



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 ENFERMEDADES
AUTOINMUNES CON DEFICIENCIA SELECTIVA
DE SUBCLASES DE IGG”**

TESIS

Para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

ARACELI HERNÁNDEZ BELTRÁN

TUTORES DE TESIS:

Dra. María Eugenia Vargas Camaño

Dra. María Isabel Castrejón Vázquez



N.º DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 214.2022

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, agosto 2022



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.

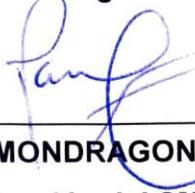
“ASOCIACIÓN DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES CON DEFICIENCIA SELECTIVA DE SUBCLASES DE IGG”.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN



DRA. DENISSE AÑORVE BAILON

Subdirectora de Enseñanza e Investigación del CMN 20 de Noviembre.



DR. PAUL MONDRAGON TERÁN

Coordinador de Investigación del CMN 20 de Noviembre.



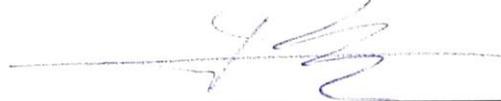
DR. JOSÉ LUIS ACEVES CHIMAL

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 Inmunología Clínica y alergia CMN 20 de Noviembre.



DRA. MARÍA ISABEL CASTREJÓN VÁZQUEZ

Asesor de tesis y profesora adjunta del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica CMN 20 de Noviembre.



DRA. ARACELI HERNÁNDEZ BELTRÁN

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

Registro: 214.2022

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a DIOS por todas las bendiciones que me da, por permitir realizar mis metas.

A mis hijos Ángel y Aurora por todo su amor, cariño, comprensión, paciencia; por ser unos hijos maravillosos, inteligentes, resilientes y bondadosos, por apoyarse como hermanos, porque ustedes son mi fortaleza, son mis mejores maestros, me motivan a salir adelante y nunca darme por vencida, a ser cada día una mejor persona, los admiro mucho y estoy orgullosa de ustedes. Los amo con todas mis fuerzas y daría mi vida por ustedes, porque lo único que deseo es que sean felices y buenas personas.

A mis padres Eduardo y Margarita, por su amor, paciencia, ejemplo y apoyo, porque sin su esfuerzo y sacrificios no sería la persona que soy, gracias por confiar en mí y aceptarme y siempre esperarme con los brazos abiertos y una palabra de aliento, gracias por amar a mis hijos.

A mi hermano Israel por estar siempre a mi lado, por apoyarme cuando más lo he necesitado, por cuidarme, por ser buen hermano, buen padre y tío, por los consejos y el amor que les das a mis hijos, por ser un hombre honesto y trabajador, te admiro y amo mucho.

A mis sobrinos Israel y Perla, por ser los mejores sobrinos y buenos primos, gracias por su amor y alegría.

Agradezco a los maestros que han formado parte de mi vida, porque sin sus enseñanzas, conocimientos, compromiso y amor logre convertirme en la profesionista que soy.

Mi más sincero agradecimiento a la Dra. María Eugenia Vargas Camaño por darme la oportunidad de poder cumplir esta meta, gracias por su apoyo, enseñanzas, por ser un ejemplo como profesionista.

Agradezco especialmente a la Dra. María Isabel Castrejón Vázquez por su confianza, enseñanzas, por motivarme a salir adelante, por su tiempo, dedicación, conocimientos, orientación para la realización de la tesis, porque su experiencia y ejemplo permitió cumplir esta meta, por ser una gran profesionista.

Agradezco al Dr. Fernando Lozano Patiño por su apoyo, conocimientos, paciencia para la realización de la tesis, por su gran profesionalismo.

INDICE

PARTE	PÁGINA
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	9
MARCO TEÓRICO	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
JUSTIFICACIÓN	22
HIPÓTESIS	23
OBJETIVOS	23
OBJETIVO GENERAL	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
METODOLOGÍA	24
DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO	24
POBLACION DE ESTUDIO	24
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	25
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	26
MATERIAL Y METODOS	28
ANALISIS ESTADISTICO	29
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN	45
CONCLUSIONES	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
ANEXOS	50

ABREVIATURAS

Ig: inmunoglobulina

IgG: inmunoglobulina G

IgG1: inmunoglobulina G 1

IgG2: inmunoglobulina G 2

IgG3: inmunoglobulina G 3

IgG4: inmunoglobulina G 4

CH: cadena pesada

CL: cadenas ligeras

FcγR: receptores Fc-gamma de la membrana de fagocitos

ADCC: Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

Mg: miligramos

dL: decilitros

IgAV: vasculitis por inmunoglobulina A

LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

DM: Diabetes Mellitus

SJP: Síndrome de Sjögren Primario.

HSP: Púrpura de Henoch-Schönlein.

CH50: complemento hemolítico total.

AH50: complemento hemolítico alternativo

DA: dermatitis atópica

RA: rinitis alérgica

CA: conjuntivitis alérgica

AR: artritis reumatoide

IMC: índice de masa corporal

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

HTA: hipertensión arterial

DBP: displasia broncopulmonar

CUCI: colitis ulcerosa crónica inespecífica

IR: insuficiencia renal

RESUMEN

“ASOCIACIÓN DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES CON DEFICIENCIA SELECTIVA DE SUBCLASES DE IGG”

Introducción.

Las Inmunodeficiencias Primarias son enfermedades causadas por defectos genéticos que afectan el desarrollo del sistema inmune, su funcionamiento, mantenimiento y regulación. La deficiencia de subclase de IgG se caracteriza por una disminución significativa en las concentraciones séricas de una o más subclases de inmunoglobulina G y concentración normal de IgG total. La mayoría de los pacientes cursan asintomáticos, algunos presentan infecciones recurrentes, respuesta de anticuerpos deficiente a vacunas contra antígenos capsulares de polisacáridos y asociación con otras inmunodeficiencias primarias, trastornos atópicos, enfermedades crónicas de las vías respiratorias y autoinmunidad (vasculitis, citopenias, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I, síndrome de Sjögren primario).

Objetivo.

Conocer cuál es la asociación de enfermedades autoinmunes con deficiencia selectiva de subclases de IgG.

Metodología.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y analítico. Se incluyeron todos los pacientes del C.M.N. 20 de Noviembre del ISSSTE con diagnóstico de deficiencia de subclases de IgG, durante el periodo de 1 año, de enero del 2021 a diciembre del 2021, para conocer la asociación que se presenta de enfermedades autoinmunes en pacientes con deficiencia de subclases de IgG, los datos recolectados se capturaron en una hoja de Excel, se analizaron de acuerdo a percentiles, las variables estudiadas fueron: edad, genero, enfermedades autoinmunes, inmunoglobulinas IgG, Subclases de inmunoglobulina G: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Se realizó análisis estadístico con software SPSS v21.

Resultados.

Se revisaron 165 expedientes de pacientes con diagnóstico de deficiencia de subclases de IgG atendidos en el C.M.N. 20 de Noviembre, de los cuales solo 68 cumplieron con los criterios de estudio. El género femenino fue el más afectado con un 67.6 %, se encontró autoinmunidad en 34 pacientes (50%), la enfermedad autoinmune más frecuente fue tiroiditis autoinmune con 21 pacientes correspondientes a un 30.9 %, seguidos de síndrome de Graves con un 13.2% (9 pacientes), 5 pacientes presentaban síndrome poliglandular (7.4%), se encontró que la deficiencia de subclase de Ig3 es la más frecuente en pacientes con autoinmunidad, en un 82.3% en su primera determinación y con 13 pacientes en su segunda determinación; seguida de la deficiencia de subclase Ig4 con un 23.53% en su primera determinación y 4 pacientes en su segunda determinación.

Conclusiones.

Los hallazgos de este estudio nos permitieron conocer que no existe una asociación de padecer deficiencia de subclases de IgG y en algún momento desarrollar una enfermedad autoinmune. En nuestro estudio encontramos que la deficiencia de subclases de IgG3, seguida de IgG4, se encontró de forma más frecuente en pacientes con autoinmunidad, permitió identificar que el ser mujer confiere mayor riesgo de padecer enfermedades autoinmunes. Cabe mencionar que la tiroiditis autoinmune fue la enfermedad más frecuentemente asociada.

INTRODUCCIÓN

Las Inmunodeficiencias Primarias son enfermedades causadas por defectos genéticos que afectan el desarrollo del sistema inmune, su funcionamiento, mantenimiento y regulación; abarcan más de 400 defectos intrínsecos de inmunidad y múltiples fenotipos clínicos.

Las inmunodeficiencias humorales primarias se reconocen como deficiencias predominantemente de anticuerpos, dentro de las cuales se encuentra deficiencia selectiva de subclases de IgG.

La deficiencia de subclase de IgG se caracteriza por una disminución significativa en las concentraciones séricas de una o más subclases de inmunoglobulina G (IgG) y concentración normal de IgG total. La mayoría de los pacientes cursan asintomáticos, algunos presentan infecciones recurrentes, respuesta de anticuerpos deficiente a vacunas contra antígenos capsulares de polisacáridos y asociación con otras inmunodeficiencias primarias, trastornos atópicos, enfermedades crónicas de las vías respiratorias y autoinmunidad.

Dentro de las afecciones autoinmunes en pacientes con deficiencia de subclases de IgG se encuentran las vasculitis, las citopenias, el Lupus eritematoso sistémico (LES), diabetes mellitus juvenil (DM), síndrome de Sjögren primario

MARCO TEÓRICO

1. INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Las Inmunodeficiencias Primarias son enfermedades causadas por defectos genéticos que afectan el desarrollo del sistema inmune, su funcionamiento, mantenimiento y regulación; abarcan más de 400 defectos intrínsecos de la inmunidad, de los cuales la mayoría son hereditarios.^{1,2}

Estas inmunodeficiencias se clasifican en 10 grupos principales, las cuales 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, la función o ambos; defectos en la inmunidad intrínseca e innata, trastornos autoinflamatorios, deficiencias del complemento, enfermedades de insuficiencia de la médula ósea, y fenocopias de enfermedades de inmunodeficiencia primaria.^{1,3,4}

Las inmunodeficiencias primarias se manifiestan con múltiples fenotipos clínicos, dentro de los que destacan susceptibilidad elevada a las infecciones, reacciones alérgicas, inflamatorias, linfoproliferación sin control y autoinmunidad, entre otros.⁵

Dentro de las inmunodeficiencias humorales primarias o deficiencias predominantemente de anticuerpos se encuentra deficiencia selectiva de subclases de IgG.^{3,4} la deficiencia de anticuerpos clásica se presenta con infecciones recurrentes del tracto sinopulmonar⁶ por patógenos encapsulados de polisacáridos, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, diarrea infecciosa crónica e infecciones invasivas.³

Los defectos de anticuerpos más comunes varían de acuerdo con grupo etareo, en la infancia encontramos principalmente hipogammaglobulinemia fisiológica de la infancia, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, deficiencia selectiva de anticuerpos, deficiencia de IgA.⁵ Mientras que en los niños pequeños es más común encontrar deficiencia específica de anticuerpos, deficiencia selectiva de IgA, deficiencia de subclases de inmunoglobulina G.⁵ Sin embargo en la edad adulta predomina inmunodeficiencia común variable, deficiencia selectiva de IgA, deficiencia de subclases de inmunoglobulina G y deficiencia selectiva de anticuerpos.⁵

El diagnóstico se realiza mediante la exclusión de otras inmunodeficiencias primarias y causas secundarias de inmunodeficiencia humoral, por medio de los niveles séricos de inmunoglobulina, evaluación de las respuestas de anticuerpos a antígenos específicos, caracterización de fenotipos de células B por citometría de flujo y pruebas genéticas.^{3,4} El tratamiento en algunas ocasiones consiste en reemplazo con inmunoglobulina.^{3, 4, 7}

2. DEFICIENCIA DE IgG Y DE SUBCLASES DE IgG:

Gray y Kunkel en 1964 identificaron cuatro subclases de inmunoglobulina G (IgG), que se designaron como IgG1, IgG2, IgG3 y IgG4, posteriormente en 1967 Natvig y Kronvall describen sus diferencias estructurales y biológicas, pero hasta 1968 William Terry describe por primera vez la deficiencia de subclases de IgG en un paciente asociado con infecciones recurrentes.⁸

La deficiencia selectiva de subclases de IgG consiste en una disminución significativa en las concentraciones séricas de una o más subclases de IgG y una concentración normal de IgG total. ^{8,9,10, 11}

Clínicamente se presenta con infecciones recurrentes y una respuesta inadecuada de anticuerpos a la vacuna de polisacáridos. ^{7,9}

2.1 EPIDEMIOLOGÍA DE DEFICIENCIA DE SUBCLASES DE IgG

La deficiencia de subclase de IgG se presenta en el 21% de la población, de esta deficiencia se ha encontrado disminución de los niveles de IgG1 en 28%, IgG2 en 17%, IgG3 en 13% e IgG4 en un 9%.⁷

La distribución por sexo difiere en niños y adultos. Las deficiencias de subclase IgG son más comunes en los niños en una proporción de 3:1 respecto a las niñas; a partir de los 16 años hay un predominio en mujeres, asociado a influencias hormonales en el desarrollo y la maduración del sistema inmunológico. ^{7,10}

