

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE MEDICINA**

**“Bajo índice de sospecha para deficiencia de anticuerpos en  
niños sometidos a procedimientos quirúrgicos de  
Otorrinolaringología”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**SUBESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA  
CLÍNICA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**DR. CARLOS GERARDO ZÚÑIGA LAGUNES**

**TUTOR:**

**DR. SAÚL OSWALDO LUGO REYES**



**CIUDAD UNIVERSITARIA CD. MX. 2016**



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.

**“Bajo índice de sospecha para deficiencia de anticuerpos en niños sometidos a procedimientos quirúrgicos de Otorrinolaringología”**



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA  
PEDIÁTRICA



DR. SAÚL OSWALDO LUGO REYES  
TUTOR DE TESIS

## ÍNDICE

Marco teórico y antecedentes	4
Justificación	4
Objetivo	5
Métodos	5
Resultados	6
Discusión	8
Conclusiones	10
Bibliografía	12
Anexo	14

## **Marco teórico y antecedentes**

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) están sub-diagnosticadas en todo el mundo, aun en centros de tercer nivel de atención. Los defectos de anticuerpos constituyen el grupo más prevalente y suelen manifestarse clínicamente después de 6 meses de edad, con infecciones respiratorias recurrentes causadas por bacterias encapsuladas. Algunas cirugías de oído-nariz y garganta se indican en pacientes con infecciones respiratorias recurrentes o complicadas, que no han respondido adecuadamente al tratamiento médico. Estos niños sometidos a procedimientos quirúrgicos luego de una historia de infecciones respiratorias recurrentes pueden constituir un grupo de alto riesgo para IDP.

Reportamos la frecuencia de los defectos de anticuerpos en niños sometidos a cualquiera de tres cirugías de Otorrinolaringología

## **Justificación**

En México no hay estudios de la prevalencia de las inmunodeficiencias primarias de tipo defectos de anticuerpos en niños que se someten a cirugía de Otorrinolaringología.

## **Objetivo**

Buscar y registrar los niveles de inmunoglobulinas séricas totales en los expedientes de niños con una historia de infecciones respiratorias que hayan sido sometidos a adeno/amigdalectomía, drenaje endoscópico de senos paranasales y colocación de tubos timpánicos de ventilación

## **Métodos**

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. Se revisaron los expedientes de todos los pacientes entre 1 y 18 años que fueron sometidos a cualquiera de 3 cirugías de ORL: Adeno/amigdalectomía, drenaje endoscópico de senos paranasales, y colocación de tubos timpánicos de ventilación; durante todo 2011 y todo 2012, en el INP. La búsqueda inicial fue a través del expediente médico electrónico, con las plataformas MedSys® y WinLab®; y luego se verificó la información en los expedientes físicos.

En dicha revisión seleccionamos aquéllos casos en los que se indicó la cirugía por infecciones respiratorias de repetición; el servicio que la indicó, los diagnósticos asociados y sus estudios de laboratorio, en busca de determinaciones de inmunoglobulinas séricas (Ig): IgG, IgA, IgM e IgE totales.

Se consideró anormal una Ig 2 desviaciones estándar por arriba o por debajo de la media aritmética para la edad. Se consideró inmunosupresión cuando había registro de que el paciente estaba recibiendo quimioterapia, glucocorticoides

sistémicos u otros agentes inmunosupresores (mofetilo, azatioprina, ciclofosfamida, rituximab, etc.).

No trabajamos directamente con pacientes, sino con expedientes y registros electrónicos, por lo que no necesitamos aprobación por los comités de investigación y ética, o consentimiento/asentimiento de los pacientes y sus tutores.

La estadística es descriptiva y consiste en medidas de tendencia central, de dispersión y porcentajes, disponibles en Excel 2013 de Microsoft; empleamos JMP versión 11 (SAS Institute, Inc.) para construir las gráficas.

## **Resultados**

Durante el periodo estudiado (2 años) se realizaron 112 cirugías de ORL en 87 pacientes. En 37 de estos pacientes (21 varones y 16 mujeres, 1 muerto), la indicación fue el manejo de infecciones respiratorias superiores recurrentes, complicadas o refractarias. La mediana de edad de estos 37 niños fue de 6 años (rango 1 a 15 años, Q1:4 y Q3:10.5 años, media de  $7.3 \pm 4.11$  años).

