



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**Factores de riesgo para presencia de hipoacusia en pacientes con  
inmunodeficiencia humoral primaria**

## **TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLÍNICA**

**PRESENTA:  
DRA. LUCINA MAGDALENA LÓPEZ GONZÁLEZ**

**ASESOR:  
DRA. MARÍA DOLORES MOGICA MARTÍNEZ  
DRA. DALILA CEBALLOS HERNÁNDEZ**



**No. Protocolo**

**R-2017-3501-73**

**Ciudad de México**

**2018**



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.



## HOJA DE AUTORIZACIÓN

CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

---

Dr. Jesús Arenas Osuna  
Jefe de División de Educación en Salud  
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Médico  
Nacional "La Raza"

---

Dr. Marco Antonio Venancio  
Titular del curso de Alergia e Inmunología Clínica  
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Médico  
Nacional "La Raza"

---

Dra. Lucina Magdalena López González  
Médico Residente de la Especialidad de Alergia e Inmunología Clínica

Número de Registro: R-2017-3501-73

## INDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT.....	4
3. ANTECEDENTES .....	5
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
5. RESULTADOS .....	9
6. DISCUSIÓN.....	14
7. CONCLUSIONES.....	18
8. BIBLIOGRAFIA.....	19
ANEXO 1.....	22

## **RESUMEN**

### **Factores de riesgo para presencia de hipoacusia en pacientes con inmunodeficiencia humoral primaria**

Mogica-Martinez Maria Dolores, Ceballos-Hernández Dalila, López-González Lucina Magdalena

#### **ANTECEDENTES**

Las inmunodeficiencias humorales ocupan la mitad de los casos de inmunodeficiencias primarias y la otitis media aguda es la infección más frecuente del tracto respiratorio superior en ellos. La otitis media crónica y sordera son los problemas más comunes a largo plazo. Falta información acerca de la frecuencia de hipoacusia como complicación en estos pacientes.

#### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio de casos y controles, transversal y analítico efectuado durante marzo-junio 2017 en los Departamentos de Alergia e Inmunología Clínica y Audiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Ciudad de México. Seleccionamos pacientes de ambos sexos, edad de 4-65 años diagnosticados con Inmunodeficiencia humoral primaria según los Criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias. Recolectamos datos demográficos de los pacientes y su patología. Se realizó otoscopia, audiometría y análisis estadístico de tipo univariado y bivariado con análisis de factores de riesgo mediante regresión logística binaria.

#### **RESULTADOS**

Se estudiaron 51 pacientes, 17 casos (con hipoacusia) y 34 controles (sin hipoacusia). De los casos, 41% masculinos y 59% femeninos; los controles 73.5% masculinos y 26.5% femeninos. La edad promedio fue 21 años. El 33% de los pacientes presenta hipoacusia, 47% unilateral y 53% bilateral. Respecto al tipo de hipoacusia, 29% conductiva, 47% neurosensorial y 23% mixta; en cuanto a la severidad, leve en 35%, moderada 53% y severa 12%. El sexo femenino confiere mayor riesgo para la presencia de hipoacusia, con el resto de las variables de estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

#### **CONCLUSIONES**

Es el primer estudio de este tipo en nuestro país y encontramos un número significativo de pacientes con hipoacusia, siendo esto de suma relevancia para la calidad de vida del paciente. Sugerimos la realización de una evaluación audiológica completa al momento del diagnóstico y en el seguimiento.

Palabras Clave: inmunodeficiencias primarias, inmunodeficiencias humorales, hipoacusia

## **ABSTRACT**

### **Risk factors for the occurrence of hearing loss in patients with primary antibody deficiencies**

Mogica-Martinez Maria Dolores, Ceballos-Hernández Dalila, López-González Lucina Magdalena

#### **BACKGROUND**

Primary antibody deficiencies occupy half of the cases of primary immunodeficiencies and acute medium otitis is the most frequent infection of the superior respiratory tract in them. Chronic medium otitis and hearing loss are the most common long-term complications. There's scarce information about the hearing loss frequency as complication in these patients.

#### **MATERIAL AND METHODS**

Cross-sectional, analytic, case and control study design done during the months of March-June 2017 in the Departments of Allergy, Immunology and Audiology of Instituto Mexicano del Seguro Social- Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza" in México city. Both sex patients, 4-65 years diagnosed with primary antibody deficiency according to the European Society of Immunodeficiencies were selected. Demographic and pathologic data from the patients was collected. Otoscopy, audiometry and univariate and bivariate statistical analysis was done with risk factor analysis through binary logistic regression.

#### **RESULTS**

Fifty-one patients were studied, 17 cases (with hearing loss) and 34 controls (without hearing loss). From cases, 41% males and 59% females; controls, 73.5% males and 26.5% females. Mean age was 21 years. Thirty-three percent of the patients showed hearing loss, 47% unilateral and 53% bilateral. With respect to the type of hearing loss, 29% conductive, 47% sensorineural, and 23% mixed; with respect to severity, mild in 35%, 53% moderate, and 12% severe. Female sex confers higher risk for the occurrence of hearing loss, with the rest of the studied variables no significant statistical difference was found.