Esta enfermedad es significativamente mayor en pacientes asiáticos y negros.¹⁰

2.2 ESTRUCTURAS Y PROPIEDADES FÍSICAS DE IgG:

La inmunoglobulina G (IgG) se compone de cuatro subclases que comprenden IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, presentes en el suero en forma monomérica y con la capacidad de atravesar la placenta, el transporte transplacentario de IgG materna suele ser un mecanismo de protección que comienza después de la semana 16 de gestación. En el último mes de embarazo, las concentraciones fetales de IgG1, IgG3 e IgG4 son similares a las de la circulación materna 12 presentan estructuras terciarias similares, las cuales difieren en la ubicación, el número de enlaces intercadena-disulfuro y diferencias en la cadena pesada (CH) en las regiones constantes, proporcionando sus diferencias funcionales.⁹

Los receptores para IgG en leucocitos (FcR) se unen a la parte Fc de IgG, los leucocitos expresan variantes diferentes de FcR y tres clases principales FcRI (CD64) que facilita la presentación de antígenos a las células T, FcRII (CD 32) , del cual FcRIIa induce la desgranulación y fagocitosis y FcRIIb media la regulación a la baja de las respuestas de los anticuerpos, FcRIIc aumentar la respuesta de anticuerpos, modifica las señales del receptor de antígeno de células B, e media respuestas más fuertes a las vacunas y FcRIII (CD16), de los cuales FcRIIIa inducen la desgranulación y la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, respuestas en las células NK y FcRIIIb juega un papel importante en la eliminación de complejos inmunes circulantes. ¹³ La región Fc de cada subclase IgG tiene una afinidad distinta por los receptores Fcγ de la membrana de fagocitos (FcγR). La unión de las moléculas de IgG a fcyRs es importante para iniciar la fagocitosis. ¹⁴

IgG1 e IgG3 se unen a FcγRI, FcγRII y FcγRIII; IgG2 se une a FcγRII; e IgG4 se une a FcγRI y FcγRII.^{13,15}

Los anticuerpos IgG4 tienen propiedades estructurales y funcionales únicas y sufren un "intercambio de medio anticuerpo", resultando un anticuerpo híbrido que contiene dos brazos Fab diferentes con diferentes especificidades de antígenos, este anticuerpo solo puede unirse monovalentemente, es capaz de reticular dos antígenos diferentes.¹⁵

Las regiones de bisagra de las moléculas de anticuerpos permiten la rotación y flexión de los brazos Fab, en orden decreciente la flexibilidad relativa es la siguiente: IgG3>IgG1>IgG4>IgG2. La flexibilidad de IgG3 contribuye a su mayor capacidad para activar funciones efectoras.⁹

2.3 CONCENTRACIONES SÉRICAS NORMALES DE IgG:

Las subclases de IgG se nombran de acuerdo con su abundancia en el suero:

- IgG1 comprende del 60 al 70 % de la IgG total
- IgG2 comprende del 20 al 30 %
- IgG3 comprende del 5 al 8 %⁸
- IgG4 comprende del 1 al 4 %⁹

La IgG1 representa la mayoría de la IgG sérica total,¹⁶ las deficiencias en IgG1 a menudo resultan en hipogammaglobulinemia general. Por el contrario, las deficiencias de las otras subclases pueden ir acompañadas de niveles normales de IgG total.¹⁰

La IgG2 es la subclase principal donde se encuentran los anticuerpos contra polisacáridos, algunos de estos anticuerpos también se encuentran en IgG1.^{8, 11, 16, 17}

Los niveles normales de las subclases de IgG son amplios y varían según la edad de la población estudiada, la presencia o ausencia de enfermedad y el método de análisis.^{7, 10, 17}

Para los niños de 4 a 10 años, los niveles por debajo de los siguientes se consideran anormales:

- Nivel de IgG1 <250 mg/dL
- Nivel de IgG2 <50 mg/dL
- Nivel de IgG3 <15 mg/dL
- Nivel de IgG4 <1 mg/dL⁷

Para las personas mayores de 10 años, los niveles por debajo de los siguientes se consideran anormales:⁷

- Nivel de IgG1 <300 mg/dL
- Nivel de IgG2 <50 mg/dL
- Nivel de IgG3 <25 mg/dL
- Nivel de IgG4 <1 mg/dL^{7, 17}

Todas las subclases de inmunoglobulina G se transportan a través de la placenta, aunque la IgG2 no la atraviesa tan fácilmente.¹²

Los niveles de cada una aumentan a diferentes ritmos durante el desarrollo, los niveles de IgG1 en adultos están presentes a los cinco años, los niños sanos tienen niveles más bajos de IgG2 y los niveles aumentan a niveles adultos más lentamente en comparación con otras deficiencia de subclase de IgG, los niveles de IgG2 son el 20% de los niveles de adultos al año de edad, el 50% a los 5 años de edad y el 75% a los 14 años de edad, la deficiencia de IgG2 tiene una alta tendencia a permanecer baja;¹¹ sin embargo los niveles de IgG3 aumentan más rápidamente y alcanzan alrededor del 50% de los niveles de adultos a 1 año de edad y al 75% a los 5 años de edad, la deficiencia de IgG3 tiene una probabilidad de normalizarse hasta los 6 años de edad;¹¹ mientras que los niveles de IgG4 no se alcanzan hasta la adolescencia.^{7, 17}

Respecto a su vida media, la IgG3 es de 7 a 8 días, esto se debe a la susceptibilidad relativa a enzimas proteolíticas, mientras que las de IgG1, IgG2 e IgG4 son de 21 a 24 días.⁸

2.4 PATOGENESIS DE DEFICIENCIA DE SUBCLASES DE IgG:

Los mecanismos primarios no están claros, se han descrito deleciones genéticas, errores de transcripción, desregulación de citoquinas, terapia inmunosupresora y variaciones alotípicas.

2.4.1 GENÉTICA:

Las regiones constantes de cadena pesada (CH) de una molécula de inmunoglobulina determinan su clase y subclase, están codificadas por segmentos del gen C agrupados en el cromosoma 14.⁷

Las deleciones de genes heterocigotos *C-gamma-1*, *C-gamma-2* y *C-gamma-4* y deleciones raras de genes homocigotos, resultan en la ausencia completa de una subclase; debido a un cruce desigual entre los genes de cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma 14.

Pacientes con deficiencia de la subclase IgG4 presentan errores de transcripción, con polimorfismos de longitud de fragmento de restricción 5' de los loci S-gamma-4 dentro del complejo genético de región constante de cadena gamma.⁷

Pacientes con deficiencia de subclases de IgG presentan más frecuentemente ciertos polimorfismos respecto a la población sana, el gen para FcγRIIc-ORF clásico tendió a ser más frecuente en individuos con deficiencia de la subclase de inmunoglobulina G y los genes para FcγRIIc-ORF no clásico, así como el receptor de baja capacidad de unión FcγRIIa-R/R131 fueron más frecuentes.¹³

Las mutaciones en los genes C proporcionan una variación adicional de aminoácidos en la composición de la secuencia de las proteínas de la subclase IgG, con herencia autosómica y pueden servir como marcadores genéticos o alotipos. Los alotipos pueden variar entre poblaciones humanas sanas de diferentes regiones geográficas. Se demostró una falta del alotipo G2m(n) tanto en pacientes blancos deficientes en IgG2 como deficientes en IgG3, y se encontró homocigosidad para los alotipos G3m(g) y G3m(b) en pacientes con deficiencia de IgG3.^{1,2}

2.4.2 FUNCIONES BIOLÓGICAS

Las funciones biológicas de las subclases de IgG incluyen neutralización, opsonización, activación del complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

El papel biológico de cada subclase de IgG es diferente, las moléculas de IgG neutralizan la unión de los virus a las células huésped y a las toxinas a sus moléculas objetivo. IgG1 es la subclase IgG predominante que muestra la actividad de Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). La IgG1, IgG2 e IgG3 son importantes para la opsonización de microbios por fagocitos, debido a que los anticuerpos y el complemento pueden actuar como opsoninas.^{10, 18}

IgG2 está relacionada con la respuesta a antígenos polisacáridos bacterianos (*Streptococcus pneumoniae*), mientras que IgG1 e IgG3 participan en las respuestas a antígenos proteicos y antígenos virales; ¹⁸ IgG4 se encarga de la respuesta de anticuerpos a la esquistosomiasis crónica y filariasis, IgG3 e IgG4 totales y específicas de antígenos se elevaron en niños indios con leishmaniasis visceral.

IgG4 tiene baja afinidad por los receptores Fc-gamma y C1q y una capacidad mínima para activar las células o iniciar la activación del complemento.^{10, 15} IgG1 e IgG3 activa C1q de manera más efectiva, mientras que IgG2 lo hace débilmente. IgG4 no se une en absoluto al complemento.

2.5 MANIFESTACIONES CLINICAS DE DEFICIENCIA SELECTIVA DE SUBCLASES DE IgG

La deficiencia de subclase de IgG puede ser un hallazgo en la población en general, la mayoría de los pacientes cursan asintomáticos, algunos presentan infecciones recurrentes, respuesta de anticuerpos deficiente a vacunas contra antígenos capsulares de polisacáridos y asociación con otras inmunodeficiencias primarias, trastornos atópicos, enfermedades crónicas de las vías respiratorias y autoinmunidad (vasculitis, las citopenias, el Lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus juvenil, síndrome de Sjögren primario).⁸

Hay pacientes que presentan mayor frecuencia de infecciones recurrentes de tipo: sinopulmonar, otitis media, rinosinusitis y neumonía secundarias a patógenos bacterianos respiratorios comunes; además de infecciones más graves como: osteomielitis, meningitis, septicemia, diarrea y varias infecciones de la piel.⁸

Las deficiencias de la subclase IgG2 y IgG4 están más fuertemente asociadas con la deficiencia de IgA, en un 15%,^{1,3, 16}

Asociación entre la deficiencia de la subclase IgG y la ataxia-telangiectasia, así como la deficiencia selectiva de IgM.¹⁶

La enfermedad atópica es más común en pacientes con deficiencia de subclase IgG, en comparación con la población general.⁸

Las enfermedades crónicas de las vías respiratorias (asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) tienen una alta frecuencia en los pacientes con deficiencia de la subclase IgG^{1,3,4 5}

Las afecciones autoinmunes (vasculitis y las citopenias) son más comunes en pacientes con deficiencia de la subclase IgG.

2.6 DEFICIENCIAS ESPECÍFICAS DE SUBCLASES DE IgG

2.6.1 Deficiencia de IgG1:

La mayoría de los pacientes con deficiencia de IgG1 tienen hipogammaglobulinemia generalizada. Solo los pacientes con deficiencia selectiva de IgG1 y niveles normales de IgG total deben ser diagnosticados con deficiencia de IgG1, se presenta en 4% con infecciones frecuentes y repetidas. El 80% sufre de infecciones recurrentes, predominantemente sinopulmonares y el 20 % tiene asma. En niños menores de 5 años, la deficiencia de IgG1 puede ser hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia.

La deficiencia de IgG1 ocurre ocasionalmente con elevaciones concomitantes en IgA o IgM o en combinación con la deficiencia de IgG3.

2.6.2 Deficiencia de IgG2:

La deficiencia de IgG2 es más frecuente en los niños que entre los adultos⁸ descrita de manera aislada o en combinación con deficiencia de IgG4 y/o IgA, característicamente presentan mayor riesgo de infecciones¹⁶ por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis*;⁸ de tipo sinopulmonares, rinosinusitis, otitis media, bronquitis, neumonía y meningococemia. En pacientes con enfermedad de larga evolución se han reportado casos de enfermedad pulmonar obstructiva y bronquiectasia.

La deficiencia de la subclase IgG2 se ha reportado en asociación con una variedad de trastornos:

Trastornos autoinmunes: Lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus juvenil, síndrome de Sjögren primario, citopenias autoinmunes y vasculitis (IgAV; Púrpura de Henoch-Schönlein [HSP]).

Inmunodeficiencias primarias: Ataxia-telangiectasia,⁸ síndrome de rotura de Nijmegen, síndrome de hiper IgE tosomal dominante, síndrome de PI3Ky activado defectos en la producción de interferón gamma y candidiasis mucocutánea crónica.

Estados de inmunodeficiencia secundaria: Infección por VIH y el trasplante alogénico de médula ósea.

Otros trastornos: Fibrosis quística, influenza H1N1 grave, deficiencia de hormona de crecimiento, convulsiones febriles, linfoma de Hodgkin y colitis alérgica.⁸

2.6.3 Deficiencia de IgG3:

La función específica de la IgG3 se desconoce, esta posee propiedades proinflamatorias y moduladoras atribuidas a distintos alotipos; pacientes con daño inmunológico asociados a deficiencia de IgG3 presentan respuestas inmunes patológicas desencadenadas por estímulos externos (ejemplo: tratamiento con interferones). La deficiencia de la subclase IgG3 es más común en adultos que en niños, esta es responsable de la respuesta inmune contra *Moraxella catarrhalis* y al componente M de *S. pyogenes*; organismos implicados en las infecciones.

Los pacientes con deficiencia de IgG3 presentan infecciones sinopulmonares recurrentes y respuesta normal o deficiente de anticuerpos a los antígenos polisacáridos, asma, bronquitis crónica, infecciones gastrointestinales y meningitis linfocítica recurrente; además de asociación con diabetes mellitus tipo 1, IgAV (HSP), infección recurrente por herpes simple, erisipela recurrente y deficiencia del componente 2 del complemento.