Los diagnósticos infecciosos pre-quirúrgicos más frecuentes fueron: rinosinusitis crónica (19/37), adenoamigdalitis crónica (7/37), e “infecciones de vías respiratorias superiores” (4/37) (**figura 1**). Los ejemplos de indicaciones no infecciosas (50 pacientes) incluyeron: síndromes congénitos, hipertrofia amigdalina, y síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Ocho de los pacientes se sometieron a dos cirugías, para un total de 45 cirugías realizadas. Se realizaron 23 adenoamigdalectomías (51%), 16 drenajes de senos paranasales (36%) y seis colocaciones de tubos de ventilación timpánica (13%).

Otorrinolaringología fue el departamento que indicó la mayoría de los

procedimientos (78%, 35 de 45). Otras especialidades incluyeron: Neumología-Cirugía de Tórax, Cirugía General, y Neurocirugía.

Sólo en la mitad de los expedientes (48.6%, 18 de 37 pacientes) se encontró una determinación de inmunoglobulina sérica (“al menos” IgG). Sólo en 12 de ellos (32%) la IgG se había solicitado antes de la cirugía. IgE sérica se encontró reportada en 27 de los 37 (73%); sólo en 18 de ellos (48.6%) se solicitó antes de operar.

En la figura 2 se observa el resumen de las anormalidades reportadas: IgE elevada en diez pacientes; IgG elevada, en ocho; IgG baja, uno; IgM elevada, tres pacientes; IgA elevada, cinco pacientes. Las figuras 3-6 muestran la distribución de los niveles séricos de inmunoglobulinas de acuerdo a la edad.

El único paciente con IgG sérica total baja para la edad (544mg/dL) fue una niña de 8 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda bajo tratamiento con quimioterapia. Otros diagnósticos asociados a cirugías de ORL por infecciones respiratorias de repetición fueron retinoblastoma y síndromes de malformaciones congénitas.

A través de esta búsqueda electrónica identificamos a dos pacientes (previamente conocidos) con enfermedad granulomatosa crónica: un niño de 8 años con pansinusitis y mastoiditis bilateral que fue sometido a colocación de tubos timpánicos, quien tenía reporte de IgE mayor de 2,000 IU/ml, IgG e IgA elevadas y linfopenia, además de historia de infección en sistema nervioso central (SNC) y sepsis fallecido con diagnóstico de aspergillosis broncopulmonar invasiva y choque mixto. Un adolescente masculino de 13 años, vivo, con diagnóstico de celulitis post-septal que fue sometido a drenaje de senos paranasales, quien tenía



reporte de IgG e IgA elevadas, aislamiento de *Aspergillus fumigatus* y una historia de infecciones sinopulmonares, gastrointestinales y cutáneas.

*Grosso modo*, a través de la revisión de expedientes estimamos que la mitad de los pacientes investigados podían considerarse inmunodeficientes (primarios y secundarios) o inmunosuprimidos (bajo tratamiento con esteroides, quimioterapéuticos u otros agentes inmunosupresores), mientras que un 19% eran probablemente alérgicos (figura 7).

Así pues, la frecuencia encontrada de deficiencia de inmunoglobulinas séricas totales (IgG, IgA, IgM, IgE) es de cero en este estudio exploratorio, pero lo destacable es que este estudio rutinario no se está solicitando en más de la mitad de los pacientes antes de la cirugía.

## **Discusión**

Describimos a 37 pacientes pediátricos que fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos como parte del manejo de una historia de infecciones respiratorias recurrentes o complicadas. El hecho de que sólo en la mitad de los casos (18 de 37) se investigó la concentración sérica de inmunoglobulinas G, A, o M, y que de éstos sólo a 12 se solicitó antes de decidir la cirugía, sugiere un índice de sospecha alarmantemente bajo para IDP. De manera comparable, se confirmó un diagnóstico de alergia en nueve pacientes, pero sólo en 18 de 37 pacientes (48.6%) se solicitó una IgE sérica total antes de la cirugía.

