

UNIVERSITAT AUTONOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA

INMUNODEFICIENCIES PRIMARIAS EN EL ADULTO.

ESTUDIO DE LOS DEFICITS DE SUBCLASES DE LA IgG

JAVIER de GRACIA ROLDAN



835002.4

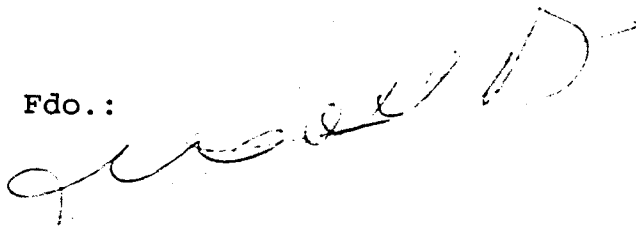
D. Ferran Morell Brotad, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe del Servicio de Neumología del "Hospital General Vall d'Hebron", y D. Antoni Bayés de Luna, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe clínico del Servicio de Cardiología del "Hospital de la Santa Creu i Sant Pau",

CERTIFICAN:

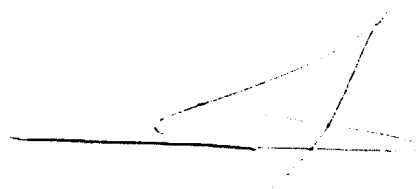
Que la Tesis Doctoral: "INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN EL ADULTO. ESTUDIO DE LOS DEFICITS DE SUBCLASES DE LA IgG", realizada por D. Javier de Gracia Roldán para aspirar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, dirigida por el Dr. Fernando Morell Brotad y actuando como ponente el Dr. Antoni Bayés de Luna, se halla en condiciones de ser leída ante el tribunal correspondiente.

Lo que se hace constar a los efectos oportunos, en Barcelona a cinco de Febrero de 1991.

Fdo.:



Dr. F. Morell Brotad



Dr. A. Bayés de Luna

A mi esposa Mercedes

A mis hijos Cristina y Xavier

A mi padre (q.d.e.p.) y a mi madre

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Fernando Morell Brotad, Jefe de Servicio del Hospital General Vall d'Hebron de Barcelona, por su amistad, confianza y apoyo que siempre ha depositado en mí y porque cualidades como iniciativa, entusiasmo y tolerancia han sido para mí envidiables y un ejemplo a seguir.

A la Dra Maria José Rodrigo, Jefe Clínico del Servicio de Bioquímica del Hospital General Vall d'Hebron de Barcelona, sin cuya inestimable ayuda y su rigor científico hubiese sido del todo imposible realizar esta Tesis.

A Rosa Codina, Licenciada en Biología del Servicio de Bioquímica del Hospital General Vall d'Hebron de Barcelona, por su dedicación, esfuerzo y ayuda que siempre me prestó y que me hace contraer una deuda difícil de corresponder.

A todos los compañeros del Servicio de Neumología del Hospital General Vall d'Hebron por su apoyo y paciencia y en particular, al Dr Rafael Vidal, Antoni Riba, Carlos Bravo, Marta Montané, Carolina Algueró y Jose María Bofill por su apoyo y contribución en la realización de esta Tesis.

Al Dr Gabriel Sampol, Médico adjunto del Servicio de Neumología y a Joan Panella, Médico adjunto de la Unidad de

Documentación Clínica del Hospital General Vall d'Hebron por sus asesoramientos en el tratamiento estadístico.

Al Dr Josep Morera Prat, Jefe clínico de Neumología del Hospital General Vall d'Hebron de Barcelona, durante mi periodo de formación como residente de neumología.

A las Srtas.: Margarita Bastart, Carmen Besau, Milagros Gallart y Concha Sala, Diplomadas en enfermería del Servicio de Bioquímica del Hospital General Vall d'Hebron de Barcelona, que llevaron a cabo las técnicas de laboratorio.

A Nicolas Cobos Jefe Clínico del Hospital Infantil y al Dr Josep Roselló, Médico adjunto del Servicio de Medicina Preventiva de la Ciutat Sanitaria "Vall d'Hebron", por sus colaboraciones en la realización del test del sudor y en la selección del Grupo Control respectivamente.