#### **CONCLUSIONS**

This is the first study of this type in our country, and we found a significative number of patients with hearing loss, being this of great importance for the quality of life for the patient. We suggest the implementation of a complete audiologic evaluation at the time of diagnosis and follow-up.

Key words: primary immunodeficiencies, primary antibody deficiencies, hearing loss

## ANTECEDENTES

Las inmunodeficiencias primarias se refieren a un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por función pobre o ausente en uno o más componentes del sistema inmune. Más de 130 enfermedades han sido identificadas hasta la fecha, con nuevos desordenes continuamente siendo reconocidos. Las inmunodeficiencias humorales primarias tienen una prevalencia 1: 500 a 1: 25, 000 en todo el mundo y ocupan aproximadamente la mitad de las inmunodeficiencias.<sup>1</sup> En ellas se encuentra el antecedente de consanguinidad hasta en el 23.7% de los pacientes.<sup>2</sup> Tienen un amplio espectro de presentación, desde disminución severa de inmunoglobulinas hasta deficiencia selectiva de anticuerpos con inmunoglobulinas normales. Los tipos más comunes son la: deficiencia selectiva de IgA (SIGAD), inmunodeficiencia común variable (ICV), agammaglobulinemia ligada a X (XLA) y síndrome de hiper IgM (HIGM).<sup>3</sup>

Las manifestaciones clínicas de las inmunodeficiencias humorales son altamente variables, pueden ser tanto infecciosas como no infecciosas. Las complicaciones pueden ocurrir debido a la demora en el diagnóstico y manejo inadecuado de estos pacientes. Las principales infecciones son en las vías aéreas superiores e inferiores e incluyen sinusitis, otitis media, neumonía y menos frecuente sepsis y meningitis.<sup>4</sup>

Numerosos estudios documentan que infecciones sinopulmonares recurrentes ocurren en 70-90% de los pacientes con deficiencia de anticuerpos durante el curso de enfermedad.<sup>5</sup> El trabajo realizado por Ogershok y cols en 2006 concluyó que las infecciones sinopulmonares y las otitis medias son las manifestaciones iniciales en la inmunodeficiencia común variable con base al estudio de 12 pacientes pediátricos de edad promedio 8 años cuya manifestación inicial fue sinusitis en 75%, otitis media en 67% y neumonía en 58%.<sup>6</sup>

Las principales causas de dichas infecciones son por bacterias piógenas, tales como *Haemophilus influenza* y *Streptococcus pneumoniae*.<sup>7</sup> En pacientes con deficiencia de anticuerpos, aproximadamente el 50% de los casos son atendidos por médicos generales y pediatras a quienes acuden por síntomas

respiratorios.<sup>8</sup> Con base en informes anteriores, la otitis media ha demostrado ser la más frecuente en presentación de los síntomas (32%) en inmunodeficiencias humorales, seguido de sinusitis (15%) y mastoiditis (3,6%). El diagnóstico precoz y el tratamiento apropiado conduce a la reducción de episodios de otitis por año en cada paciente, XLA de 3,6 a 0,7 episodios por año. Esta disminución fue de aproximadamente 5,8 en CVID (3,8 a 0,65) y 1,4 episodios en SIGAD (2,2 a 1,6).<sup>9</sup>

Las infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior e inferior ocasionadas por bacterias piógenas encapsuladas es el mayor problema clínico en pacientes con deficiencias primarias de anticuerpos. Esto resulta de la falta de actividad de opsonización mediada por anticuerpos la cual juega un papel importante en la eliminación de patógenos encapsulados. Es bien reconocido que la otitis media aguda es la infección más frecuente del tracto respiratorio superior en pacientes que son deficientes de anticuerpos. La otitis media crónica y la sordera son los problemas más comunes a largo plazo de los casos de inmunodeficiencias humorales primarias con impacto en la calidad de vida en todo el mundo y de manera significativa tanto en niños como adultos.<sup>10</sup> Estos datos sugieren que las complicaciones otológicas y diferentes tipos de pérdida de la audición (neural sensorial, conductiva o mixta) asociada con la infección de la mucosa del tracto respiratorio superior podría ser un hallazgo relativamente frecuente en pacientes con inmunodeficiencia humoral primaria.

Pocos estudios, han considerado que las complicaciones de infecciones respiratorias en pacientes con inmunodeficiencia humoral primaria pueden incrementar la prevalencia de discapacidad auditiva mediante evaluaciones integrales.<sup>11</sup> Sin embargo, falta información sistemática en la frecuencia de pérdida auditiva como complicación de este tipo de infección.