2.6.4 Deficiencia de IgG4:

IgG4 tiene una serie de propiedades que limitan su patogenicidad y pueden conferir un papel antiinflamatorio, como la incapacidad para activar el compuesto clásico.¹² La deficiencia de IgG4 es común en la población general, la mayoría de las personas afectadas son asintomáticas. Se han notificado infecciones pulmonares recurrentes y bronquiectasias en pacientes sintomáticos, sinusitis crónica recurrente que remite con tratamiento con

inmunoglobulina; además de asociación con ataxia-telangiectasia, candidiasis mucocutánea crónica, deficiencia de hormona de crecimiento, colitis alérgica y síndrome de Down.⁶

2.7 DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial del laboratorio debe incluir:

- Un hemograma completo y diferencial
- Niveles séricos totales de IgG, IgA, IgM e IgE
- Subclases de IgG
- Títulos de anticuerpos a proteínas y antígenos polisacáridos, como toxoide diftérico, toxoide tetánico, *H. influenza tipo b* (Hib), y *S. neumonía*.
- Complemento hemolítico total (CH50) y complemento hemolítico alternativo (AH50)^{5, 7,9,10}

La evaluación adicional implica:

- Evaluación de las respuestas del paciente a infecciones pasadas y vacunación, incluidas las respuestas de anticuerpos de inmunización de refuerzo (desafío de vacunación).¹⁴
- Medición de los niveles de subclase IgG (deben confirmarse al menos en otra ocasión, de dos a cuatro semanas después de la primera medición). Se determina mediante ensayos de inmunoadsorción ligados a enzimas, inmunodifusión radial, nefelometría y ensayos de radioinmune.
- Evaluar la función de los anticuerpos: midiendo los títulos de anticuerpos de las vacunas administradas previamente o las infecciones naturales. Si los títulos no están en el rango protector, se realiza la administración de vacunas con medición de títulos previos y posteriores a la inmunización.^{5,7,9,10}
- En niños menores de 2 años se evalúa midiendo las respuestas de anticuerpos del serotipo *pneumoniae* después de la inmunización con la vacuna antineumocócica conjugada (por ejemplo, PCV13) y la medición de los títulos de anticuerpos Hib en respuesta a Conjugada. *vacunación contra la influenza*.¹⁴

El diagnóstico de una deficiencia de subclase IgG clínicamente significativa requiere tres componentes:¹¹

- Infecciones sinopulmonares recurrentes.
- Laboratorio de deficiencia de una o más subclases de IgG con la excepción de la deficiencia aislada de IgG4, típicamente a niveles inferiores a 2 desviaciones estándar por debajo de la media específica de la edad, en presencia de concentraciones séricas séricas de IgG total normales o casi normales, al menos dos ocasiones mientras el paciente esté libre de infecciones agudas^{1, 4, 5}
- Demostración de una respuesta inadecuada de anticuerpos, típicamente al desafío de la vacuna polisacárida.¹⁴

Patrones de respuesta a la vacuna con diferentes deficiencias de subclases:

Las respuestas a la vacuna de los pacientes con deficiencias de subclase IgG se caracterizan por lo siguiente:

- Los pacientes con deficiencia sintomática clínicamente significativa de la subclase IgG1 generalmente tienen hipogammaglobulinemia y se les diagnostica otros trastornos, tienen respuestas de anticuerpos deterioradas a antígenos polisacáridos solamente, o a antígenos polisacáridos y proteínas.
- Los pacientes con deficiencia de la subclase IgG2 tienen respuestas defectuosas a la vacuna de polisacáridos, suelen tener inmunidad basal normal a los antígenos proteicos y responden normalmente a las vacunas proteicas.
- Los pacientes con deficiencia selectiva de IgG3 generalmente tienen respuestas normales de anticuerpos.
- Los pacientes con deficiencia de IgG4 suelen producir respuestas normales de anticuerpos a antígenos de proteínas y polisacáridos.^{5,7}

Respecto a la vacuna de polisacáridos, el serotipo 8 parecía ser el más inmunogénico, que los serotipos 2, 8, 3, 9 y 14 eran los más antigénicos. Se observó que el serotipo 3 era altamente inmunogénico y puede ser una causa frecuente de infección cuando analizaron los títulos antes y después de la inmunización en una población pediátrica con infecciones recurrentes y sin síndrome de inmunodeficiencia conocido, lo que sugiere que los niveles de anticuerpos contra el serotipo 3 podrían diferenciar a los pacientes con una respuesta específica de anticuerpos alterada de aquellos sin ella.¹⁹ Kitcharoensakkul sugiere el uso de un panel más reducido de niveles de anticuerpos antineumocócicos con los serotipos 4, 5, 11a, 18c y 20 para diagnosticar SAD (deficiencia de anticuerpos específicos) en niños, estudios muestran que los niveles adecuados de protección de estos serotipos redujeron las probabilidades de diagnóstico de SAD en un 88-99%, los serotipos 6b y 7f tenían la peor respuesta a la vacunación en un estudio de pacientes con deficiencia selectiva de IgM y SAD.¹⁹

2.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

- Pacientes con niveles bajos de subclase de IgG, pero respuestas inmunes normales a la vacunación pueden ser inmunológicamente normales.
- Pacientes con deficiencia de subclase de IgG, respuestas inmunes normales a la vacunación e infecciones sinopulmonares recurrentes pueden tener hipogammaglobulinemia secundaria.
- Leucemia linfocítica crónica o linfoma puede provocar una disminución de la producción de inmunoglobulinas.
- Virus de Epstein-Barr, VIH, citomegalovirus y la rubéola congénita y enfermedades sistémicas que causan la supresión de la médula ósea.
- Glucocorticoides sistémicos, sulfasalazina, antiepilépticos zonisamida, fenitoína y carbamazepina.
- Enfermedades con pérdida anormal de inmunoglobulinas, como: enteropatías perdedoras de proteínas, síndrome nefrótico, quemaduras y otros traumas.
- Fumar cigarrillos se ha asociado con niveles más bajos de subclase IgG2.

2.9 TRATAMIENTO:

- Inmunización con vacunas conjugadas en pacientes que no han respondido a las vacunas polisacáridos
- Manejo agresivo de otras afecciones que predisponen a infecciones sinopulmonares recurrentes.

- Mayor vigilancia y tratamiento antibiótico adecuado para las infecciones
- Antibióticos profilácticos
- Reemplazo de inmunoglobulina intravenosa o subcutánea

Vacunación:

Todos los pacientes con deficiencia de subclase de IgG y respuestas deficientes a las vacunas de polisacáridos deben recibir una vacuna antineumocócica conjugada para aumentar la inmunidad a este patógeno respiratorio común, se observó que la vacuna antineumocócica conjugada produjo una respuesta protectora en el 80 al 90% de los pacientes mayores de 2 años que no respondieron a la vacuna polisacárida no conjugada.

Inmunización contra *H. influenzae* tipo b (Hib) se administre en pacientes con deficiencia de subclase IgG2 y aquellos con SAD.

Tratamiento de infecciones:

Cuando sea posible, las infecciones deben verificarse a través de imágenes sinusales y pulmonares, hemogramas completos y datos de cultivo.

Manejo de otras enfermedades sinopulmonares:

Manejo agresivo de cualquier afección que predisponga a infecciones sinopulmonares recurrentes (rinitis alérgica y asma). Los trastornos atópicos ocurrieron en el 55 al 58% de niños con SAD con o sin deficiencia de IgG2-IgA.

Los pacientes con deficiencias de la subclase IgG parecen responder normalmente a la inmunoterapia con alérgenos para la rinitis alérgica y el asma y deben recibir esta terapia cuando sea apropiado.

Antibióticos profilácticos:

Los pacientes con infecciones sinopulmonares recurrentes requieren antibióticos profilácticos y disminuir la terapia de reemplazo de inmunoglobulina. La elección del agente y la dosis debe basarse en los patrones de resistencia dentro de una comunidad.

Terapia con inmunoglobulina:

La terapia con inmunoglobulina está indicada si el uso de antibióticos profilácticos no produce menos infecciones y/o en pacientes con rinosinusitis crónica persistente y sintomática,⁶ pacientes con respuestas claramente deterioradas a antígenos proteicos y/o polisacáridos, en pacientes con asma moderada a grave, infecciones recurrentes que no mejoran con antibioterapia y deficiencia de subclases, presenta mejoría con terapia con inmunoglobulina intravenosa, en un rango de dosis estándar de 400 a 600 mg/ kg, cada tres o cuatro semanas.²⁰

Los pacientes con deficiencia de subclases de IgG y carencia de receptor FccRIIc, podrían beneficiarse más del tratamiento con inmunoglobulinas.¹³

La inmunoglobulina por vía subcutánea a intervalos semanales. La terapia con inmunoglobulina debe administrarse durante uno o dos años inicialmente, momento en el cual se debe reevaluar el estado del paciente

2.10 PRONÓSTICO:

El pronóstico está influenciado por la edad del paciente y el grado de deficiencia.

La mayoría de los niños menores de seis a ocho años con deficiencia clínicamente significativa de la subclase IgG y respuestas de anticuerpos específicas disminuidas normalizarán. Por el contrario, si la afección persiste más allá de los seis años, es probable que sea permanente. Los adultos con deficiencia clínicamente significativa de las subclases IgG y respuestas de anticuerpos específicas disminuidas rara vez lograrán la normalización de un nivel deficiente de subclase IgG y tienen riesgo para enfermedades pulmonares crónicas, por ej., bronquiectasias.

En los niños hasta los seis años se debe medir anualmente niveles de inmunoglobulinas y subclases de IgG y evaluar la respuesta a la vacuna si los niveles se normalizan.

En niños mayores sintomáticos con deficiencia persistente y en adultos, reevaluamos los niveles anualmente durante varios años.

3. AUTOINMUNIDAD

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por un estado patológico con respuesta inmune aberrante dirigida a un componente normal del organismo, generando inflamación, lesión celular o una alteración funcional con manifestaciones clínicas. Una enfermedad autoinmune generalmente implica una respuesta de células T y B y puede ser generalizada o específica de tejido u órgano y aguda o crónica.

Estos trastornos pueden ser generalizados, como enfermedades reumáticas sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, la vasculitis, trastornos específicos de tejidos u órganos, trastornos endocrinos y neurológicos, incluida la tiroiditis autoinmune y la esclerosis múltiple.

Las enfermedades autoinmunes pueden ser agudas o crónicas y pueden afectar esencialmente a todos los órganos y sistemas del cuerpo.

La demostración de autoanticuerpos suele ser el primer paso en el diagnóstico de una enfermedad autoinmune, aunque no es suficiente. Los autoanticuerpos pueden no ser los mediadores reales de la enfermedad; Los autoanticuerpos naturales pueden ocurrir en personas inmunológicamente competentes e incluso pueden aumentar de manera no específica durante el curso de una enfermedad o lesión.

Se deben reconocer las manifestaciones clínicas de la enfermedad autoinmune. Identificar la fase preclínica, es decir el período en el que los hallazgos serológicos e inmunológicos están presentes, pero las manifestaciones clínicas aún no son evidentes.

Es importante tener en cuenta la información genética o los antecedentes familiares, la presencia de niveles elevados de autoanticuerpos puede ser altamente predictiva de la aparición posterior de un trastorno autoinmune y apuntalar los esfuerzos de prevención en individuos con alto riesgo de enfermedad.

El tratamiento de una enfermedad autoinmune requiere agentes para disminuir la actividad del sistema inmunitario (inmunosupresores) o bloquear la inflamación (antiinflamatorios) que conducen a lesiones tisulares.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La deficiencia de subclases de IgG puede ser un hallazgo en la población en general, sin repercutir en su estado de salud. Por otro lado, hay pacientes con deficiencia de subclases que pueden presentar infecciones recurrentes, respuesta deficiente contra vacunas, susceptibilidad a infecciones por bacterias capsuladas, además existe asociación con otras inmunodeficiencias primarias, trastornos atópicos, enfermedades crónicas de las vías respiratorias y autoinmunidad.

Se ha encontrado asociación en deficiencia de subclases de IgA y la presencia de enfermedades autoinmunes. En el caso de deficiencias selectivas de subclases de IgG esta asociación no se ha encontrado de forma clara.

Dentro de las afecciones autoinmunes más comúnmente descritas en pacientes con deficiencia de subclases de IgG se encuentran las vasculitis, las citopenias, el Lupus eritematoso sistémico (LES), diabetes mellitus tipo I (DMT1), síndrome de Sjögren primario.

En México no se cuenta con estudios sobre el tema, el trabajo pretende ser una herramienta para reforzar las observaciones, detección oportuna si existe esta asociación; y así poder brindar un mejor tratamiento a los pacientes.

Aunque en la literatura solo se mencionan presencia de enfermedades autoinmunes en pacientes con deficiencia selectiva de subclases de IgG, no hay reportes de esta asociación ni del tipo de IgG más frecuentemente asociada, lo que nos lleva a plantearnos la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe asociación de Enfermedades Autoinmunes en pacientes con Deficiencia Selectiva de Subclases de IgG en el C.M.N 20 de Noviembre, ISSSTE?

JUSTIFICACIÓN

En diferentes referencias medicas se han descrito asociaciones de deficiencias de IgG con infecciones de repetición y alteraciones en respuesta de las vacunas sin embargo actualmente no se cuenta con un estudio acerca de la asociación de enfermedades autoinmunes y deficiencia selectiva de subclases de IgG, la importancia recae en conocer que enfermedades autoinmunes se encuentran asociadas al presentar deficiencias y así poder indicar de manera oportuna un tratamiento adecuado y poder disminuir las complicaciones en estos pacientes.

La importancia de encontrar mediante la realización de este trabajo una asociación entra la deficiencia de subclases y enfermedades autoinmunes, radica en que al detectar esta alteración en los pacientes atendidos en el servicio nos obligaría a realizar una búsqueda intencionada de estas enfermedades para su correcta atención y tratamiento.