Incidentalmente, encontramos a dos pacientes previamente conocidos con IDP a través de esta búsqueda electrónica. Entre los datos arrojados se incluía una IgE sérica total superior a 2,000 IU/ml, un diagnóstico preoperatorio de neumonía complicada, y un aislamiento de *Aspergillus sp.*, que fueron explicados cuando

recuperamos el expediente físico con el diagnóstico conocido de Enfermedad Granulomatosa Crónica. Esta experiencia nos permite proponer como “banderas rojas” dichos atributos, a detectar en registros electrónicos durante la búsqueda de pacientes no diagnosticados con sospecha de inmunodeficiencia.

Mayet al., en Alemania 1999,<sup>16</sup> encontraron niveles bajos de inmunoglobulinas en 22 de 245 pacientes con rinosinusitis crónica refractaria (17 deficiencia de subclases de IgG, 5 CVID, 3 SAD). Alqudah *et al*, en Iowa 2010,<sup>13</sup> estudiaron 67 pacientes adultos con rinosinusitis crónica refractaria sometidos a drenaje endoscópico de senos paranasales, y encontraron: 1 paciente con CVID, 28 pacientes con pruebas cutáneas de alergia positivas, 11 pacientes con IgE elevada, y 67% de pacientes evaluados (34 de 51) con pobre respuesta de anticuerpos contra antígenos polisacáridos.

En Teherán 2008, Aghamohammadi *et al*<sup>2</sup> investigaron a 103 pacientes adultos y niños referidos por ORL con historia de rinosinusitis crónica. Diecisiete pacientes (16.5%) tuvieron algún defecto de anticuerpos, incluyendo 4 con Deficiencia selectiva de IgA, 2 con CVID, 3 con deficiencia aislada de subclases de IgG, y 8 con SAD. En 1991, Shapiro *et al* en Seattle<sup>17</sup> investigaron a 61 pacientes con sinusitis crónica referidos para evaluación de Alergias; encontraron 5 pacientes con IgE elevada, 22 con pruebas cutáneas positivas, 11 pacientes con inmunoglobulinas bajas, y 17 con pobre respuesta a vacunas contra neumococo y *Haemophilus influenzae*.

Carr *et al*<sup>15</sup> revisaron los expedientes de 129 pacientes adultos con rinosinusitis crónica, sometidos a cirugía endoscópica de senos paranasales en Chicago, encontraron 72% de pacientes con producción basal baja de anticuerpos contra neumococo. 15 pacientes (11.6%) fueron diagnosticados con SAD luego de

vacunar y reevaluar. Vanlerberghe et al en Bélgica,<sup>18</sup> hicieron un estudio retrospectivo para evaluar los expedientes de 307 sujetos (261 adultos y 46 niños) con rinosinusitis refractaria; encontraron 67 pacientes (21.8%) con algún defecto de anticuerpos, incluyendo Deficiencia de IgA en 7 pacientes, Deficiencia de Subclases de IgG en 61, y 9 con defectos “combinados” de inmunoglobulinas.

Como se puede ver, la experiencia internacional sugiere que las deficiencias de anticuerpos entre pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos como parte del tratamiento de infecciones respiratorias crónicas, recurrentes o complicadas, no son raras; sin embargo, en nuestro instituto, la mayor parte de estos niños no se están investigando, por lo que en nuestra pequeña revisión retrospectiva de expedientes no hemos encontrado algún caso.

## **Conclusiones**

A partir de mayo de 2012 está disponible en la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del INP la prueba para descartar SAD, en la cual se evalúa la concentración de anticuerpos séricos contra los diferentes serotipos de *Streptococcus pneumoniae* antes y cuatro semanas después de la vacunación con antígenos polisacáridos del neumococo. Este tipo de pacientes, con historia de infecciones respiratorias o complicadas, y en quienes se considera la posibilidad de someterlos a procedimientos quirúrgicos para tratar de ayudarlos, constituyen un grupo de alto riesgo para SAD.

Las limitaciones de un estudio retrospectivo son evidentes y bien conocidas. Esta ha sido sólo una primera aproximación exploratoria; para poder evaluar la inmunidad humoral en estos pacientes necesitamos hacer un estudio en el que completemos las determinaciones de inmunoglobulinas séricas en los 37

pacientes de este estudio, y reclutemos de manera prospectiva a otros niños con historia de infecciones respiratorias recurrentes que serán o hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos de Otorrinolaringología.