Un estudio realizado por Berlucchi et al en Italia en 2008 en una larga cohorte de pacientes con deficiencias de anticuerpos, se mostró que la pérdida auditiva sensorineural es frecuente, siendo observada en 18 de 47 pacientes (7 con XLA y 11 con IDCV), bilateral en 12 pacientes y unilateral en 6 pacientes. Otro estudio, realizado por Tavakol y publicado en 2014, investigó mediante la realización de un examen audiológico y exámenes paraclínicos para evaluar la



prevalencia de complicaciones y deficiencias auditivas en los pacientes de inmunodeficiencias primarias; se incluyeron 55 pacientes con diagnósticos de deficiencia de IgA, inmunodeficiencia común variable, agammaglobulinemia ligada a X y síndrome Hiper IgM, encontrando que el 54.5% de los pacientes tuvieron complicaciones auditivas. La hipoacusia conductiva se presentó en 73.3%. Pacientes con IDCV y XLA con el uso profiláctico de antibióticos tenían una menor tasa de complicaciones audiológicas ( $p = 0.04$ ) y otitis media con efusión ( $p = 0,027$ ).<sup>12</sup>

En México existe escasa información respecto a la prevalencia de problemas auditivos en pacientes con inmunodeficiencia humoral primaria, Por lo que, en nuestro estudio mediante evaluación de la función auditiva y datos clínicos, se investigará dicha complicación y se investigarán factores asociados a la misma.

## **MATERIAL**

Estudio de casos y controles, transversal y analítico. Se seleccionaron pacientes de ambos sexos, edad de 4-65 años con diagnóstico de Inmunodeficiencia humoral primaria (Criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias -ESID) atendidos en el Servicio de Alergia e Inmunología del Centro Médico Nacional La Raza con expediente clínico completo y que aceptaron la realización del estudio audiológico previa firma de consentimiento informado. Los pacientes con diagnóstico de hipoacusia fueron los casos y los pacientes con ausencia de hipoacusia como controles. El objetivo del estudio es conocer los factores de riesgo para la presencia hipoacusia y su severidad en los pacientes con inmunodeficiencia humoral primaria.

## **METODOS**

Se recolectaron los datos demográficos de dichos pacientes del expediente clínico (diagnóstico, sexo, edad, edad al diagnóstico, edad al momento del estudio, tiempo de retraso en el diagnóstico, tiempo de evolución de la inmunodeficiencia, presencia de infecciones óticas previo y posterior al inicio de tratamiento sustitutivo con gammaglobulina y uso de medicamentos ototóxicos). Así mismo se les solicito a los pacientes (adultos) o en su caso a los padres (niños), autorización mediante consentimiento informado para la realización de otoscopia y exámenes audiológicos incluyendo audiometría de tono pura con equipo otometrics Madsen Itera II y timpanometria con equipo GSI TymStar Middle Ear Analyzer. Finalmente se recolectaron los resultados y se hizo análisis estadístico univariado y bivariado. De acuerdo a la distribución de los datos, las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes absolutos. En el caso de las variables cuantitativas se describieron en medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación estándar o valores extremos). Análisis estadístico: Estadística descriptiva, chi cuadrada, pruebas de hipótesis y razón de momios. Así mismo, se realizó análisis de factores de riesgo mediante regresión logística binaria, tomando en cuenta como variable dependiente la presencia o ausencia de hipoacusia y los factores de riesgo.

## RESULTADOS

Estudio de tipo casos y controles, donde fueron incluidos 17 casos que corresponden a los pacientes con inmunodeficiencia humoral primaria e hipoacusia y 34 controles que fueron aquellos con inmunodeficiencia humoral primaria sin hipoacusia. De los casos, 7 (41%) son del sexo masculino y 10 (59%) del sexo femenino; en cuanto a los controles 25 (73.5%) masculinos y 9 (26.5%) femeninos (Gráfico 1). La edad promedio fue de 21 años y en el gráfico 2 se muestran las medianas de edad en años para los casos y controles.

Gráfico 1.- Porcentaje de casos y controles por sexo.