Al Dr Antoni Bayés de Luna, que amablemente ha aceptado ser ponente de esta Tesis.

Una mención especial al Dr. Jesús Sauret Valet, Jefe Clínico del Servicio de Respiratorio y Alergia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, porque me infundió entusiasmo por la Neumología siendo yo estudiante y contribuyó de manera decisiva en mi elección por ser neumólogo.

El presente trabajo ha sido publicado y presentado de forma parcial en:

- New England 1986; 314:924-6. Impaired lung function in patients with IgA deficiency and low levels of IgG2 or IgG3 (Letter).

- Annual Meeting of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Mallorca 1987. Comunicación oral: Lung Function in patients with selective serum low levels of IgG₂ subclass.

- II Symposium Sobre Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Curso SEPAR De Neumología. Societat Catalana De Pneumologia. Badalona 1990. Comunicación oral: Inmunodeficiencia humoral primaria en pacientes con EPOC.

- Symposium Pneumologico Internacional Vall d'Hebron Sobre Inmunodeficiencias Primarias y Alteraciones De Los Mecanismos De Defensa En Neumologia. UAB. Societat Catalana de Pneumología. SEPAR. Barcelona 1990. Ponencia: Experiencia en el Hospital General Vall d'Hebron.

- XVI Simposium De Neumologia Sobre Actualización Neumológica. Curso SEPAR. Burgos 1990. Ponencia: Patología pulmonar e inmunodeficiencia primaria.

ABREVIACIONES UTILIZADAS

Ac	=	Anticuerpo
AcMo	=	Antucuerpos monoclonos
Ag	=	Antígeno
BNCO	=	Bronquitis crónica obstructiva
CH	=	Dominio constante de las cadenas pesadas de las Igs
CL	=	Dominio constante de las cadenas ligeras de las Igs
DE	=	Desviación estandar
ELISA	=	Enzimoimmunoanálisis
EPOC	=	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Fab	=	Fragmento de inmunoglobulina de unión al antígeno
Fc	=	Fragmento cristalino de la inmunoglobulina
FEV1	=	Volumen espiratorio máximo en el primer segundo
FEV1%	=	Relación FEV1%/FVC (%)
FVC	=	Capacidad vital forzada
IDR	=	Inmunodifusión radial
Ig/s	=	Inmunoglobulina/s
IRR	=	Infecciones respiratorias recurrentes
ICV	=	Inmunodeficiencia común variable
k	=	Cadenas kappa
l	=	Cadenas lambda
ns	=	no significativo
RIA	=	Radioimmunoanálisis
SIDA	=	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIGG	=	Subclases de la IgG

VH = Dominio variable de las cadenas pesadas de las Igs

VL = Dominio variable de las cadenas ligeras de las Igs

INDICE DE MATERIAS

	Pags.
<u>CAPITULO 1. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS</u>	15
1.1. MOTIVACIONES	16
1.2. OBJETIVOS	19
<u>CAPITULO 2. INTRODUCCION</u>	21
2.1. HISTORIA	22
2.2. INMUNOGLOBULINAS	30
2.2.1. ESTRUCTURA Y FUNCION DE LA IgG	30
2.2.1.1. Cadenas ligeras	31
2.2.1.2. Cadenas pesadas	34
2.2.1.3. Dominios de las cadenas ligeras y pesadas	37
2.2.1.4. Zona de "Cambio" y de "Bisagra"	42
2.2.1.5. Fragmentos Fab y Fc	44
2.2.2. HETEROGENEIDAD DE LAS INMUNOGLOBULINAS	46
2.2.3. BASES GENETICAS DE LA ESTRUCTURA DE LAS INMUNOGLOBULINAS	48
2.2.4. ONTOGENIA DE LAS CELS. B Y DE LAS INMUNOGLOBULINAS	51
2.3. SUBCLASES DE LA IgG	54
2.3.1. ESTRUCTURA DE LAS SUBCLASES DE LA IgG	54
2.3.2. FUNCION EFECTORA DE LAS SUBCLASES	54
2.3.2.1. Metabolismo y Catabolismo	56
2.3.2.2. Traspaso barrera placentaria	58
2.3.2.3. Unión a la Proteina A	59
2.3.2.4. Activación del complemento	59
2.3.2.5. Receptores celulares del Fragmento Fc	61
2.3.2.6. Distribución de anticuerpos espe- cíficos entre las subclases	62
2.3.3. METODOS DE DETERMINACION DE LAS SUBCLASES .	65