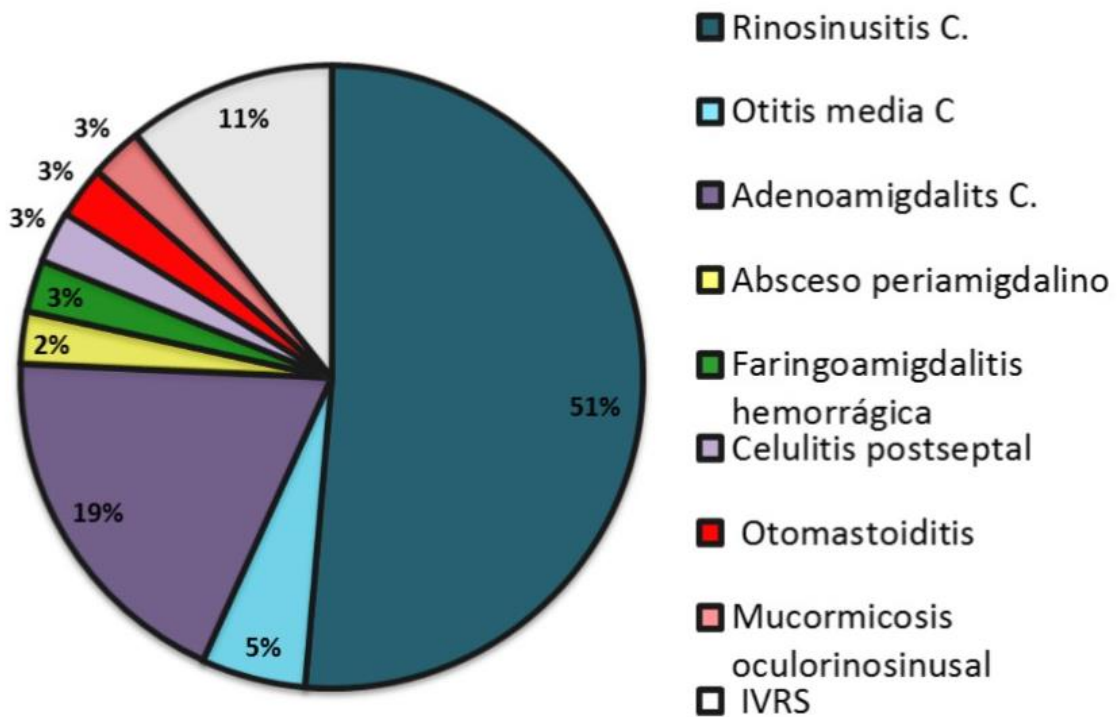
Proponemos que la determinación de concentraciones séricas de inmunoglobulinas se haga de manera rutinaria en pacientes con rinosinusitis crónica refractaria y en cualquier paciente con infecciones respiratorias recurrentes o complicadas con pobre respuesta al tratamiento médico, ya que el tratamiento y el pronóstico son muy diferentes si se diagnostica una deficiencia de anticuerpos como causa subyacente de dichas infecciones.