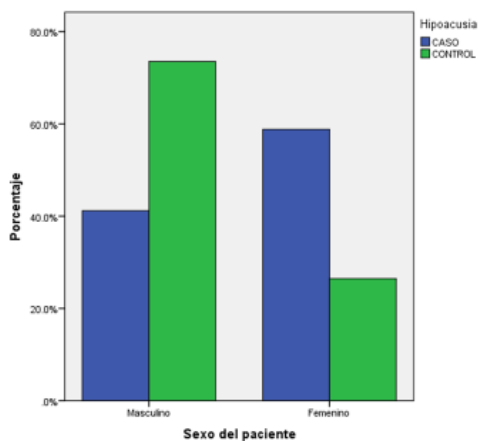
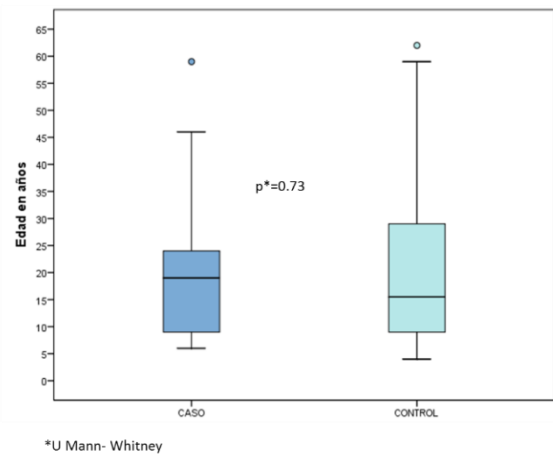
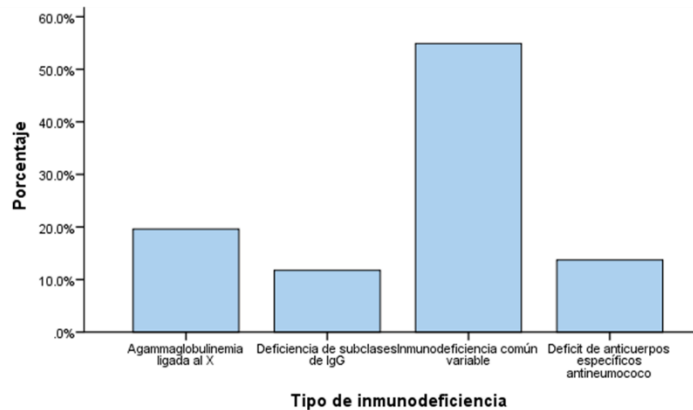


Gráfico 2.- Medianas de edad en años para casos y controles



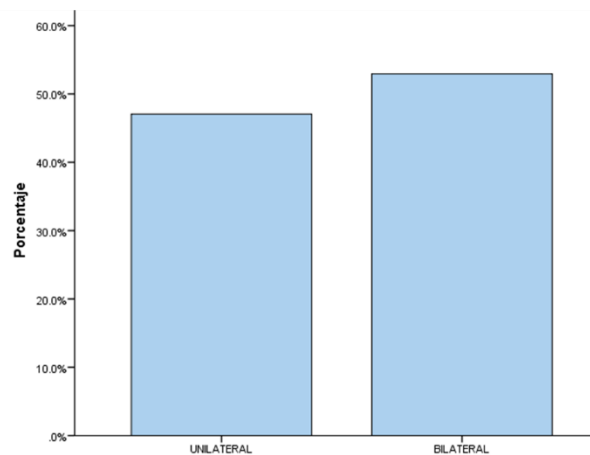
De los 51 pacientes estudiados, diez (19.6%) tienen diagnóstico de agammaglobulinemia ligada a X, seis (11.8%) deficiencia de subclases de IgG, veintiocho (55%) Inmunodeficiencia común variable y siete (13.7%) deficiencia de anticuerpos antineumococo. (Gráfica 3)

**Gráfico 3.- Porcentaje de pacientes por tipo de inmunodeficiencia humoral primaria.**

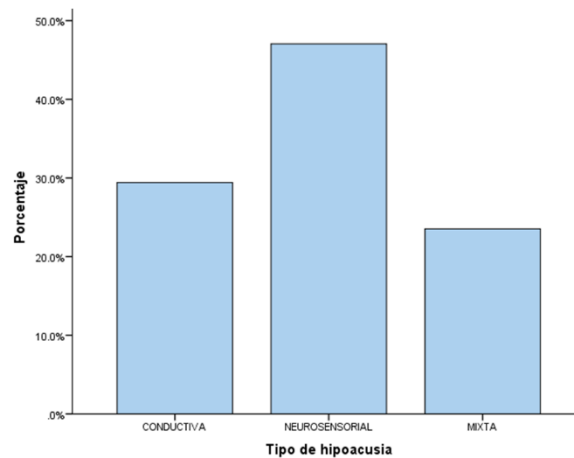


El 33% (17) de los pacientes presenta hipoacusia, 8 (47%) es de tipo unilateral y 9 (53%) bilateral (Gráfico 4). En cuanto al tipo de hipoacusia, 5 (29%) es conductiva, 8 (47%) neurosensorial y 4 (23%) mixta (Gráfico 5) y en cuanto a la severidad de la misma es leve en 6 pacientes (35%), moderada en 9 (53%) y severa en 2 (12%) (Gráfico 6).

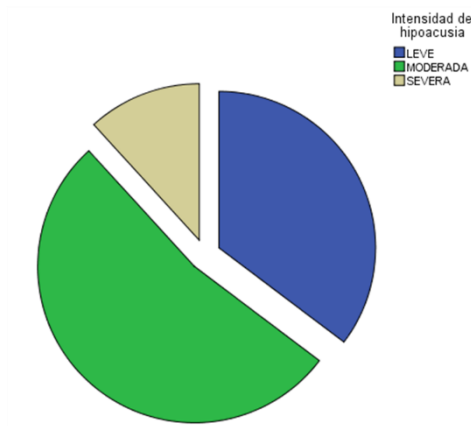
**Gráfico 4.- Porcentaje de pacientes con hipoacusia por lateralidad**



**Gráfico 5.- Porcentaje de pacientes por tipo de hipoacusia**



**Grafico 6.- Porcentaje de pacientes por grado de hipoacusia**



Con respecto al sexo, el femenino confiere un mayor riesgo para la presencia de hipoacusia, siendo estadísticamente significativo con una razón de momios de 3.46 e intervalos de confianza amplios pero precisos.