2.3.4.	NIVELES SERICOS DE LAS SUBCLASES DE LA IgG.	67
2.3.4.1.	Niveles séricos en el niño	67
2.3.4.2.	Niveles séricos en el adulto	75
2.3.4.3.	Factores que modifican los niveles séricos	79
2.3.5.	PAPEL DE LAS SUBCLASES EN LA DEFENSA INMUNOLOGICA	80
2.3.5.1.	En las infecciones bacterianas	80
2.3.5.2.	En las infecciones víricas	83
2.3.5.3.	En la infestación por parásitos	84
2.4.	INMUNOGLOBULINAS Y SUBCLASES DE LA IgG EN EL PULMON	86
2.4.1.	ORIGEN DE LAS INMUNOGLOBULINAS EN LAS SECRECIONES PULMONARES	87
2.4.2.	NIVELES DE IgG Y DE SUBCLASES EN EL PULMON.	89
2.4.2.1.	Situaciones que se acompañan de ele- vación de niveles séricos de IgG ...	92
2.4.3.	FUNCIONES DE LAS SUBCLASES DE LA IgG EN EL PULMON	95
2.5.	DEFICITS DE SUBCLASES DE LA IgG	97
2.5.1.	SUBCLASES DE LA IgG EN LAS INMUNODEFICIEN- CIAS PRIMARIAS	99
2.5.1.1.	Inmunodeficiencia común variable ...	99
2.5.1.2.	Déficit de IgA	101
2.5.1.3.	Ataxia-Telangiectasia	102
2.5.1.4.	Déficit de IgE	103
2.5.2.	SUBCLASES DE LA IgG Y SINDROME DE LA INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)	107
2.5.3.	DEFICIT DE SUBCLASES COMO CAUSA DE ENFERME- DAD PULMONAR	108
2.5.3.1.	Déficit de subclases e infecciones respiratorias	108
2.5.3.2.	Déficit de subclases y limitación al flujo aéreo	112
2.5.3.3.	Déficit de subclases y bronquiecta- sias	114

2.5.4. DEFICITS DE SUBCLASES DE LA IgG EN ADULTOS.	117
<u>CAPITULO 3. MATERIAL Y METODOS</u>	123
3.1. POBLACION DE ESTUDIO	123
3.1.1. GRUPO CONTROL (POBLACION SANA)	123
3.1.1.1. Procedencia	123
3.1.1.2. Estudios realizados	123
3.1.1.3. Criterios de exclusión	124
3.1.2. GRUPOS DE ESTUDIO	126
3.1.2.1. Procedencia	126
3.1.2.2. Criterios de selección	129
3.1.2.3. Criterios de exclusión	134
3.2. DETERMINACION DE LOS VALORES SERICOS DE REFERENCIA DE LAS SIGG EN LA POBACION ADULTA SANA	136
3.2.1. MUESTRAS	136
3.2.2. ANTISUEROS	136
3.2.2.1. Subclases de la IgG	136
3.2.3. ESTANDAR PARA LAS SUBCLASES DE LA IgG	137
3.2.4. ESPECIFICIDAD DE LOS AcMo	138
3.2.5. CUANTIFICACION DE LAS SUBCLASES DE IgG	
- METODO DE ELISA	138
3.2.5.1. Fundamento del método	140
3.2.5.2. Estandarización de la técnica	140
3.2.5.3. Cálculo de la precisión intra e interensayo	144
3.2.5.4. Estudio de la correlación entre la IgG total y las subclases	145
3.3. NIVELES SERICOS DE REFERENCIA EN LA POBLACION DE MENOR DE 16 AÑOS DE EDAD	146
3.4. CUANTIFICACION DE LAS INMUNOGLOBULINAS: IgG, IgA, IgM e IgE	147

