempo de evolución el grupo con autoinmunidad tiene un tiempo de evolución promedio más largo (9.5 años) en comparación con el grupo sin autoinmunidad (5.1 años) ($p = 0.343$). Encontramos que una proporción significativamente mayor de individuos afectados con deficiencia de IgM y autoinmunidad eran mujeres en total 11 (78.57%), lo que podría sugerir una posible asociación entre la autoinmunidad y el sexo, lo cual es concordante con lo reportado previamente en la literatura, ya que en su mayoría las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en mujeres. Sin embargo se necesitarían estudios más amplios para confirmar esta tendencia observada en los pacientes con deficiencia de IgM.

Un hallazgo destacado fue que 14 (46.7%) de los pacientes presentaban al menos una enfermedad del sistema inmune. Además, otros 14 (46.7%) presentaba dos enfermedades con afectación del sistema inmunológico y 2 (6.7%) pacientes, tres. Esto indica una alta prevalencia de comorbilidad en este grupo de pacientes, lo que podría tener implicaciones importantes para el manejo clínico y la comprensión de las interacciones entre diferentes enfermedades autoinmunes.

La relación entre el déficit de IgM y otras alteraciones inmunológicas es un punto crucial en esta investigación. Se encontró que el 46.67% de los pacientes con déficit de IgM también presentaban autoinmunidad, lo que sugiere una posible asociación entre estas dos condiciones. Además, se observaron otras enfermedades inmunológicas, como infecciones recurrentes en 4 pacientes (13.3%) y alergias en

20 pacientes (66.7%), que pueden estar relacionadas con el estado de déficit de IgM. Estos resultados destacan la complejidad de las interacciones entre diferentes componentes del sistema inmunológico.

El análisis detallado de las enfermedades inmunológicas reveló una variedad de condiciones, incluyendo tiroiditis autoinmune, tricoleucemia, linfoma, artritis reumatoide, entre otras. Estos resultados sugieren que los pacientes con déficit de IgM pueden estar en riesgo de desarrollar una amplia gama de enfermedades inmunológicas, lo que subraya la importancia de un seguimiento y manejo adecuado en este grupo de pacientes.

Este estudio cuenta con algunas debilidades dentro de las que se incluyen la falta de un grupo control de pacientes sin inmunodeficiencia, así como el tamaño de muestra, ya que la inmunodeficiencia debida a deficiencia de IgM es una entidad de muy baja prevalancia, ya sea debido a su desconocimiento o a la falta de insumos necesarios para su diagnostico en nuestro medio. Como fortaleza podemos mencionar que es el primer estudio en el que se realiza este tipo de análisis, que servirá para futuras investigaciones al respecto. A pesar de estas limitaciones, los hallazgos destacan la necesidad de investigaciones más amplias y rigurosas para comprender la relación entre la deficiencia de IgM y las enfermedades autoinmunes, así como la diversidad de condiciones inmunológicas que afectan a estos pacientes.

CONCLUSIONES.

En nuestro estudio se observó que los pacientes que desarrollan autoinmunidad tienden a ser significativamente de mayor edad en promedio que aquellos sin manifestaciones autoinmunes. Esto sugiere un posible papel de la edad en la predisposición a la autoinmunidad en estos pacientes. Con el resultado anterior se corroboró en nuestro estudio que la deficiencia de IgM si esta asociada al desarrollo de enfermedades autoinmunes mientras mayor edad tenga el paciente. Sin embargo los mecanismos inmunológicos que subyacen dicha asociación.

En cuanto a los niveles de IgM, no son un predictor confiable de la presencia o ausencia de autoinmunidad en estos pacientes. El tiempo de evolución de los pacientes con autoinmunidad tienen una duración más larga, esto sugiere que la duración de la deficiencia de IgM podría estar relacionada con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes. En términos de sexo y autoinmunidad, se observó que un mayor porcentaje de mujeres desarrollaron autoinmunidad en comparación con hombres, esto plantea la posibilidad de una asociación entre el sexo y la autoinmunidad en esta población, aunque se necesitan estudios adicionales para confirmar esta tendencia. Se identificaron diversas enfermedades inmunológicas en estos pacientes, esto indica que estos pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar una amplia gama de condiciones inmunológicas, lo que resalta la importancia de un seguimiento y manejo adecuado.

Es de señalar que predominó la presentación de enfermedades con componente autoinmune en este grupo de pacientes y no las infecciones recurrentes como era de esperarse, al tratarse de un anticuerpo de respuesta primaria. Se requiere la observación de un mayor grupo de pacientes para confirmar esta observación.

Los resultados obtenidos fueron similares a los obtenidos por Según Gupta S, et al donde describen una mayor frecuencia de autoinmunidad y de manifestaciones alérgicas en pacientes con deficiencia de IgM.

En resumen, este estudio proporciona evidencia de que la deficiencia de IgM está relacionada con un mayor riesgo de desarrollar autoinmunidad y otras enfermedades inmunológicas. Además, destaca la necesidad de un seguimiento y manejo adecuado de los pacientes con deficiencia de IgM debido a la alta prevalencia de comorbilidades en esta población. Sin embargo, se requieren investigaciones adicionales para comprender mejor las causas subyacentes de estas asociaciones y sus implicaciones clínicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Chatila, T., Cunningham-Rundles, C. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of clinical immunology*, (2020). 40(1), 24–64. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s10875-019-00737-x>
2. Gupta, S., & Gupta, A. Defining Primary Selective IgM Deficiency. *Journal of clinical immunology*, (2019). 39(4), 350–352. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s10875-019-00641-4>
3. Janssen, L., Macken, T., Creemers, M., et al. Truly selective primary IgM deficiency is probably very rare. *Clinical and experimental immunology*, (2018). 191(2), 203–211. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/cei.13065>
4. Chovancova, Z., Kralickova, P., Pejchalova, A. et al. Selective IgM Deficiency: Clinical and Laboratory Features of 17 Patients and a Review of the Literature. *Journal of clinical immunology*, (2017). 37(6), 559–574. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s10875-017-0420-8>
5. Gupta, S., & Gupta, A. Selective IgM Deficiency-An Underestimated Primary Immunodeficiency. *Frontiers in immunology*, (2017). 8, 1056. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3389/fimmu.2017.01056>
6. Entezari, N., Adab, Z., Zeydi, M., et al. The prevalence of Selective Immunoglobulin M Deficiency (SIgMD) in Iranian volunteer blood donors. *Human immunology*, (2016). 77(1), 7–11. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.humimm.2015.09.051>
7. Janssen, L., van Hout, R., de Vries, E., et al. Challenges in investigating patients with isolated decreased serum IgM: The SIMcal study.