La realización de esta investigación dará la oportunidad a otras áreas médicas el poder identificar de manera más temprana esta asociación y otorgar un tratamiento adecuado a dichos pacientes

HIPÓTESIS

Existe asociación entre enfermedades autoinmunes y deficiencia selectiva de subclases de IgG, Síndrome de Sjögren, tiroiditis, LES.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Identificar cual es la Asociación de Enfermedades Autoinmunes en Deficiencia de Subclases de IgG en pacientes del C.M.N. "20 de noviembre" del ISSSTE.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Conocer que enfermedad autoinmune está asociada más frecuentemente a deficiencia selectiva de subclases IgG.
- Correlacionar la asociación de enfermedad autoinmune con las diferentes subclases IgG1, IgG2, IgG3, IgG4

METODOLOGÍA

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO:

- Es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

POBLACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO:

- Pacientes con diagnóstico de deficiencia de subclases de IgG que acuden al servicio de Inmunología en Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE.

TIEMPO DE EJECUCIÓN.

- 01 de enero de 2021 al 31 de diciembre de 2021

DEFINICIÓN DE GRUPO CONTROL.

- No aplica

DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR.

- **Definición de caso:**
- Paciente de cualquier edad y género con diagnóstico de deficiencia selectiva de subclases de IgG y enfermedad autoinmune.

Criterios de inclusión.

- Hombres y mujeres con diagnóstico de deficiencia selectiva de subclases de IgG.
- Pacientes que tengan enfermedad autoinmune diagnosticada.
- Pacientes que tengan niveles de subclases de IgG reportados en el expediente.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con hipogammaglobulinemia
- Pacientes con deficiencia de IgM.
- Pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable.
- Pacientes con síndrome hiper IgE.
- Pacientes con otra inmunodeficiencia primaria que no sea de subclases de IgG.

Criterios de eliminación.

- Expediente electrónico o físico incompleto.
- Pacientes que no cuenten con determinaciones de subclases de IgG

OPERALIZACIÓN DE VARIABLES

1) GÉNERO

Definición: Sexo de asignación al individuo, hombre o mujer.

Tipo de variable: cualitativa, nominal, dicotómica

Unidad de medida 1: Mujer, 2: Hombre,

2) EDAD:

Definición: El número de años cumplidos, referidos por el paciente desde su nacimiento a la fecha de realización del estudio.

Tipo de variable: Cuantitativa, discontinua.

Unidad de medida: Años vividos

3) INMUNOGLOBULINA G TOTAL

Definición: La principal clase de isotipos de inmunoglobulina en el suero humano normal.

Tipo de variable: Cualitativa, ordinal, normal, disminuido, elevado.

Unidad de medida: 0: Normal, 1: Valor elevado, 2: Valor disminuido

4) INMUNOGLOBULINA G1

Definición: Subclase de inmunoglobulina G que comprende del 60 a 70% de la IgG. La cual se encuentra disminuida en un 28%.

Tipo de variable: Cualitativa, ordinal, normal, disminuido, elevado.

Unidad de medida: 0: Normal, 1: Valor Elevado, 2: Valor Disminuido

5) INMUNOGLOBULINA G2

Definición: Subclase de inmunoglobulina G que comprende del 20 a 30% de la IgG. La cual se encuentra disminuida en un 17%

Tipo de variable: Cualitativa, ordinal, normal, disminuido, elevado.

Unidad de medida: 0: Normal, 1: Valor Elevado Valor, 2: Disminuido,

6) INMUNOGLOBULINA IG3

Definición: Subclase de inmunoglobulina G que comprende del 5 a 8% de la IgG. La cual se encuentra disminuida en un 13%.

Tipo de variable: Cualitativa, ordinal, normal, disminuido, elevado.

Unidad de medida: 0: Normal, 1: Valor Elevado, 2: Valor Disminuido,

7) INMUNOGLOBULINA G4

Definición: subclase de inmunoglobulina G que comprende del 1 a 4% de la IgG. La cual se encuentra disminuida en un 9%.

Tipo de variable: Cualitativa, ordinal, normal, disminuido, elevado.

Unidad de medida: 0: Normal, 1: Valor Elevado, 2: Valor Disminuido

8) ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Definición: Estado patológico con respuesta inmune aberrante dirigida a un componente corporal normal generando inflamación, lesión celular o una alteración funcional con manifestaciones

Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica

Unidad de medida: 1: Presente, 0: Ausente

MATERIAL Y METODOS

Para la elaboración de la tesis se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y analítico, se incluyeron todos los expedientes de pacientes del C.M.N. 20 de Noviembre del ISSSTE con diagnóstico de deficiencia de subclases de IgG, de los cuales se revisó el expediente electrónico o físico para saber si tenían diagnóstico de deficiencia de subclases de IgG, se revisó sus laboratorios identificando las determinaciones de subclases de inmunoglobulina G, de los cuales se estudió sus valores de inmunoglobulinas, valores de subclases, así como las enfermedades autoinmunes asociadas a esta deficiencia, durante esa revisión de expedientes se aplicaron los criterios de inclusión, eliminación y exclusión.

Todos los datos recolectados se capturaron en una hoja de Excel, en la cual se incluyeron las variables de estudio, cualitativas y cuantitativas, registrándose sus valores, se determinó si estos valores se encontraban normales, disminuidos o elevados, de acuerdo con percentiles para edad, sexo, posterior a ello se codificaron, cada variable de estudio tiene un valor ordinal y uno nominal.

Las variables estudiadas fueron: edad, genero, enfermedades autoinmunes, inmunoglobulinas: IgA, IgG, IgM, IgE, Subclases de inmunoglobulina G: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.

ANALISIS ESTADISTICO

Con los resultados de los pacientes incluidos en el estudio, se realizó un análisis estadístico mediante el empleo del software SPSS v21. Las variables de interés se expresaron mediante medidas de tendencia central: media aritmética, mediana, moda, medidas de dispersión: desviación estándar, percentiles, tablas y frecuencias, tablas de contingencia, graficas de histogramas, de caja bigote, graficas anova para comparación de promedios

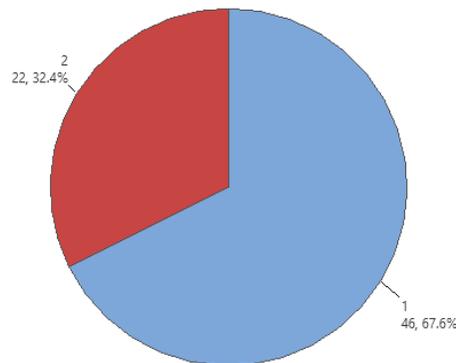
El análisis bivariado se realizó entre la variable niveles de Subclases de IgG y la presencia de enfermedad autoinmune mediante prueba de χ^2 , considerando significancia estadística valores de p menores a 0.05. Las demás variables se analizaron con el desenlace de enfermedad autoinmune.

RESULTADOS

Se revisaron 165 expedientes de pacientes con diagnóstico de deficiencia de subclases de IgG atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE del periodo comprendido de enero del 2021 a diciembre del 2021, de los cuales solo 68 cumplieron con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

De los 68 pacientes estudiados, el mayor número de casos se presentó en el género femenino con un 67.6 % (46 pacientes), seguido del género masculino con un 32.4% (22 pacientes). (grafica N° 1).

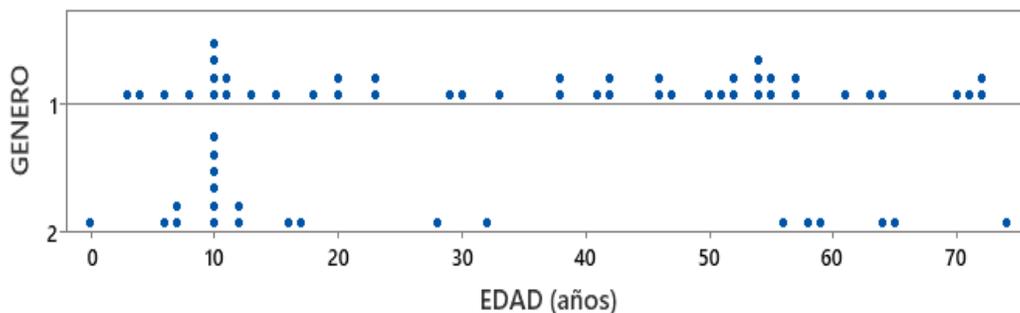
Grafica N° 1. Distribución por genero de pacientes con deficiencia de subclases



1: mujer, 2: hombre

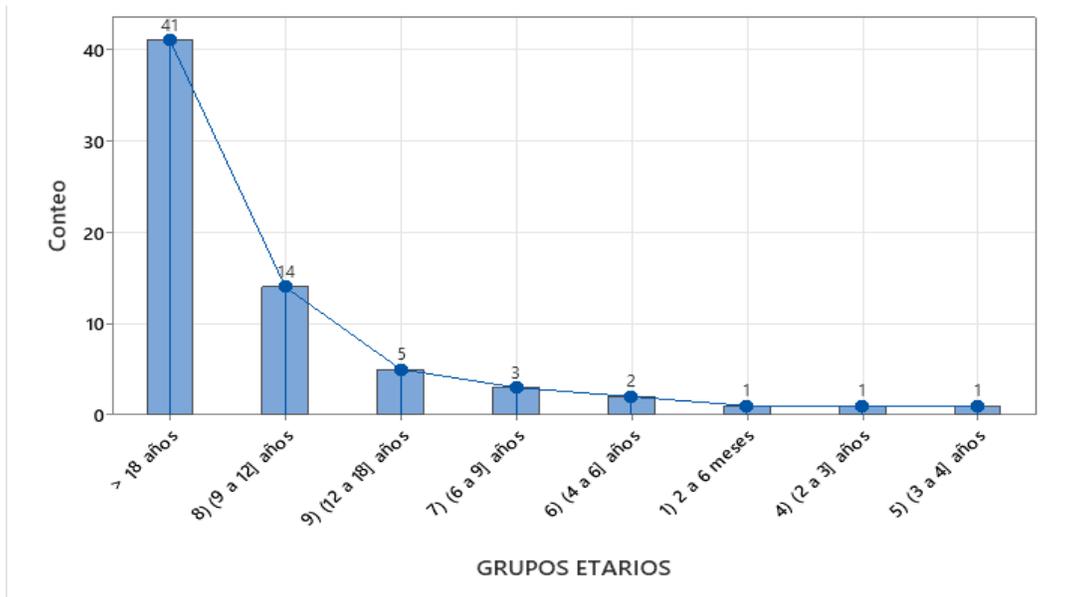
De los 68 pacientes, de acuerdo con el grupo etareo, comparando mujeres y hombres, se encontró la siguiente variabilidad. (grafica N° 2), la edad oscilo entre 0.42 años hasta 74 años; con una media de 33.59 y una desviación estándar de ± 22.86 años, el grupo de mayor frecuencia fue el de adultos con un 60.29% (41 pacientes). (grafica N° 3).

Grafica N° 2. Distribución por edad



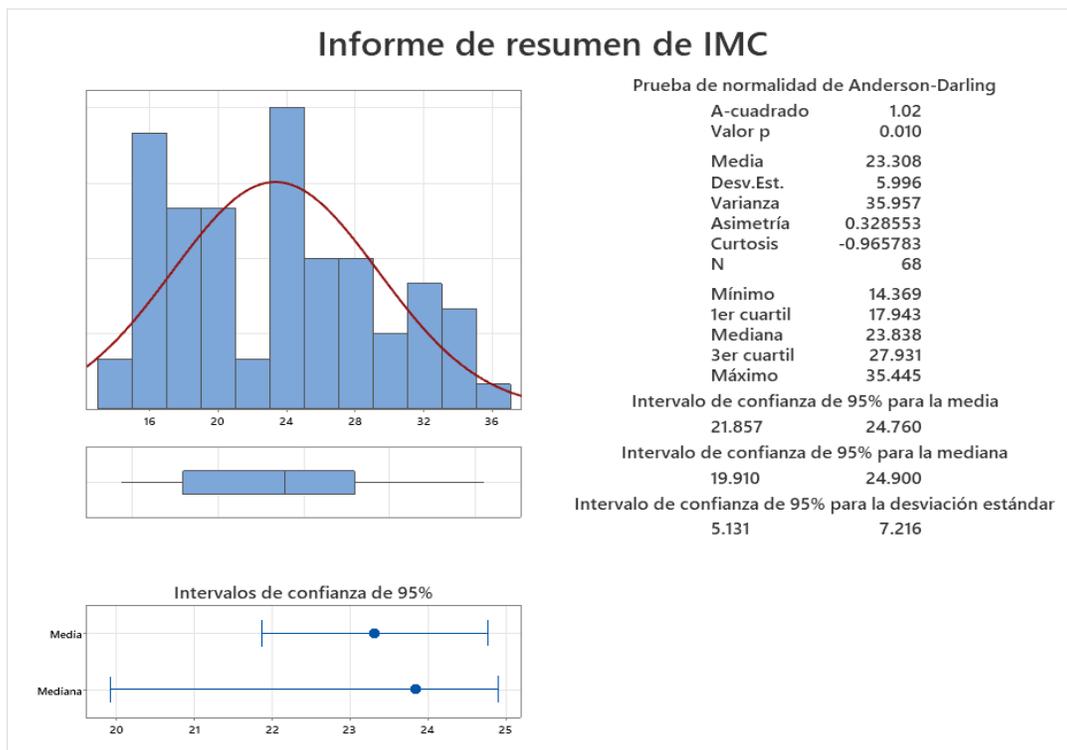
1: mujer 2: hombre

Grafica N°3.- distribución por grupos etarios

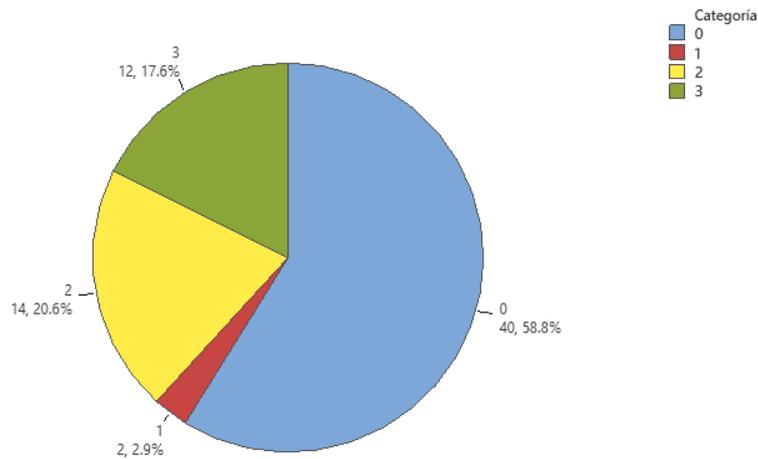


Respecto al IMC este oscilo entre 14.36 y 35.44, con una media de 23.30 y una desviación estándar ± 5.99 , correlacionado con el estado nutricional, observándose 58.8% pacientes peso normal (40 casos), seguidos de un 20.6% (14 pacientes) con sobrepeso, posteriormente 12 pacientes con obesidad (17.6%) y finalmente 2 pacientes con desnutrición (2.9%). (Grafica N°4 y 5)