3.5. ESTUDIO DE LA FUNCION PULMONAR	148
3.5.1. PARAMETROS ESTUDIADOS	148
3.5.2. PRUEBAS DE BRONCOPROVOCACION	149
3.5.3. PATRONES DE FUNCION RESPIRATORIA	150
3.6. METODOLOGIA ESTADISTICA	151
3.6.1. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS	151
3.6.2. CALCULO DE LOS VALORES DE REFERENCIA DE LAS SUBCLASES DE LA IgG EN LA POBLACION SANA ..	151
3.6.3. VALORACION ESTADISTICA DE LAS VARIABLES CUALITATIVAS	152
3.6.4. VALORACION ESTADISTICA DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS	152
3.7. BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA	153
<u>CAPITULO 4. RESULTADOS</u>	154
4.1. POBLACION DE ESTUDIO	155
4.1.1. GRUPO CONTROL (POBLACION SANA)	155
4.1.2. GRUPOS DE ESTUDIO	155
4.1.2.1. Déficits primarios de inmunoglobu- linas	156
4.1.2.2. Bronquiectasias	156
4.1.2.3. Neumonía	157
4.1.2.4. BNCO	157
4.1.2.5. Infecciones respiratorias recurren- tes	158
4.1.2.6. Asma bronquial	158
4.2. ESTANDARIZACION DE LA METODOLOGIA	159
4.2.1. CURVA ESTANDAR DE CADA SUBCLASE	159
4.2.2. PRECISION INTRA E INTERENSAYO	159

4.3.	NIVELES DE REFERENCIA DE LAS SUBCLASES EN LA POBLACION ADULTA SANA	163
4.4.	DEFICITS DE SUBCLASES DE LA IgG	165
4.4.1.	DEFICIT SELECTIVO DE IgG2	169
4.4.2.	DEFICIT SELECTIVO DE IgG3	175
4.4.3.	DEFICIT SELECTIVO DE IgG4	180
4.4.4.	DEFICIT COMBINADO DE SIGG	184
4.5.	SIGG EN LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS DE PREDOMINIO HUMORAL	192
4.5.1.	SIGG EN EL DEFICIT DE IgA	192
4.5.2.	SIGg EN EL DEFICIT DE IgE	199
4.6.	SIGG EN LA PATOLOGIA RESPIRATORIA	202
4.6.1.	BRONQUIECTASIAS DE ORIGEN DESCONOCIDO	202
4.6.2.	NEUMONIA DE REPETICION	209
4.6.3.	NEUMONIA UNICA	219
4.6.4.	ASMA CRONICA	222
4.6.5.	ASMA RONQUIAL SIMPLE	231
4.6.6.	BNCO	233
4.6.7.	INFECCIONES RESPIRATORIAS RECURRENTES	236
<u>CAPITULO 5. DISCUSION</u>		240
5.1.	NIVELES DE REFERENCIA	241
5.2.	DEFICITS DE SUBCLASES DE LA IgG	246
5.2.1.	DEFICIT SELECTIVO DE IgG2	253
5.2.2.	DEFICIT SELECTIVO DE IgG3	258
5.2.3.	DEFICIT SELECTIVO DE IgG4	262

5.2.4. DEFICIT COMBINADO DE SUBCLASES	267
5.3. DEFICIT DE SUBCLASES EN LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS DE PREDOMINIO HUMORAL	272
5.3.1. DEFICIT DE IgA	272
5.3.2. AUSENCIA DE IgE	275
5.4. DEFICIT DE SUUBCLASES COMO CAUSA DE ENFERMEDAD PULMONAR	279
5.4.1. BRONQUIECTASIAS	279
5.4.2. NEUMONIAS DE REPETICION	282
5.4.3. ASMA CRONICA	284
5.4.4. BNCO	289
5.4.5. INFECCIONES RESPIRATORIAS RECURRENTES	291
5.5. COMENTARIO FINAL	294
<u>CAPITULO 6. CONCLUSIONES</u>	298
<u>CAPITULO 7. BIBLIOGRAFIA</u>	302