En cuanto a la edad de los pacientes al momento del diagnóstico el promedio de edad es de 12.5 años (8 meses-61 años). Con respecto al tiempo de retraso en el diagnóstico, el promedio es de 4.1 años (1 año-25 años) y en cuanto al tiempo de evolución promedio del padecimiento desde el diagnóstico es de 8.5 años (1 año – 35 años).

En cuanto a las principales variables de estudio para casos y controles (edad, edad al diagnóstico e inicio de tratamiento, tiempo de retraso en el diagnóstico y tiempo de evolución desde el diagnóstico) no se encontró diferencia estadísticamente significativa (Tabla 1).

**Tabla 1. Medidas de tendencia central y dispersión de las principales variables de estudio para casos y controles**

	CASO				CONTROL				p*
	N	Media	Mediana	Desviación estándar	N	Media	Mediana	Desviación estándar	
Edad	17.00	21.47	19.00	15.33	34.00	20.74	15.50	15.53	0.73
Edad al diagnóstico e inicio de tratamiento (años)	17.00	12.94	9.00	13.61	34.00	12.44	7.00	14.58	0.72
Tiempo de retraso en el diagnóstico (años)	17.00	5.94	3.00	6.43	34.00	3.35	2.00	3.94	0.09
Tiempo de evolución desde el diagnóstico	17.00	8.65	7.00	7.04	33.00	8.58	7.00	8.44	0.84

\*U Mann-Withney

De los casos, 8 (57%) de ellos presentaron infecciones óticas previo al tratamiento con gammaglobulina, encontrándose un 63% más de riesgo en aquellos con infecciones óticas previo al tratamiento con gammaglobulina, con intervalos no precisos y valor de p no estadísticamente significativa. En los pacientes con infecciones óticas posterior al inicio de tratamiento con gammaglobulina intravenosa 5(29%), se encontró un 94% más de riesgo de hipoacusia con intervalos no precisos y valor de p estadísticamente no significativa (Tabla 2 y 3).

**Tabla 2. Asociación entre antecedente de infecciones óticas previo al tratamiento con IgG y riesgo de hipoacusia**

Antecedente de infecciones óticas previo a IgG	CASO	CONTROL	Total	RM	IC95%	p*
SI	8	12	20			
NO	9	22	31	<b>1.63</b>	0.499-5.324	0.417
Total	17	34	51			

\*Chi-cuadrada

**Tabla 3. Asociación entre antecedente de infecciones óticas posterior al tratamiento con IgG y riesgo de hipoacusia**

Antecedente de infecciones ótica posterior a IgG	CASO	CONTROL	Total	RM	IC95%	p*
SI	5	6	11			
NO	12	28	40	<b>1.944</b>	0.496-7.621	0.336
Total	17	34	51			

\*Chi-cuadrada

La presencia de inmunodeficiencia común variable presentó un 27% más de riesgo con respecto al resto del grupo de las inmunodeficiencias para la presencia de hipoacusia, con intervalos no precisos y valor de p estadísticamente no significativa. (Tabla 4).

**Tabla 4. Asociación entre inmunodeficiencia común variable y riesgo de hipoacusia**

Inmunodeficiencia común variable	CASO	CONTROL	Total	RM	IC95%	p*
SI	10	18	28			
NO	7	16	23	<b>1.27</b>	0.391-4.12	0.691
Total	17	34	51			

\*Chi-cuadrada

Se realizó asociación entre retraso de diagnóstico mayor a 5 años y la presencia de hipoacusia, encontrando un mayor riesgo para la presencia de la misma si el tiempo de retraso al diagnóstico es mayor a 5 años con una razón de momios de

2.41, con intervalos no precisos y valor de p estadísticamente no significativa (Tabla 5).

**Tabla 5. Asociación entre retraso en el diagnóstico de inmunodeficiencia humoral primaria mayor a 5 años con el riesgo de hipoacusia**

Retraso en el diagnóstico mayor a 5 años	CASO	CONTROL	Total	RM	IC95%	p*
SI	5	5	10			
NO	12	29	41	<b>2.41</b>	0.58-9.9	0.2124
Total	17	34	51			

\*Chi-cuadrada

En la regresión logística binaria ajustada por tipo de inmunodeficiencia, uso de aminoglucósidos, edad y tiempo en el retraso del diagnóstico, se encontró que la razón de momios para sexo (femenino) fue de 4.43 con intervalos de confianza de 1.032-19.050 (Tabla 6), los demás no resultando estadísticamente significativos.