## Bibliografia

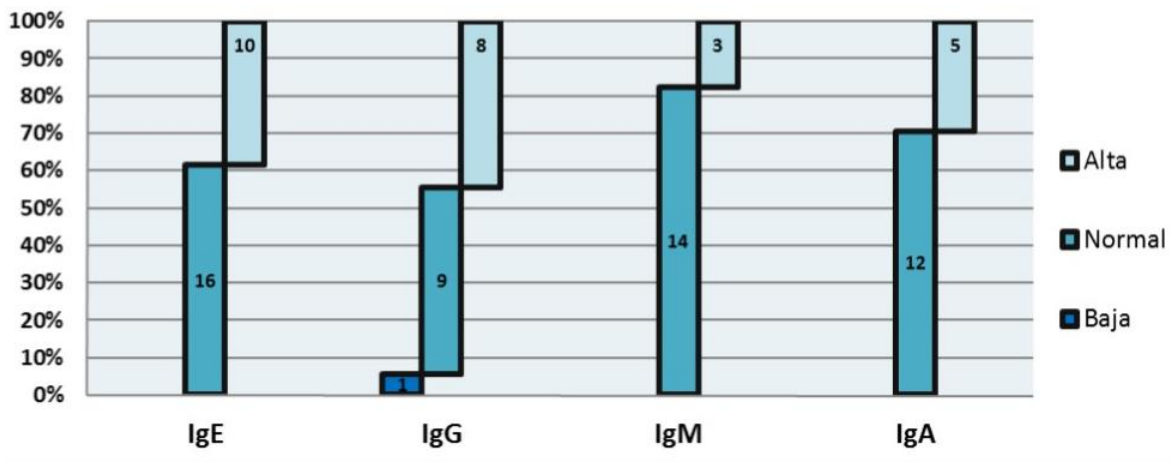
1. Ocampo, C. J. & Peters, A. T. Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of illness. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2013; 27, 34–38.
2. Aghamohammadi, A. *et al.* Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections. *Am. J. Otolaryngol.* 2008; 29:385–392.
3. Conley, M. E., Notarangelo, L. D., Casanova, J., Ellen, M. & Mecz, C. Definition of primary immunodeficiency in 2011 : a ‘ triologue ’ among friends. 2011;1238:1–6.
4. Notarangelo, L.D., Hammarström, L. Presentation to European Union (EU) Parliament Scientific and Technological Assessment Unit. in *Karolinska Institute, Karolinska Univ. Hosp. Huddinge, Sweden* (March, 2004).
5. Dahl, M., Tybjærg-hansen, A. & Schnohr, P. A Population-based Study of Morbidity and Mortality in Mannose-binding Lectin Deficiency. *J. Exp. Med.* 2004;199:1391–1399.
6. Cunningham-Rundles, C., Sidi, P., Estrella, L. & Doucette, J. Identifying undiagnosed primary immunodeficiency diseases in minority subjects by using computer sorting of diagnosis codes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004;113:747–55.
7. Wang, L.-L. *et al.* Distribution and clinical features of primary immunodeficiency diseases in Chinese children (2004-2009). *J. Clin. Immunol.* 2011;31:297–308.
8. Fried, A. J. & Bonilla, F. a. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009;22; 396–414.
9. Staines Boone, Tamara, A. *et al.* Gastric Adenocarcinoma in the Context of X-linked Agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 2013;10–13. doi:10.1007/s10875-013-9971-5
10. De Vincentiis, G. C. *et al.* Otolaryngologic manifestations of pediatric immunodeficiency. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2009;73:S42–S48.
11. Moteki, H., Yasuo, M., Hamano, H., Uehara, T. & Usami, S. IgG4-related chronic rhinosinusitis: a new clinical entity of nasal disease. *Acta Otolaryngol.* 2011;**131**:518–526.
12. Ramos, S. D., Mukerji, S. & Pine, H. S. Tonsillectomy and adenoidectomy. *Pediatr. Clin. North Am.* 2013;**60**:793–807.

13. Alqudah, M., Graham, S. M. & Ballas, Z. K. High prevalence of humoral immunodeficiency patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2010;24:409–412.
14. Frieri, M. Good's Syndrome, CVID, and Selective Antibody Deficiency in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.*(2014); 14: 438: 1-7.
15. Carr, T. F. *et al.* Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2011: 25: 241–244.
16. May, a., Zielen, S., Von Ilberg, C. & Weber, a. Immunoglobulin deficiency and determination of pneumococcal antibody titers in patients with therapy-refractory recurrent rhinosinusitis. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology*.1999;256:445–449.
17. Shapiro, G. G., Virant, F. S., Furukawa, C. T., Pierson, W. E. & Bierman, C. W. Immune defects in patients with refractory sinusitis. *Pediatrics*.1991;87: 311–316.
18. Vanlerberghe, L., Joniau, S. & Jorissen, M. The prevalence of humoral immunodeficiency in refractory rhinosinusitis: a retrospective analysis. *B-ENT*. 2006;2:161–166.