Grafica 4. Distribución por índice de masa corporal (kg)



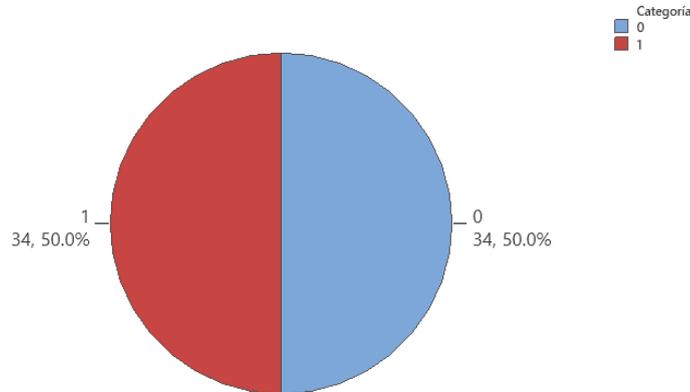
Grafica N° 5. Distribución del Estado Nutricional.



0: Normal; 1: desnutrición, 2: sobrepeso y 3: obesidad

De los 68 pacientes estudiados se observó la presencia de autoinmunidad, se encontró autoinmunidad en 34 pacientes (50%), similar a los pacientes que no presentaron autoinmunidad con un 50% (34 pacientes) (Grafica N° 6).

Grafica N° 6.-. Distribución de la Autoinmunidad de los pacientes



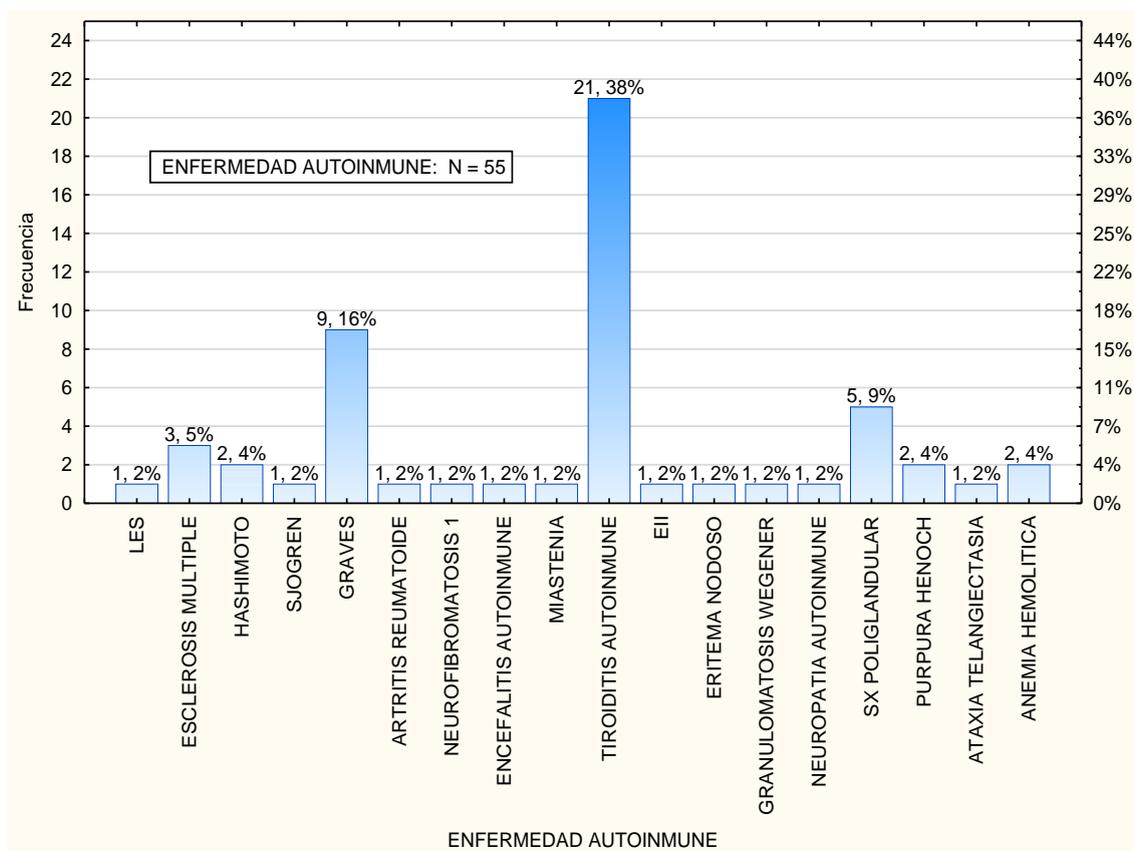
1: presente, 0: ausente.

Se analizó la frecuencia de autoinmunidad con deficiencia de subclases de IgG, con los siguientes resultados, la enfermedad autoinmune más frecuente fue tiroiditis autoinmune con 21 pacientes correspondientes a un 30.9 %, seguidos de síndrome de Graves con un 13.2% (9 pacientes), 5 pacientes presentaban síndrome poliglandular (7.4%), posteriormente esclerosis múltiple en 3 pacientes (4.4%), el resto de las enfermedades autoinmunes con un porcentaje de 1.5 a 2.9 %, lo cual se observa en la tabla N° 1 y grafica N° 7.

Tabla N° 1. Frecuencia Absoluta y Porcentual de las Enfermedades Autoinmunes

<u>Enfermedad Autoinmune</u>	Frecuencia	Porcentaje
TIROIDITIS AUTOINMUNE	21	30.9
GRAVES	9	13.2
SX POLIGLANDULAR	5	7.4
ESCLEROSIS MULTIPLE	3	4.4
HASHIMOTO	2	2.9
PURPURA HENOCH (HSP)	2	2.9
ANEMIA HEMOLITICA	2	2.9
LES	1	1.5
SJOGREN (SJP)	1	1.5
ARTRITIS REUMATOIDE	1	1.5
NEUROFIBROMATOSIS 1	1	1.5
ENCEFALITIS AUTOINMUNE	1	1.5
MIASTENIA	1	1.5
EII	1	1.5
ERITEMA NODOSO	1	1.5
GRANULOMATOSIS WEGENER	1	1.5
NEUROPATIA AUTOINMUNE	1	1.5
ATAXIA TELANGIECTASIA	1	1.5

Grafica N° 7. Distribución de la prevalencia de enfermedades autoinmunes



Se observó lo siguiente, de los 68 pacientes estudiados, 50% (34 pacientes) no tenían alguna enfermedad autoinmune, el otro 50% presentaba una o varias enfermedades autoinmunes, de los cuales 18 pacientes tenían una sola enfermedad (26.5%), seguidos de los pacientes con dos enfermedades con un 16.2% (11 pacientes) y finalmente 5 pacientes presentaban 3 enfermedades (7.4%). (Tabla N° 2).

Tabla 2. Enfermedades Autoinmunes por Paciente

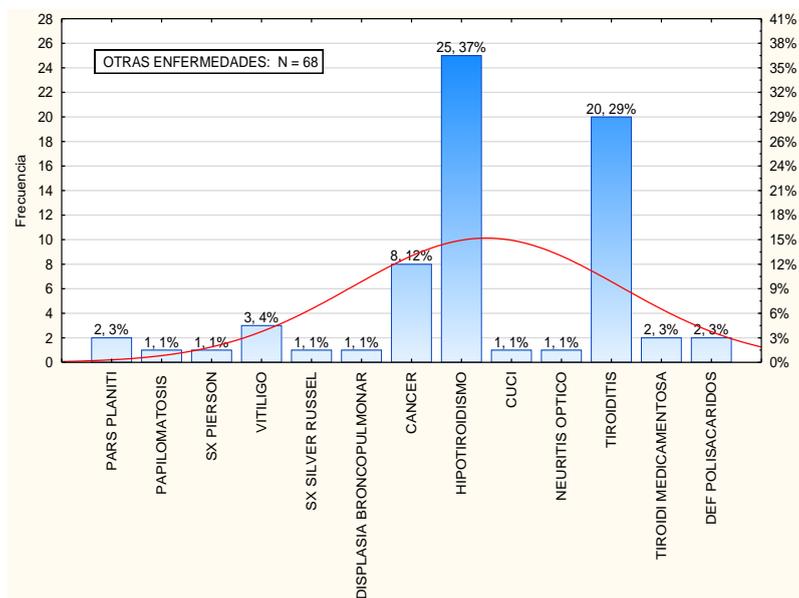
N° ENFERMEDADES	PACIENTES	PORCENTAJE
0	34	50%
1	18	26.5%
2	11	16.2%
3	5	7.4%
TOTAL	68	100%

Dentro del análisis de la información se encontró que de los 68 pacientes estudiados, 40 pacientes presentaban otras comorbilidades (58.8%), de las cuales en 28 pacientes (41.2) presentaban rinitis alérgica, seguido de 25 pacientes (36.8%) con hipotiroidismo, seguido de hipertensión arterial y asma ambas con un 13.2% (9 pacientes), posteriormente urticaria y cáncer con 8 pacientes (11.8%), diabetes mellitus e insuficiencia renal con un 8.8% (6 pacientes), el resto de las enfermedades con un porcentaje de 1.5% a 5.9%, lo cual se observa en la tabla N° 3 y grafica N° 8

Tabla N° 3 Otras enfermedades

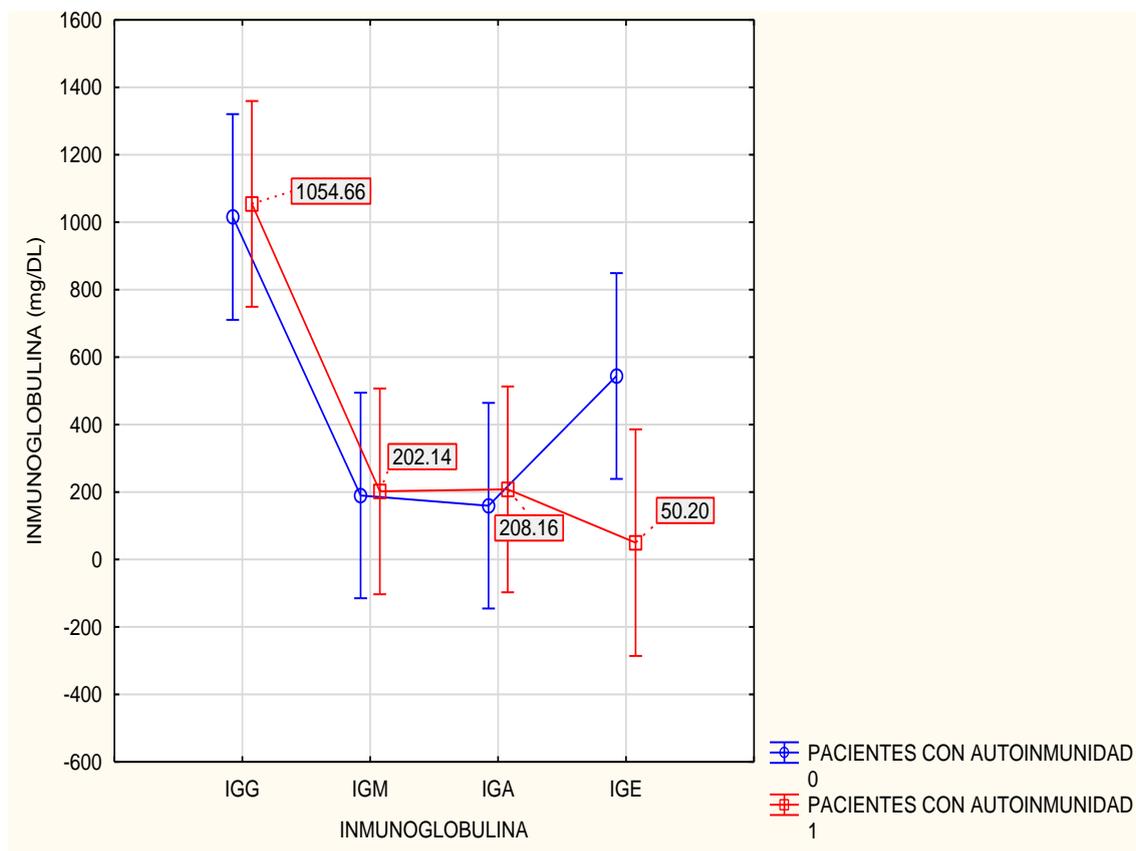
OTRAS ENFERMEDADES	PACIENTES	PORCENTAJE
PARS PLANITI	1	1.5
SX PIERSON	1	1.5
PAPILOMATOSIS	1	1.5
VITILIGO	3	4.4
SX SILVER RUSSEL	1	1.5
DBP	1	1.5
CANCER	8	11.8
HIPOTIROIDISMO	25	36.8
CUCI	1	1.5
NEURITIS OPTICO	1	1.5
TIROIDITIS MEDICAMENTOSA	2	2.9
DEF POLISACARIDOS	2	2.9
DIABETES MELLITUS	6	8.8
HTA	9	13.2
INSUFICIENCIA RENAL	6	8.8
RINITIS ALERGICA	28	41.2
ASMA	9	13.2
DERMATITIS ATOPICA	3	4.4
URTICARIA	8	11.8
RINUSINUSITIS CRONICA	1	1.5
CONJUNTIVITIS ALERGICA	4	5.9

Grafica N°8. Otras enfermedades



Se realizó un análisis comparativo de los valores de inmunoglobulinas, en relación con la presencia o ausencia de enfermedades autoinmunes, en pacientes con autoinmunidad se encontró una media de IgG de 1054.66, con respecto a la fue de IgM 202.14, la media de IgA fue de 208.6, finalmente la IgE presento una media de 50.20, las cuales no fueron significativas en pacientes con autoinmunidad, presentando una $p=0.25993$, con un intervalo de confianza de 0.95. (grafica N°9).