**Tabla 6. Razón de momios ajustada para hipoacusia asociado a las principales variables del estudio**

Variables	Razón de momios ajustada	IC95%	p*
Tipo de inmunodeficiencia	1.45	(0.29-7.28)	0.65
Antecedente de uso de aminoglucósidos	0.17	(0.02-1.7)	0.13
Sexo	<b>4.43</b>	<b>(1.03-19.05)</b>	<b>0.05</b>
Edad	1.06	(0.98-1.16)	0.15
Tiempo de retraso de diagnóstico	0.90	(0.78-1.05)	0.17

\*ajustada por tipo de inmunodeficiencia, antecedente de uso de aminoglucósidos, edad, tiempo de retraso de diagnóstico

## DISCUSIÓN

Las inmunodeficiencias humorales son el tipo más común de inmunodeficiencia, representando aproximadamente el 50% de todos los diagnósticos de inmunodeficiencias primarias <sup>(15)</sup>. Comprenden un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por un incremento en la susceptibilidad a infecciones de vías respiratorias por bacterias, particularmente *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior por microorganismos encapsulados son el mayor problema clínico de los pacientes con deficiencia primaria de anticuerpos. Esto ocurre debido a la ausencia de actividad de opsonización mediada por anticuerpos, la cual es de suma importancia para la eliminación de microorganismos encapsulados. La sustitución con inmunoglobulina es el tratamiento de elección para las deficiencias de anticuerpos, sin embargo, aun con la misma, infecciones del tracto respiratorio pueden ocurrir, aunque con una menor frecuencia, dada la inhabilidad de la misma para alcanzar las superficies mucosas <sup>(14,16,17)</sup>. Es conocido de manera amplia que la otitis media aguda (OMA) es la infección del tracto respiratorio superior más frecuente en pacientes con deficiencias primarias de anticuerpos, y llega a ocurrir hasta en un 70% y puede haber múltiples episodios de la misma <sup>(18,19,24)</sup>. Sin embargo, información acerca de la frecuencia de pérdida auditiva como complicación de este tipo de infección es carente, por lo cual fue nuestra intención buscar la misma y su relación con distintos factores de riesgo.

En este estudio, con una cantidad considerable de pacientes con inmunodeficiencia humoral primaria de nuestro servicio, encontramos que 33% de ellos (17 de 41) padecen hipoacusia, siendo el 59% con Inmunodeficiencia común variable (IDCV). En cuanto a la lateralidad, el 8 (47%) presentan hipoacusia unilateral y 9 (53%) bilateral. En cuanto al tipo de hipoacusia 5 (29%) es conductiva, 8 (47%) neurosensorial y 4 (23%) mixta y en cuanto a la severidad de la misma es leve en 6 (35%), moderada en 9 (53%) y severa en 2 (12%). Comparado con el estudio de Berlucchi et al en pacientes con deficiencias primarias de anticuerpos, es muy similar a su porcentaje, ya que ellos encontraron



38% con hipoacusia, 66% bilateral y 33% unilateral. Otro estudio realizado en Irán por Shabestari et al en pacientes con inmunodeficiencias primarias celulares y humorales, encontraron 26% con alteraciones auditivas, de los cuales el 69% pertenecían a inmunodeficiencias humorales y 15% tenían pérdida auditiva unilateral y 85% bilateral.

Hay diversos factores que pueden contribuir al desarrollo de hipoacusia, sin embargo, la presencia de eventos de OMA recurrentes pueden contribuir a la presencia de la misma. En algunos estudios con pacientes inmunocompetentes, la hipoacusia con presencia de OMA de repetición como causante es un tema debatido <sup>(20-22)</sup>. No obstante, en nuestro estudio se encontró un 63% más de riesgo si había presencia de infecciones óticas previo al tratamiento con gammaglobulina, con intervalos no precisos y valor de p no estadísticamente significativa y se encontró un 94% más de riesgo de hipoacusia en aquellos con antecedente de infecciones óticas posterior al tratamiento con gammaglobulina intravenosa, con intervalos no precisos y valor de p estadísticamente no significativa. Estos resultados se pueden deber a que en muchas ocasiones previo al diagnóstico e inicio de terapia sustitutiva los pacientes no identifican de manera clara la presencia de OMA, lo que ocurre predominante en los niños. Posterior al inicio de la terapia, disminuye la frecuencia de las mismas y cuando suceden es más fácil identificarlas y esto conlleva mayor riesgo ya que a pesar de tratamiento continúan con infecciones lo cual a largo plazo podría ocasionar complicaciones. De los pacientes con IDCV con presencia de hipoacusia, 50% de ellos tienen antecedentes de OMA de repetición, y a pesar de esto no podemos concluir que esta sea la causa, ya que aún hay factores genéticos no identificados ocasionando la IDCV que pudieran afectar otras células además del sistema inmune. Por ejemplo, hay una gran proporción de casos con deficiencia de adenosin-deaminasa que presentan pérdida auditiva neurosensorial bilateral, lo cual sugiere una manifestación sistémica de la deficiencia de adenosin-deaminasa, más que el resultado de infecciones óticas <sup>(23)</sup>.