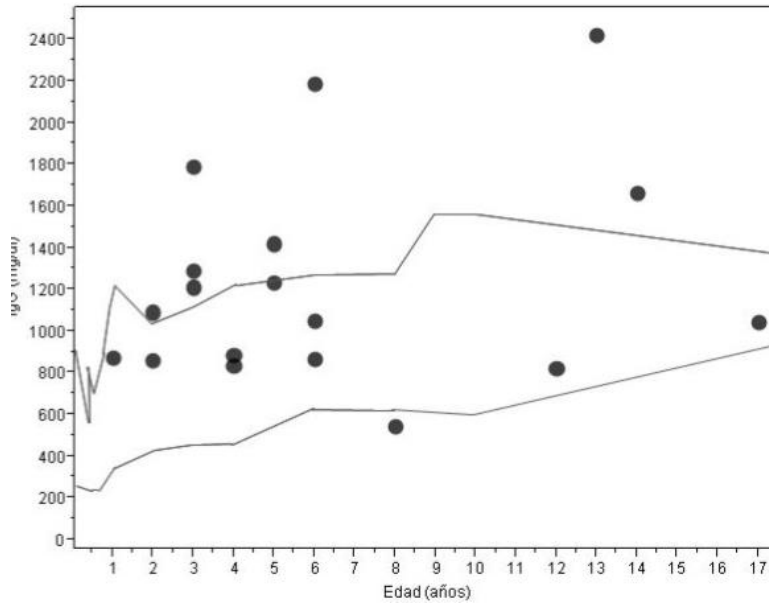
Anexo



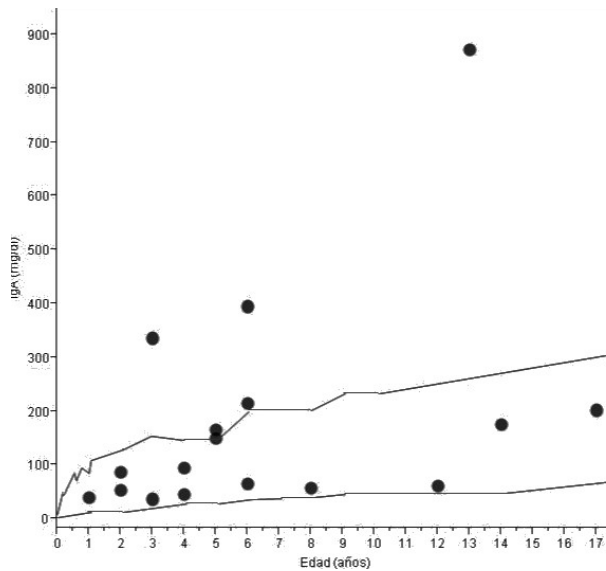
**FIGURA 1.** Diagnósticos preoperatorios en niños sometidos a cirugía de ORL por infecciones respiratorias recurrentes o complicadas.



**FIGURA 2.** Anormalidades detectadas en isotipos de inmunoglobulinas séricas en niños sometidos a cirugía de ORL por infecciones respiratorias recurrentes o complicadas.

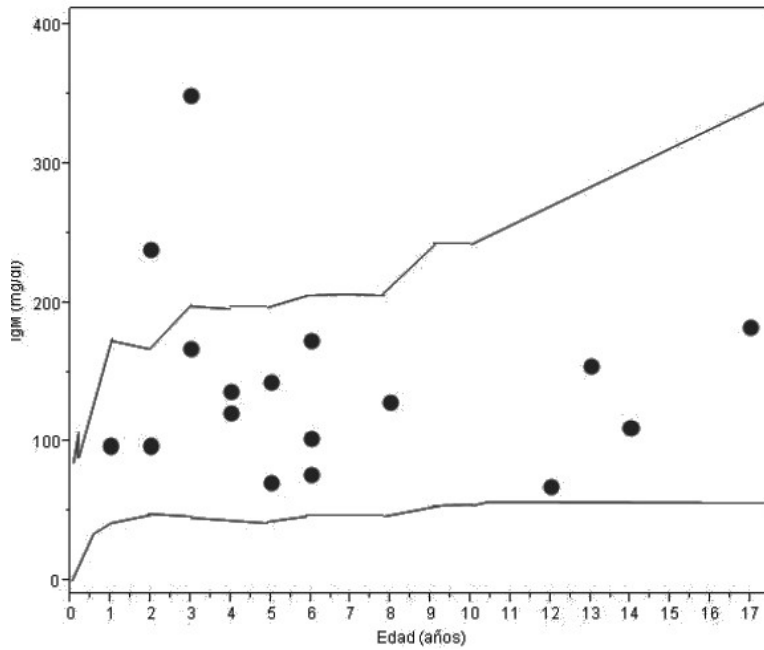


**FIGURA 3.** IgG sérica total por edad en 18 pacientes pediátricos sometidos a cirugía de ORL por infecciones respiratorias. Se incluye curva con límites superior e inferior de normalidad.