- Scandinavian journal of immunology, (2019). 89(6), e12763. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/sji.12763>
8. Ni, J., Zhang, J., Chen, Q., et al. The epidemiology and clinical features of selective immunoglobulin M deficiency: A single-center study in China. *Journal of clinical laboratory analysis*, (2020). 34(7), e23289. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/jcla.23289>
 9. Oh, J., McGarry, D., Peppers, B., & Hostoffer, R. Selective IgM deficiency associated with adult-onset Still disease. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, (2018). 120(4), 444–446. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.anai.2018.01.001>
 10. Picado, C., de Landazuri, I. O., Vlasea, A., et al. Spectrum of Disease Manifestations in Patients with Selective Immunoglobulin E Deficiency. *Journal of clinical medicine*, (2021). 10(18), 4160. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/jcm10184160>
 11. Kasahara, T. M., Bento, C., & Gupta, S. Phenotypic analysis of T follicular helper and T follicular regulatory cells in primary selective IgM deficiency. *Human immunology*, (2020). 81(10-11), 625–633. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.humimm.2020.07.008>
 12. Lucuab-Fegurgur, D. L., & Gupta, S. Comprehensive clinical and immunological features of 62 adult patients with selective primary IgM deficiency. *American journal of clinical and experimental immunology*, (2019). 8(6), 55–67.
 13. Shimamura, Y., Maeda, T., Abe, K., et al. Selective immunoglobulin M deficiency complicated by systemic lupus erythematosus and

- antiphospholipid syndrome: a case report and review of literature. CEN case reports, (2021). 10(3), 435–441. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s13730-021-00583-0>
14. Patas, K., Mavridis, T., Psarra, K., et al. Neurolisteriosis in a previously asymptomatic patient with serum IgM deficiency: a case report. BMC neurology, (2020). 20(1), 323. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1186/s12883-020-01900-3>
 15. Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Cunningham-Rundles, C. et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. Journal of clinical immunology, (2021). 41(3), 666–679. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s10875-021-00980-1>
 16. Caka, C., Cimen, O., Kahyaoğlu, P., et al. Selective IgM deficiency: Follow-up and outcome. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology, (2021). 32(6), 1327–1334. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/pai.13497>
 17. Narsai, T., Su, H., Braxton, D., et al. Collagenous Gastritis in Primary Selective IgM Deficiency: Transition to EBV+ Gastric Adenocarcinoma. Case reports in immunology, 2021, (2021). <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1155/2021/5574944>
 18. Campochiaro, C., Atay, S., Clark, K., et al. Autoimmunity and immunodeficiency at the crossroad: autoimmune disorders as the presenting feature of selective IgM deficiency. BMJ case reports, (2019). 12(1), e223180. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1136/bcr-2017-223180>

19. Sano, A., Inoue, J., Kakazu, E., et al. Acute-onset Autoimmune Hepatitis in a Patient with Selective Immunoglobulin M Deficiency. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, (2019). 58(15), 2185–2190. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.2169/internalmedicine.2607-18>
20. Kridin, K., & Ahmed, A. R. Post-rituximab immunoglobulin M (IgM) hypogammaglobulinemia. *Autoimmunity reviews*, (2020). 19(3), 102466. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.autrev.2020.102466>
21. Narsai, T., & Gupta, S. Progression of primary selective immunoglobulin M deficiency to common variable immunodeficiency. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, (2021). 126(6), 723–724. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.anai.2021.02.012>
22. Chovancova, Z., Kralickova, P., Pejchalova, A., et al. Selective IgM Deficiency: Clinical and Laboratory Features of 17 Patients and a Review of the Literature. *Journal of clinical immunology*, (2017). 37(6), 559–574. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s10875-017-0420-8>
23. Heidarzadeh Arani, M., Razavizadeh, M., ArefNezhad, R., et al. Selective immunoglobulin M deficiency in a patient with celiac disease and recurrent pneumonia. *Clinical case reports*, (2020). 9(1), 158–163. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/ccr3.3489>
24. Takeuchi, T., Nakagawa, T., Maeda, Y., et al. Functional defect of B lymphocytes in a patient with selective IgM deficiency associated with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*, (2001). 34(2), 115–122. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3109/08916930109001959>

25. Gupta, S., & Agrawal, S. IgA λ monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) associated with primary selective IgM deficiency. American journal of clinical and experimental immunology, (2019). 8(4), 37–46.

ANEXOS.**ANEXO 1.**

“ASOCIACIÓN DE LA DEFICIENCIA DE IgM CON LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES” RECOLECCIÓN DE DATOS				
Expediente				
Edad:		Sexo:	M ____	F ____
Diagnóstico:				
Nivel de IgM				
Autoinmunidad	Presente		Ausente	
Infecciones de repetición	Presente		Ausente	
Alergia	Presente		Ausente	
Neoplasias	Presente		Ausente	