Otro factor que puede contribuir al desarrollo de hipoacusia es el uso de medicamentos ototóxicos, tal como aminoglucósidos, sin embargo, no

encontramos asociación entre el uso de los mismos y presencia de hipoacusia, aunque esto es poco valorable, ya que la mayoría de los pacientes ante ser enfermedades crónicas, no recuerdan el nombre de los medicamentos que han utilizado y no se encuentra toda la información de antibióticos utilizados en el expediente clínico.

En cuanto a las principales variables de estudio que utilizamos (edad actual, edad al diagnóstico e inicio de tratamiento, tiempo de retraso en el diagnóstico y tiempo de evolución desde el diagnóstico) no se encontró diferencia estadísticamente significativa para casos y controles con respecto a la presencia de hipoacusia. Sin embargo, si se pudo encontrar que el sexo femenino confiere un mayor riesgo para la presencia de hipoacusia, siendo estadísticamente significativo. Sabemos que en los pacientes con IDCV mujeres como hombres se afectan por igual, con una pequeña diferencia en cuanto al inicio de los síntomas, ya que los hombres suelen iniciar primero que las mujeres; y en la supervivencia a 20 años posterior al diagnóstico de IDCV esta es de 64% para hombres y 67% para mujeres <sup>(24,25)</sup>.

Es de suma importancia para la evolución de las infecciones y el desarrollo de complicaciones el tiempo de retraso en el diagnóstico. Se ha documentado un tiempo de retraso en el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias de aproximadamente 4-7 años, y considerando que el tiempo es un factor importante, y a menor tiempo de retraso menor la probabilidad de complicaciones, es siempre necesario tener la sospecha clínica de una inmunodeficiencia y no esperar a que la complicación se presente <sup>(24)</sup>. Realizamos asociación en los pacientes con un retraso de diagnóstico mayor a 5 años y la presencia de hipoacusia, encontrando un mayor riesgo para la presencia de la misma si el tiempo de retraso al diagnóstico es mayor a 5 años, aunque la p fue estadísticamente no significativa.

Sin importar la causa de hipoacusia en los pacientes con inmunodeficiencia humoral primaria, nuestros datos indican una frecuencia significativa de la misma y sugieren la necesidad de una evaluación audiológica sistemática completa al momento del diagnóstico y en el seguimiento. Es importante identificar los defectos auditivos primordialmente en los niños, ya que, aunque sean problemas

leves, esto puede llevar a decrementos en la comunicación y el aprendizaje. Así mismo, el llevar un registro adecuado en el expediente clínico con el nombre de los medicamentos utilizados, tiempo de uso del mismo y tipo de infecciones por año es primordial. Más aún son necesarios estudios posteriores con énfasis en los factores de riesgo para presencia de hipoacusia y son importantes para formular mejores estrategias diagnósticas y terapéuticas.

## **CONCLUSIONES**

Es el primer estudio realizado en pacientes con inmunodeficiencias humorales primarias en nuestro país tanto en niños y adultos considerando un problema frecuente que aqueja a nuestros pacientes y deteriora su calidad de vida. El diagnóstico de hipoacusia en los pacientes con inmunodeficiencia humoral primaria es de suma relevancia para la calidad de vida del mismo y más aún para los niños, ya que al hacerse un diagnóstico oportuno pueden evitarse complicaciones a largo plazo de audición, lenguaje y aprendizaje. Se cumplió el objetivo del estudio, ya que identificamos los factores de riesgo para la presencia hipoacusia y su severidad. Dado lo encontrado, sugerimos la realización de una evaluación audiológica sistemática completa al momento del diagnóstico y en el seguimiento de los pacientes; así como un registro adecuado en el expediente clínico de comorbilidades y tratamientos para una mejor atención evitando complicaciones, ya que muchas se pueden prevenir y así modificar su pronóstico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Grumach AS, Duarte AJ, Bellinati-Pires R, Pastorino AC, Jacob CM, Diogo CL, et al. Brazilian report on primary immunodeficiencies in children: 166 cases studied over a follow-up time of 15 years. *J Clin Immunol* 1997; 17(4):340-5.
2. Matamoros Florí N, Mila Llambi J, Español Boren T, Raga Borja S, Fontan Casariego G. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the National Registry in Children and Adults. *J Clin Immunol* 1997; 17(4):333-9.
3. Fasth A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden: cases among children, 1974-1979. *J Clin Immunol* 1982; 2(2):86-92.
4. Pettit SJ, Bourne H, Spickett GP. Survey of infection in patients receiving antibody replacement treatment for immune deficiency. *J Clin Pathol* 2002; 55(8):577-80
5. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92(1):34-48.
6. Ogershok PR1, Hogan MB, Welch JE, Corder WT, Wilson NW. Spectrum of illness in pediatric common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(5):653-6.
7. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, Rezaei N, Kouhi A, Pourpak Z, et al. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12(7):825-32.
8. Shapiro GG, Virant FS, Furukawa CT, Pierson WE, Bierman CW. Immunologic defects in patients with refractory sinusitis. *Pediatrics* 1991; 87(3):311-6.
9. A. Aghamohammadi, F. Jalali, A. Farhoudi, Z. Pourpak, N. Rezaei, S. Khazali, et al. Ear, nose and throat manifestations in patients with primary antibody deficiencies. *Acta Medica Iranica* 2001; 39(3):164-68.
10. Alho OP, Koivu M, Sorri M. What is an 'otitis-prone' child? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1991; 21(3):201-9.