Grafica N°9. Determinación de inmunoglobulinas



Respecto a la deficiencia selectiva de subclases de IgG: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 *en su primera y segunda determinaciones* se agruparon de acuerdo con percentiles para edad y sexo, clasificándose en los siguientes niveles, 0: normal; 1: alto; 2: bajo;

Respecto a la primera determinación de subclases de IgG1, se observó que de los 64 pacientes que conforman la muestra, 42 pacientes (61.8%) tenían niveles normales, 24 pacientes (35.3%) niveles altos, y 2.9% (2 pacientes) niveles bajos. De los 68 pacientes estudiados 34 pacientes cursaron con autoinmunidad, de estos 23 pacientes (67.7%) tenían niveles normales, y 11 pacientes (32.35%) niveles bajos.

Respecto a la Deficiencia Selectiva de la Subclases IgG1 se distribuye uniformemente en los pacientes con y sin autoinmunidad El nivel de significancia de la asociación (Ji Cuadrada de Pearson = 2.54786; $p = 0.2797$) no resulto con significancia estadística. Se puede afirmar que los porcentajes obtenidos en los niveles 0,1, 2 en los subgrupos con y sin autoinmunidad no difieren, Tabla N° 4 y 5.

Tabla N° 4 niveles de subclases de IgG1 primera determinación

NIVELES	PACIENTES	PORCENTAJE	AUTOINMUNIDAD
Normal	42	61.8	23
Alto	24	35.3	11
Bajo	2	2.9	0
Total	68	100	34

Tabla N° 5 asociación de autoinmunidad con Deficiencia Selectiva de la Subclase IgG1 Primera Determinación

Estadística	Chi-square	p
Pearson Chi-square	2.547619	p=.27976
M-L-Chi-square	3.320979	p=.19005

Respecto a la determinación de subclases IgG1 en su segunda determinación, se encontró lo siguiente: 21 pacientes (30.9%) tenían valores normales, 10 pacientes (14.7%) valores altos y 37 pacientes no contaban con segunda determinación. De los 68 pacientes estudiados 34 pacientes cursaron con autoinmunidad, de estos 12 pacientes tenían niveles normales y 3 pacientes niveles altos. Tabla N° 6

Tabla N° 6 niveles de subclases de IgG1 segunda determinación

NIVELES	PACIENTES	PORCENTAJE	AUTOINMUNIDAD
Normal	21	30.9	12
Alto	10	45.6	3
Sin determinación	37	54.4	
total	68	100	15

Se analizaron los niveles de subclases de IgG2 en su primera determinación encontrando los siguientes resultados: 55 pacientes (80.9%) presentaba niveles normales, 8.8 % (6 pacientes) niveles altos, similar a los pacientes con niveles bajos (6, 8.8%). De los 68 pacientes estudiados 34 pacientes cursaron con autoinmunidad, de estos 27 pacientes tenían niveles normales, 4 niveles altos y 3 pacientes niveles bajos. Tabla N° 7

Tabla N° 7 niveles de subclases de IgG2 primera determinación

NIVELES	PACIENTES	PORCENTAJE	AUTOINMUNIDAD
Normal	55	80.9	27
Alto	6	8.8	4
Bajo	6	8.8	3
Total	68	100	34

Se analizaron los niveles de subclases de IgG2 en su segunda determinación encontrando los siguientes resultados: 27 pacientes (39.7%) presentaba niveles normales, 4.4 % (4 pacientes) niveles altos y 2 pacientes con niveles bajos (2.9%). De los 68 pacientes estudiados 34 pacientes cursaron con autoinmunidad, de estos 12 pacientes tenían niveles normales, 1 paciente niveles alto y 2 pacientes niveles bajos. Tabla N° 8

Tabla N° 8 niveles de subclases de IgG2 segunda determinación

NIVELES	PACIENTES	PORCENTAJE	AUTOINMUNIDAD
Normal	27	39.7	12
Alto	3	4.4	1
Bajo	2	2.9	2
Total	68	100	15

Con relación a los niveles de subclases de IgG3 en su primera determinación se encontró lo siguiente: 11 pacientes (16.2%) presentaba niveles normales y 57 pacientes (83.8%) niveles bajos. De los 68 pacientes estudiados 34 pacientes cursaron con autoinmunidad, de estos 6 pacientes (67.7%) tenían niveles normales y 28 pacientes niveles bajos. Tabla N° 9

Tabla N° 9 niveles de subclases de IgG3 primera determinación

NIVELES	PACIENTES	PORCENTAJE	AUTOINMUNIDAD
Normal	11	16.2	6
Bajo	57	83.8	28
Total	68	100	34

Respecto a la determinación de subclases IgG3 en su segunda determinación, se encontró lo siguiente: 6 pacientes (8.8%) tenían valores altos, 26 pacientes (38.2%) valores bajos y 36 pacientes no contaban con segunda determinación. De los 68 pacientes estudiados 34 pacientes cursaron con autoinmunidad, de estos 2 pacientes tenían niveles altos y 13 pacientes niveles bajos. Tabla N° 10.

Tabla N° 10 niveles de subclases de IgG3 segunda determinación

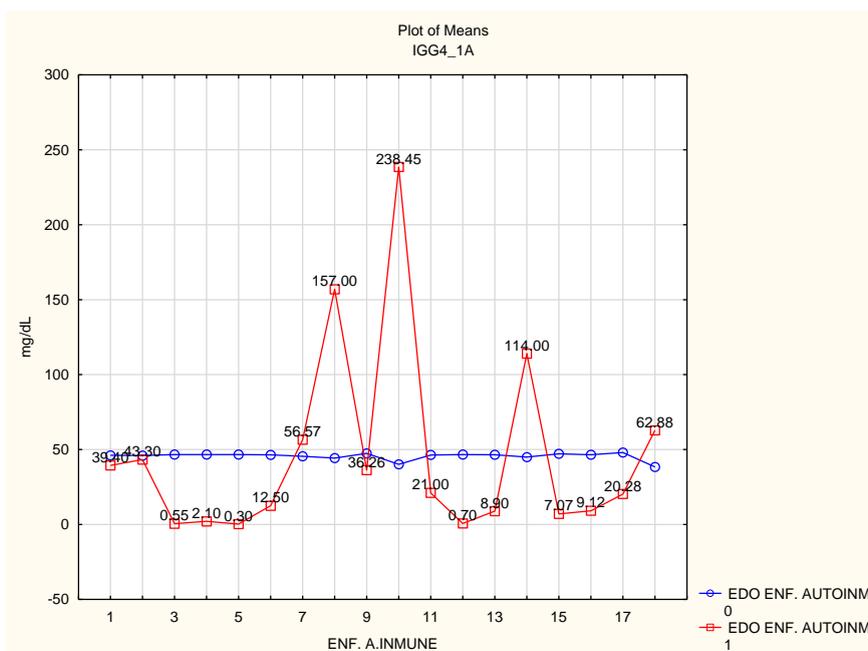
NIVELES	PACIENTES	PORCENTAJE	AUTOINMUNIDAD
Alto	6	8.8	2
bajo	26	38.2	13
Sin determinación	36	52.9	
total	68	100	15

En relación con los niveles de subclases de IgG4 en su primera determinación se encontró lo siguiente: 49 pacientes (72.1%) presentaba niveles normales, 4 pacientes (5.9%) niveles altos y 15 pacientes (22.1%) niveles bajos. De los 68 pacientes estudiados 34 pacientes cursaron con autoinmunidad, de estos 23 pacientes tenían niveles normales, 3 pacientes niveles altos y 8 pacientes niveles bajos, se realizó un análisis comparativo de la respuesta media de los valores de pacientes con enfermedad autoinmune y sin esta, lo cual se observa en la Tabla N° 11 y grafica N° 10.

Tabla N° 11 niveles de subclases de IgG4 primera determinación

NIVELES	PACIENTES	PORCENTAJE	AUTOINMUNIDAD
Normal	49	72.1	23
Alto	4	5.9	3
Bajo	15	22.1	8
Total	68	100	34

Grafica N° 10 Análisis comparativo de subclases de IgG4 primera determinación



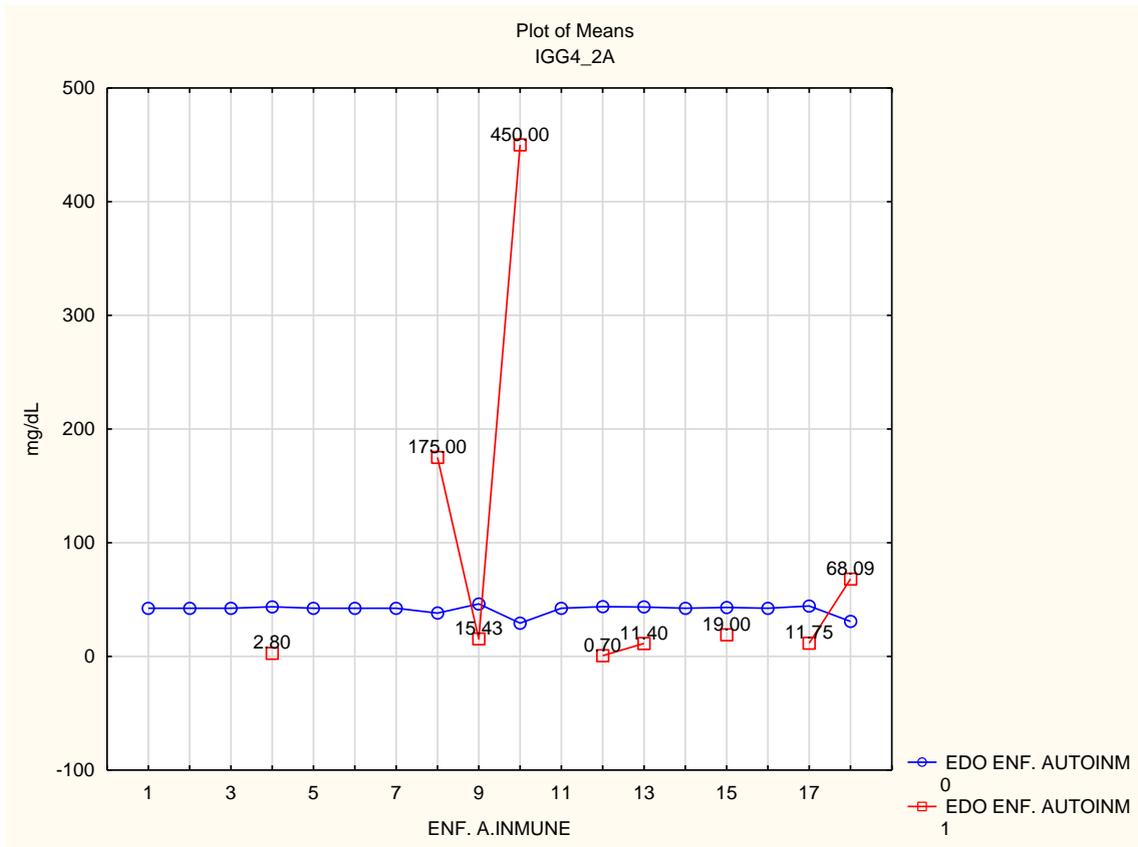
0: autoinmunidad ausente 1: autoinmunidad presente

Respecto a la determinación de subclases IgG4 en su segunda determinación, se encontró lo siguiente: 22 pacientes presentaron niveles normales (32.4%), 2 pacientes (2.9%) tenían valores altos, 8 pacientes (11.8%) valores bajos y 36 pacientes no contaban con segunda determinación (52.9%). De los 68 pacientes estudiados 34 pacientes cursaron con autoinmunidad, de estos 9 pacientes tenían niveles normales, 2 pacientes niveles altos y 4 pacientes niveles bajos, además se analizó el comportamiento de los niveles de IgG4 con relación a estado nutricional. (grafica N° 10 y tabla N° 12).