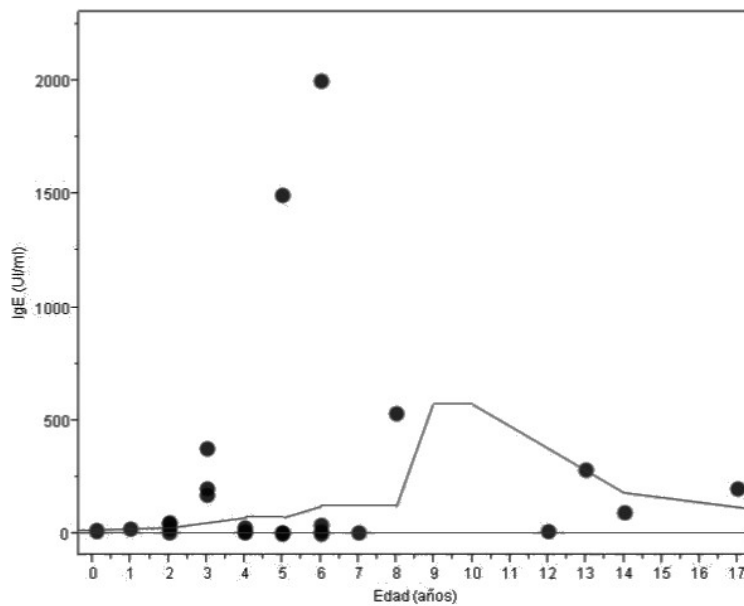


**FIGURA 4.** IgA sérica total por edad en 17 pacientes pediátricos sometidos a cirugía de ORL por infecciones respiratorias. Se incluye curva con límites superior e inferior de normalidad.

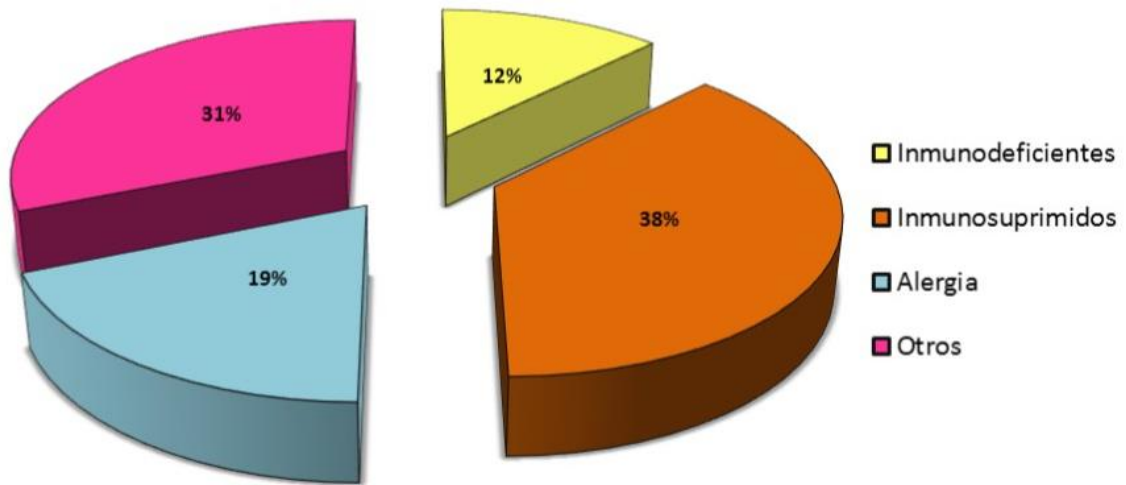




**FIGURA 5.** IgM sérica total por edad en 17 pacientes pediátricos sometidos a cirugía de ORL por infecciones respiratorias. Se incluye curva con límites superior e inferior de normalidad.



**FIGURA 6.** IgE sérica total por edad en 16 pacientes pediátricos sometidos a cirugía de ORL por infecciones respiratorias. Se incluye curva con límites superior e inferior de normalidad.



**FIGURA 7.** Estado inmunológico estimado de los pacientes al revisar su expediente electrónico.