11. Berlucchi M, Soresina A, Redaelli De Zinis LO, Valetti L, Valotti R, Lougaris V, et al. Sensorineural hearing loss in primary antibody deficiency disorders. *J Pediatr* 2008; 153(2):293-6.
12. Marzieh Tavakol Otological Findings in Pediatric Patients with Hypogammaglobulinemia Iran *J Allergy Asthma Immunol* June 2014; 13(3):166-173.
13. Mahnaz Sadeghi Shabestari, Yalda Jabbari Moghaddam, Elina Eyvazzadeh. Patterns of hearing loss in patients with primary immunodeficiency. *Int. J. Curr. Res. Aca. Rev.* 2015; 3(8):477-481
14. Berlucchi, Marco, et. al. Sensorineural hearing loss in primary antibody deficiency disorders. *The Journal of Pediatrics.* 2008; 293-296
15. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Kobrynski LJ, Levinson AI, Mazer B, Nelson RP Jr, Orange JS, Routes JM, Shearer WT, Sorensen RU, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005, 94(5 Suppl 1): S1-63
16. Quinti I et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007;27:308-16
17. Quartier P et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999;134:589-96.
18. Plebani et al. Clinical, immunological and molecular analysis of a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2002; 104:221-30.
19. Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *J Pediatr* 2002; 141:566-71.
20. Paparella MM, Brady DR. Sensorineural hearing loss in chronic otitis media and mastoiditis. *Trans Am Acad Ophthal Otolaryngol* 1970; 74:108-15

- 21.Noordzij JP, Dodson E, Ruth A. Chronic otitis media and sensorineural hearing loss: is there a clinically significant relation? *Am J Otol* 1995; 16:420-3.
- 22.Redaeli et al. Predisposing factors for inner ear hearing loss association with chronic otitis media. *Int J Audiol* 2005; 44: 593-8.
- 23.Albuquerque W, Gaspar HB. Bilateral sensorineural deafness in adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency. *J Pediatr* 2004; 144:278-80.
- 24.Kumar Y, Bhatia A. Common variable immunodeficiency in adults: current diagnostic protocol and laboratory measures. *Clin Immunol* 2013; 9(10), 959-977.
- 25.Cunningham-Rundles C, Maglione PJ. Common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(5), 1425-1426 e3.

## ANEXO 1

### FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. de paciente \_\_\_\_\_

Obtenidos del Expediente Clínico

NSS \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Sexo F \_\_\_ M \_\_\_

Tipo de Inmunodeficiencia

1. Agammaglobulinemia de Bruton	[ ]
2. Déficit de subclases de IgG	[ ]
3. Inmunodeficiencia común variable	[ ]
4. Déficit de anticuerpos específicos	[ ]
5. Deficiencia selectiva de IgA	[ ]

Factores del paciente

1. Edad al diagnóstico e inicio de tratamiento \_\_\_\_\_
2. Tiempo de retraso del diagnóstico \_\_\_\_\_
3. Tiempo de evolución del diagnóstico \_\_\_\_\_
4. # Infecciones óticas Pre-tratamiento con Ig \_\_\_\_\_
5. # Infecciones óticas Post-tratamiento con Ig \_\_\_\_\_
6. ¿Uso de antibióticos ototóxicos?      ¿Cuál? \_\_\_\_\_

Obtenidos del Estudio Audiológico

Audiometría

7. Hipoacusia      Si [ ] No [ ]
- a. Tipo      Neurosensorial [ ]      Conductiva [ ]      Mixta [ ]
- |                           |                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <i>Leve 25-40 dB</i>      | <i>Leve 25-40 dB</i>      | <i>Leve 25-40 dB</i>      |
| <i>Moderada 40-60 dB</i>  | <i>Moderada 40-60 dB</i>  | <i>Moderada 40-60 dB</i>  |
| <i>Severa 60-80 dB</i>    | <i>Severa 60-80 dB</i>    | <i>Severa 60-80 dB</i>    |
| <i>Profunda 80-100 dB</i> | <i>Profunda 80-100 dB</i> | <i>Profunda 80-100 dB</i> |
| <i>Restos auditivos</i>   | <i>Restos auditivos</i>   | <i>Restos auditivos</i>   |