Tabla N° 12 Niveles de subclases de IgG4 segunda determinación

NIVELES	PACIENTES	PORCENTAJE	AUTOINMUNIDAD
Normal	22	32.4	9
Alto	2	2.9	2
bajo	8	11.8	4
Sin determinación	36	52.9	
total	68	100	15

Grafica N° 11 Análisis comparativo de subclases de IgG4 primera determinación



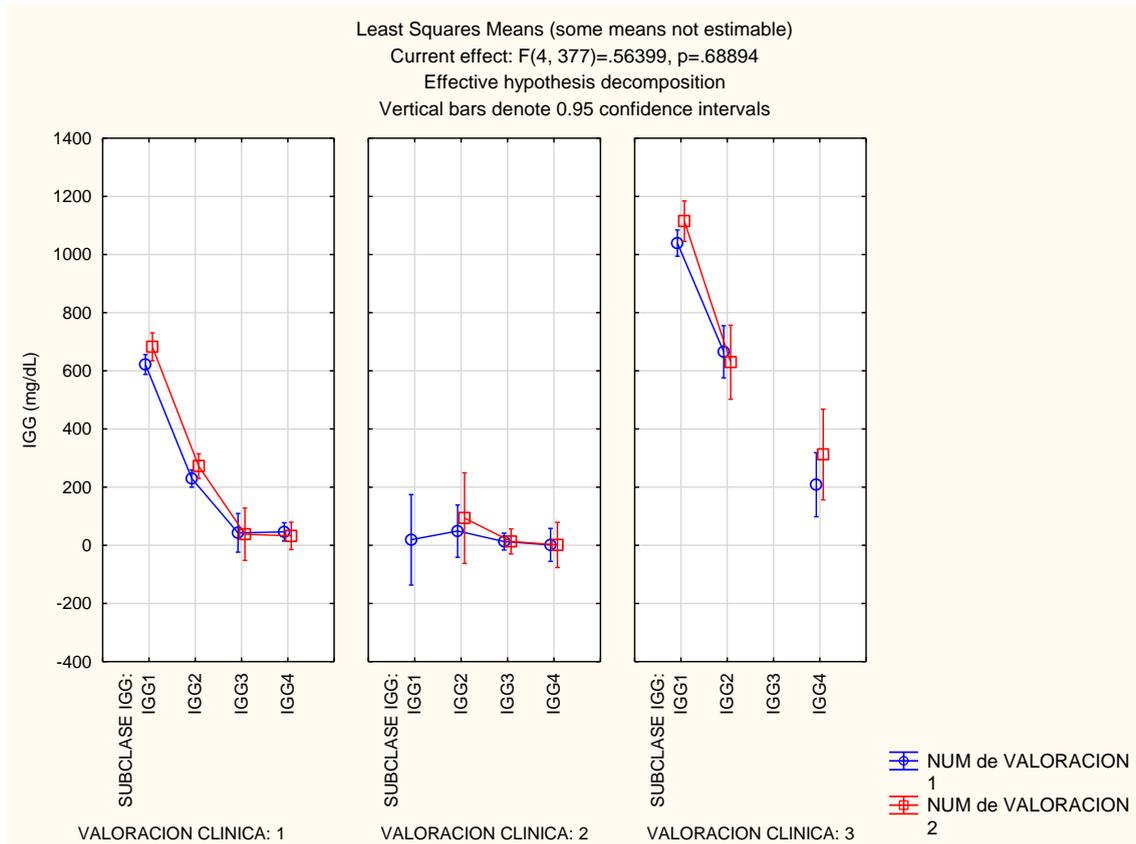
Se realizó un análisis comparativo de la respuesta media de los valores de subclases de inmunoglobulinas IgG1, IgG2, IgG 3, IgG 4 en su primera y segunda determinación en pacientes con y sin autoinmunidad, sin exhibir diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.3953$). En ninguna de las tablas se encontró asociación estadísticamente significativa

Tabla N° 13 Análisis comparativo de subclases de IgG

Autoinmunidad	IGG1_1RA					IGG1_2A				
	Means	N	Std.De v.	Minim um	Maxim um	Means	N	Std.De v.	Minim um	Maxim um
No	780.77 38	3 4	284.30 66	7.51	1490	856.5	6	297.75 83	481	1540
Si	722.26 47	3 4	299.49 44	307	1590	785.46 67	1 5	273.31 3	458	1540
Todos	751.51 93	6 8	291.30 44	7.51	1590	822.12 9	3 1	283.71 13	458	1540
Autoinmunidad	IGG2_1RA					IGG2_2A				
	Means	N	Std.De v.	Mínimu m	Máximu m	Means	N	Std.De v.	mínimu m	máximu m
No	246.21 33	3 3	194.34 76	3.34	1070	320.76 47	1 7	219.23 4	36	1040
Si	259.37 94	3 4	163.07 8	28.5	660	265.34 67	1 5	124.87 87	76.2	496
Todos	252.89 46	6 7	177.91 68	3.34	1070	294.78 75	3 2	180.66 33	36	1040
Autoinmunidad	IGG3_1RA					IGG3_2A				
	Means	N	Std.De v.	mínimu m	máximu m	Means	N	Std.De v.	mínimu m	máximu m
No	15.826 18	3 4	9.4260 1	0.09	48.7	18.229 41	1 7	7.8934 1	7.9	35.4
Si	20.232 35	3 4	17.661 08	2	78.6	18.4 5	1 5	16.371 05	2.1	71.6
Todos	18.029 26	6 8	14.223 82	0.09	78.6	18.309 38	3 2	12.377 51	2.1	71.6
Autoinmunidad	IGG4_1A					IGG4_2A				
	Means	N	Std.De v.	mínimu m	máximu m	Means	N	Std.De v.	mínimu m	máximu m
No	41.961 18	3 4	59.064 64	0.15	279	27.523 53	1 7	28.233 5	0.3	80.6
Si	49.997 35	3 4	88.940 79	0.3	467	59.293 33	1 5	116.94 99	0.5	450
Todos	45.979 26	6 8	75.039 1	0.15	467	42.415 63	3 2	82.750 9	0.3	450

Se realizó el análisis comparativo de la respuesta media para las variables de la Deficiencia Selectiva de Subclases de IgG: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, en su primera y segunda determinación, relacionada con percentiles, valores de 1: Normal, 2: Bajo; 3: Alto, encontrándose una $p=.68$, lo cual nos indica que no es significativa. (grafica N° 12, 13)

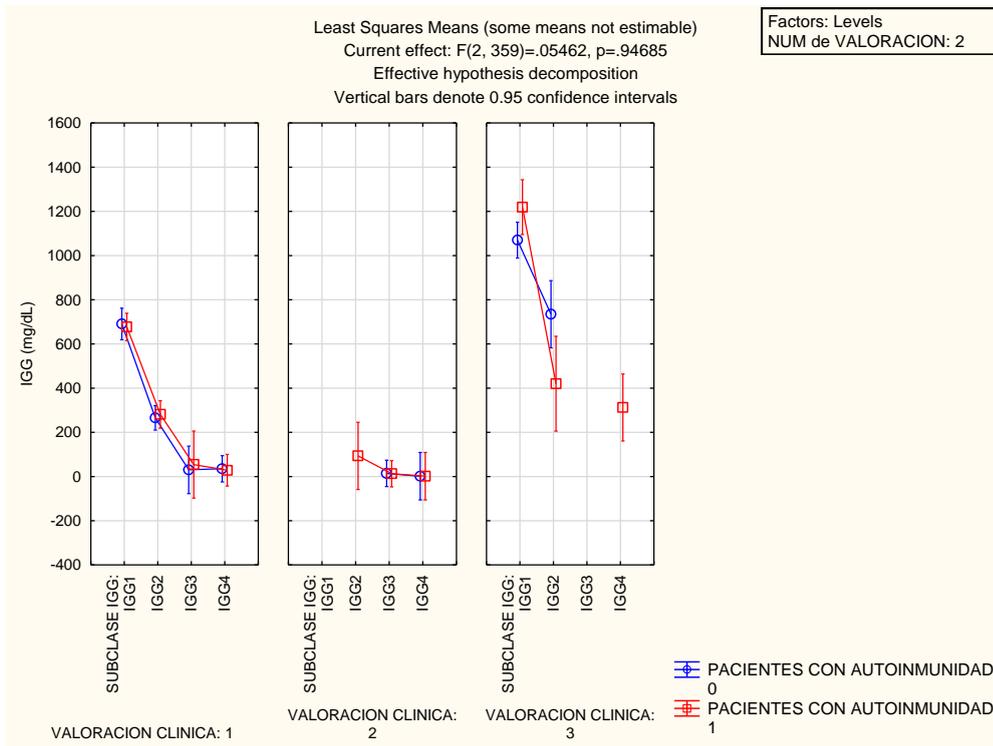
Grafica N° 12 Análisis comparativo de deficiencia de subclases de IgG



Valor 1: normal, 2: bajo y 3 alto.

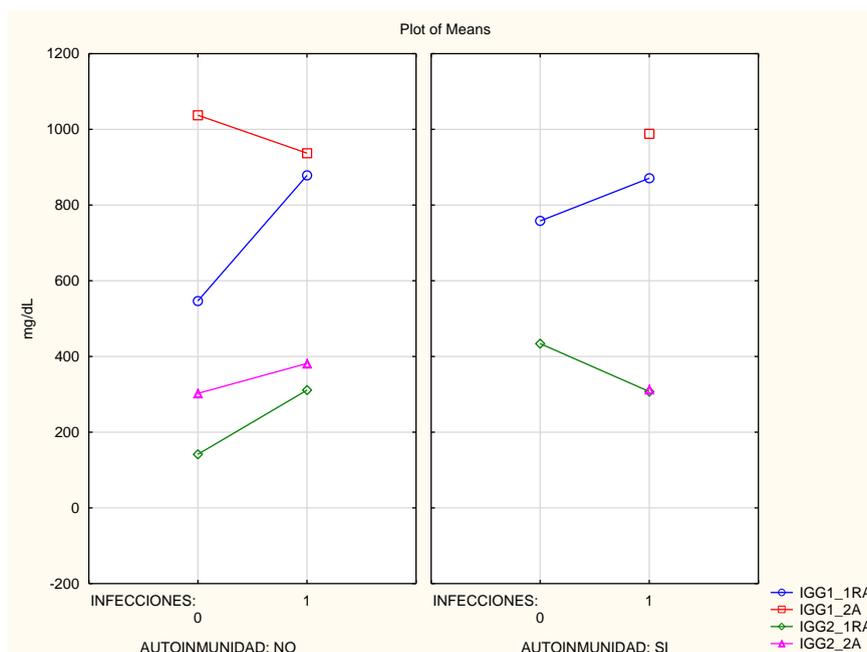
Azul: primera determinación, rojo segunda determinación

Grafica 13. Análisis comparativo de la respuesta media de Deficiencia Selectiva de Subclases de IgG



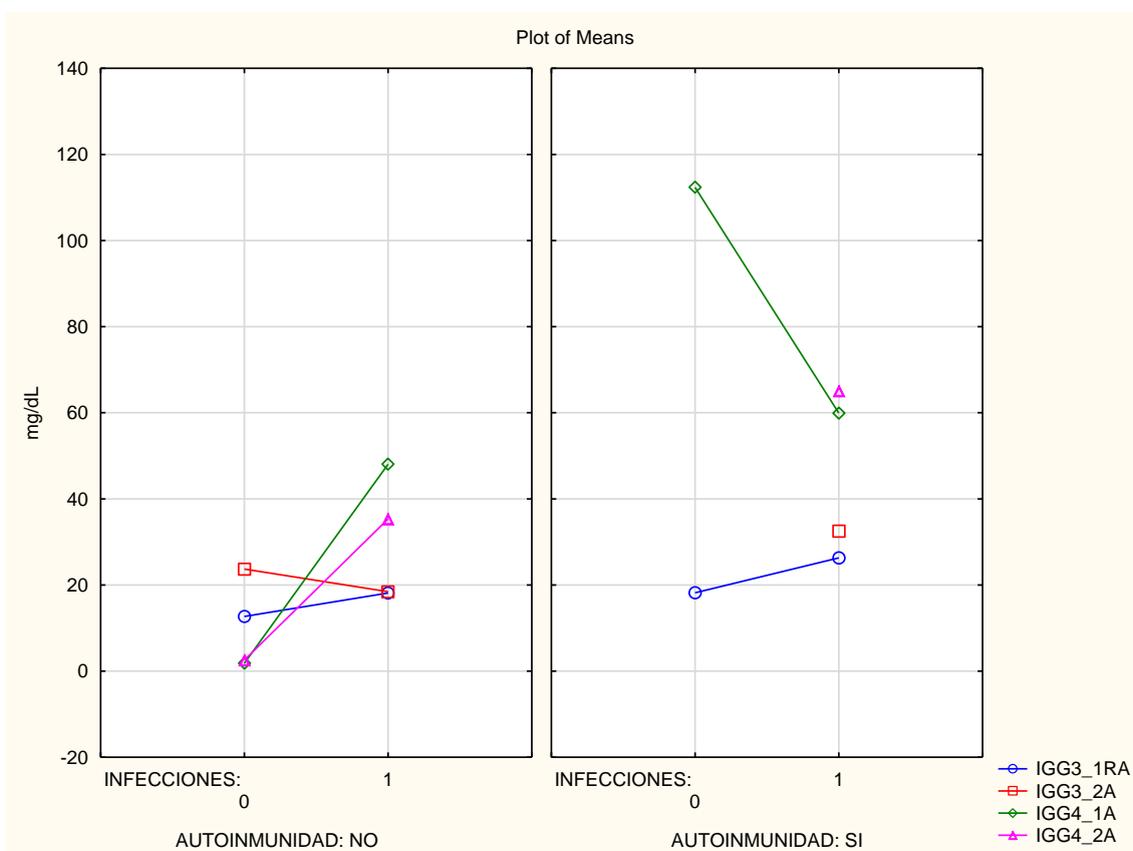
Cabe mencionar que el 86.8% (59 pacientes) de los pacientes presento infecciones como parte de la evolución de su enfermedad, se muestra el análisis comparativo de la respuesta media de las subclases IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 en su primera y segunda determinación, lo cual se observa en la gráfica N° 14 y 15.

Grafica N° 14 Análisis comparativo de las subclases IgG 1, IgG 2, en relación con Infecciones y Autoinmunidad



0. Ausente
 1. Presente

Grafica N° 15 Análisis comparativo de las subclases IgG 3, IgG 4, con relación a Infecciones y Autoinmunidad



Encontramos que la deficiencia de subclase de Ig3 es la más frecuente en pacientes con autoinmunidad, la cual se encontró en un 82.3%, es decir 28 de 34 pacientes con autoinmunidad en su primera determinación y con 13 pacientes en su segunda determinación; en segundo lugar, se encontró la deficiencia de subclase Ig4 en 8 pacientes, los cuales corresponden a un 23.53% en su primera determinación y 4 pacientes en su segunda determinación.

Respecto al análisis de anticuerpos antinucleares, se encontró que estos se encontraron con valores positivos en 28 pacientes (41.2%), 25 pacientes con valores negativos (36.8%) y 15 pacientes no tenían determinación (22.1%), respecto a los demás anticuerpos estos fueron solicitados con base al diagnóstico clínico de la enfermedad, para fines estadísticos no se encontraron significativos.

DISCUSIÓN

En la población general se reporta que la deficiencia de subclase de IgG cursa asintomática, solo algunos presentan infecciones recurrentes; en este estudio se encontró que el 86.8% (59 pacientes) de los pacientes presento infecciones como parte de la evolución de su enfermedad, esto es muy importante porque si nosotros observamos pacientes con tendencia a presentar infecciones y mas si estas son recurrentes, debemos descartar deficiencia de subclases de IgG.

Es conocido que la prevalencia de enfermedades autoinmunes es mayor en mujeres que en hombres, esto mismo se observó en nuestro estudio encontrando el mayor número de casos en el género femenino con un 67.6% (46 pacientes), sobre todo en mujeres adultas, lo cual puede estar asociado a influencias hormonales en el desarrollo y maduración del sistema inmunológico.

En la literatura se menciona que las deficiencias de subclase IgG son más comunes en los niños, sin embargo, nosotros encontramos mayor frecuencia en los adultos, con un 60.29% (41 pacientes) y de estos las mujeres fue el género más afectado.

Se realizo una asociación entre la presencia de deficiencia de subclases de Ig y enfermedades autoinmunes, sin embargo, esta no fue significativa, esto es importante porque consideramos al inicio del estudio que probablemente el tener deficiencia de subclases de IgG te confería mayor riesgo de padecer alguna enfermedad autoinmune, lo cual no resulto significativo, la importancia radica en que no había un reporte en la literatura si existía esa asociación, el porcentaje y el valor significativo.

Un hallazgo interesante de este estudio fue que la deficiencia de subclases de IgG3 fue la más frecuente en pacientes con autoinmunidad, la cual se encontró en 28 de 34 pacientes con autoinmunidad (82.3%) en su primera determinación; seguida de la deficiencia de subclase IgG4 con 8 pacientes (23.53%) en su primera determinación, lo cual difiere a lo reportado en la literatura, donde la disminución de los niveles de IgG1 es mas frecuente en 28%, seguido de IgG2 en 17%, mientras que la IgG3 en 13% e IgG4 en un 9% presentan una menor frecuencia.

En la literatura se menciona que la enfermedad atópica es más común en pacientes con deficiencia de subclase IgG, en comparación con la población general, al realizar el análisis de comorbilidades en pacientes con deficiencia de IgG y enfermedades autoinmunes, encontramos con mayor frecuencia las enfermedades atópicas, principalmente rinitis alérgica; 40 pacientes presentaban otras comorbilidades (58.8%), de las cuales 41.2% (28 pacientes) presentaban rinitis alérgica.

Las enfermedades crónicas de las vías respiratorias (asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) tienen una alta frecuencia en los pacientes con deficiencia de la subclase IgG, sin embargo, en nuestro estudio la presencia de asma se encontró en un 13.2%, es decir 9 pacientes, estando más frecuente la presencia de rinitis alérgica.

Se analizaron las enfermedades autoinmunes asociadas con deficiencia selectiva de subclases de IgG, encontrando que la tiroiditis autoinmune tiene mayor frecuencia con un 30.9% que corresponde a 21 pacientes, seguidos de síndrome de Graves con un 13.2% (9 pacientes), en nuestro estudio solo encontramos purpura de Henoch Schönlein presente en 2.9% y anemia hemolítica con un 2.9%; esto es importante porque difiere a lo mencionado en la literatura, donde las enfermedades autoinmunes más comunes

son las vasculitis y las citopenias en pacientes con deficiencia selectiva de subclases de IgG.

Se menciona en la literatura que la deficiencia de la subclase IgG2 se ha reportado en asociación con una variedad de trastornos autoinmunes como Lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus juvenil, síndrome de Sjögren primario, citopenias autoinmunes y vasculitis (IgAV; Púrpura de Henoch-Schönlein [HSP], sin embargo, en nuestro estudio la asociación con enfermedades autoinmunes se encontró con deficiencia de subclases de IgG3, donde la tiroiditis autoinmune fue la mas frecuente en un 30.9%.

Nuestro estudio busco si existía una asociación de presentar alguna deficiencia de subclases de IgG y autoinmunidad, sin embargo, los resultados encontrados no fueron significativos, la p no fue menor de 0.05, esto es importante porque el presentar deficiencia de subclases de IgG, de tipo IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, no es un factor de riesgo para presentar alguna enfermedad autoinmune.

CONCLUSIONES:

Los hallazgos de este estudio nos permitieron conocer que no existe una asociación de padecer deficiencia de subclases de IgG y en algún momento desarrollar una enfermedad autoinmune, no encontramos $p=0.05$ significativas, al estudiar su asociación con cada una de las determinaciones de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.

Tal como se reporta en la literatura los resultados de este estudio revelaron que la prevalencia de enfermedades autoinmunes es mayor en mujeres que en hombres, con un 67.6%, sobre todo en mujeres adultas.

Cabe mencionar un hallazgo interesante de este estudio donde la deficiencia de subclases de IgG3 fue la más frecuente en pacientes con autoinmunidad con un 82.3% seguida de la deficiencia de subclase IgG4 con 23.53%, lo cual difiere a lo reportado en la literatura, donde la disminución de los niveles de IgG1 es más frecuente en 28%, seguido de IgG2 en 17%.

Es de importancia resaltar que en este estudio la enfermedad autoinmune más frecuente fue tiroiditis autoinmune con un 30.9 %, seguidos de síndrome de Graves con un 13.2% y síndrome poliglandular 7.4%, lo cual difiere a lo reportado en la literatura.

Los hallazgos de este estudio nos permiten conocer el comportamiento de las enfermedades autoinmunes y su asociación más frecuente en presencia de deficiencia de subclases de IgG3 y permitió identificar que el ser mujer confiere mayor riesgo de padecer enfermedades autoinmunes.

En otro protocolo se podría integrar la evaluación de un cuestionario de calidad de vida de estos pacientes tras la administración de tratamiento con gammaglobulina intravenosa o subcutánea en pacientes con deficiencia selectiva de subclases de IgG y autoinmunidad, en los cuales tenga indicación médica, porque recordemos que existen ciertas indicaciones para recibir este tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal Clinical Immunology* 2020; 40:24
- 2) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. La gama cada vez mayor de nuevos errores innatos de inmunidad: una actualización provisional del Comité IUIS. *J Clin Immunol* 2021; 41:666.
- 3) Ivan K Chinn, MD Primary humoral immunodeficiencies: An overview up to date: Jun 22, 2021.
- 4) Kathleen E Sullivan, MD, PhD, Soma C Jyonouchi, MD Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies): Classification up to date November de 2021.
- 5) Manish J Butte, MD, PhD. E Richard Stiehm, MD Laboratory evaluation of the immune system. Up to date Nov 01, 2019.
- 6) Gerard Dine, Nadia Ali-Ammar, Said Brahimi & Yves Rehn. CASE REPORT Chronic sinusitis in a patient with selective IgG4 subclass deficiency controlled with enriched immunoglobulins. *Clinical Case Reports* published by John Wiley & Sons Ltd. 2017 5(6): 792–794. doi: 10.1002/ccr3.936
- 7) Dr. Alan P Knutsen. IgG subclass deficiency. up to date. 30 de abril de 2021. ANTES 6
- 8) Khokar A, Gupta S. Clinical and Immunological Features of 78 Adult Patients with Primary Selective IgG Subclass Deficiencies. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2019 Oct;67(5):325-334.
- 9) Dr. Alan P Knutsen. IgG subclasses: Physical properties, genetics, and biologic functions. updated: Jun 10, 2021
- 10) Kenneth Paris, MD, MPH Assessing antibody function as part of an immunologic evaluation Up to date may 20, 2020.
- 11) Volker Wahn, Horst von Bernuth. IgG subclass deficiencies in children: Facts and fiction. *Pediatric Allergy Immunology Journal*. EAACI and John Wiley and Sons A/S.2017; 28:521– 524.
- 12) Laurence H. Beck. Lessons from a rare disease: IgG subclass and disease severity in alloimmune antenatal membranous nephropathy. *Kidney International* (2015) 87, 494–497.
- 13) Per Wågström, Naomi Yamada-Fowler, Charlotte Dahle, Åsa Nilsson-Augustinsson, Malin Bengnér, Peter Söderkvist. Fcγ-receptor polymorphisms associated with clinical symptoms in patients with immunoglobulin G subclass deficiency. *Infectious Diseases*, Ed. Taylor and Francis volume 50, number11-12, 853-858.
- 14) Barton JC, Barton JC, Bertoli LF. Clinical and laboratory associations of mannose-binding lectin in 219 adults with IgG subclass deficiency. *BMC Immunol*. 2019 May 22;20(1):15.
- 15) James C. Barton, Jackson Clayborn Barton, Luigi F. Bertoli and Ronald T. Acton. Factors associated with IgG levels in adults with IgG subclass deficiency. *BMC Immunol* (2021) 22:53
- 16) Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A, Pentoś K. Disorders of Humoral Immunity in Children with IgG Subclass Deficiency and Recurrent Respiratory Infections. *Adv Exp Med Biol. Clinical and Experimental Biomedicine*. Springer Nature Switzerland 2018; 1108:99-106
- 17) Amit Rawat, Deepti Suri, Anju Gupta, Biman Saikia, Ranjana Walker Minz, Surjit Singh. Isolated Immunoglobulin G4 Subclass Deficiency in a Child with Bronchiectasis. *Indian J Pediatric* (September 2014) 81(9):932–933
- 18) Crassini KR, Zhang E, Balendran S, Freeman JA, Best OG, Forsyth CJ, Mackinlay NJ, Han P, Stevenson WS, Mulligan SP. Humoral immune failure

- defined by immunoglobulin class and immunoglobulin G subclass deficiency is associated with shorter treatment-free and overall survival in Chronic Lymphocytic Leukaemia. *British Journal of Hematology*. 2018 Apr;181(1):97-101.
- 19) Sharma T, Gupta S. Reconstitution of IgG Subclasses following Immunoglobulin Therapy in Adult Primary Hypogammaglobulinemia. *International Archives Allergy and Immunology*. 2019;180(3):221-2
- 20) Kim JH, Ye YM, Ban GY, Shin YS, Lee HY, Nam YH, Lee SK, Cho YS, Jang SH, Jung KS, Park HS. Effects of Immunoglobulin Replacement on Asthma Exacerbation in Adult Asthmatics with IgG Subclass Deficiency. *Allergy, Asthma and Immunology Research*. 2017 nov;9(6):526-533.

ANEXOS



GOBIERNO DE
MÉXICO



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 Investigación

Oficio: No. **96.230.1.3.2/1007/2022**
Asunto: **Protocolo Retrospectivo Aprobado**

Ciudad de México a 20 de junio del 2022

Dra. María Eugenia Vargas Camaño
Responsable del Proyecto
Servicio Alergia e Inmunología Clínica.
Presente.

Se hace de su conocimiento que el protocolo de investigación titulado: **Asociación de Enfermedades Autoinmunes con Deficiencia Selectiva de Subclases de IgG**. El cual ha sido evaluado como **protocolo retrospectivo y/o sin riesgo** en sesión conjunta por los comités de Investigación. Ética en Investigación y Bioseguridad locales quienes lo han aprobado y ha quedado registrado en el Departamento de Investigación dependiente de la Dirección Médica con Folio: **214.2022**

Donde funge como responsable del trabajo de investigación de fin de curso del servicio de **Alergia e Inmunología Clínica** de la residente: **Dra. Araceli Hernández Beltrán**. Por lo que a partir de esta fecha podrá iniciar la investigación y **deberá** cumplir cabalmente con lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos.

Así mismo deberá entregar a esta Coordinación de forma trimestral el **"Formato de Seguimiento"** donde se consignen los avances de la investigación en cuestión. De la misma manera en el mismo formato al término de la investigación se deben de incluir los resultados y conclusiones del mismo, para poder dar por concluida la investigación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo y lo invito a seguir en el camino de la investigación en salud.

ATENTAMENTE


Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación

Vo. Bo. 

Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

c.c.p.- Minuta Coordinación de Investigación.
PMT/yfc

Av. Félix Cuevas No. 540 Edif. "D" 2º piso, Col. Del Valle, C.P. 03229, Alcaldía Benito Juárez
Ciudad de México CDMX
Teléfono: 52005003 Extensión: 14613 www.issste.gob.mx