CAPITULO 1. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

1.1. MOTIVACIONES

El déficit de las subclases de la IgG es una patología cuyo estudio ha puesto de manifiesto que puede ser causa de infecciones repetidas con una incidencia predominante sobre el aparato respiratorio. La primera observación que relaciona los déficits de las subclases de la IgG y su traducción clínica en infecciones de repetición la realizó Terry en 1968¹. Desde entonces, el interés por el estudio de los déficits de las subclases de la IgG ha ido en aumento si bien hasta 1984, fecha en que se inicia esta Tesis, tan solo se habían publicado 31 trabajos en la literatura internacional², la mayoría de los cuales hacen referencia a la edad pediátrica, en diciembre de 1990 se superaron las 140 publicaciones. Diagnosticar a un paciente de déficit de subclases de la IgG puede tener una gran trascendencia clínica, ya que en muchos casos estos pacientes podrían ser tributarios de tratamiento substitutivo con gammaglobulina humana, con lo que sería posible evitar la patología a que dan lugar.

Nuestro interés por el tema no surge de manera espontánea, si no que es la continuación de la línea de investigación que sobre déficits inmunitarios y enfermedad

pulmonar inició el Dr F. Morell en el Servei de Pneumologia del Hospital^{3,4,5,6,7,8}. Esta línea de investigación clínica surgió como consecuencia de la sensación de frustración que se siente cuando se asisten a pacientes que presentan infecciones recurrentes del tracto respiratorio, neumonías de repetición, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc. que resultan difíciles de controlar, cuyas patogénias no se explican por las causas habituales (tabaquismo, ambiente laboral, malformaciones congénitas del árbol respiratorio...) y a los que solo podemos ofrecer una terapéutica sintomática, la mayoría de las veces con escaso éxito. Por otra parte, nos interesa el estudio de las inmunodeficiencias primarias de predominio humoral, que hasta hace poco tiempo en nuestro País se centraba casi con exclusividad en la edad pediátrica⁹; por lo que eran muy pocos los casos diagnosticados y tratados en la edad adulta. Prueba de ello, es que la primera serie publicada en la literatura nacional sobre pacientes adultos afectados de hipogammaglobulinemia primaria en los que se estudia la repercusión sobre el aparato respiratorio y se describe el tratamiento substitutivo con gammaglobulinas de manera indefinida¹⁰, no se realiza hasta 1988.

Todas estas razones junto a la escasa referencia en la literatura sobre los déficits de las subclases de la IgG en relación a estudios clínicos amplios en la edad adulta y su

repercusión sobre el aparato respiratorio, fueron las razones que determinaron la elección del "estudio de los déficits de las subclases de la IgG en la edad adulta" como tema de Tesis doctoral. Como ya se ha mencionado, durante el periodo de realización de esta Tesis han sido publicados, en la literatura internacional, nuevos trabajos sobre los déficits de subclases de la IgG referidos a la edad adulta, entre los que se hallan los dos únicos trabajos surgidos en nuestro País, uno de los cuales muestra resultados parciales de la presente tesis^{11,12}.

1.2. OBJETIVOS

1.- Determinar los niveles séricos de referencia de las subclases de la IgG en la población adulta sana.

2.- Establecer la prevalencia de los déficits de subclases de la IgG en pacientes con: a) bronquiectasias de etiología desconocida; b) neumonías de repetición no justificadas por la presencia de una patología subyacente conocida; c) bronquitis crónica obstructiva cuya etiología y/o evolución, no puede ser explicada por el hábito tabáquico, antecedente laboral u otra causa conocida; e) asma crónica de difícil control, d) procesos infecciosos recurrentes del árbol respiratorio (bronquitis, sinusitis) y otitis de etiología no aclarada. Así como, el estudio de las características clínicas diferenciales entre los pacientes con y sin déficits de SIgG asociado, en cada uno de los grupos estudiados.

3.- Establecer la prevalencia y las características clínicas de los déficits de subclases de la IgG en pacientes con: déficit de IgA; déficit de IgE; y con inmunodeficiencia común variable.

4.- Establecer las características clínicas de los

pacientes con déficit de subclases de la IgG.

5.- Establecer las indicaciones del estudio de las subclases de la IgG.

CAPITULO 2. INTRODUCCION

2.1. HISTORIA

A comienzos de la década de 1930 solo se conocía la existencia de una γ -globulina; sin embargo, como consecuencia de los estudios llevados a cabo por Kabat¹³, Tiselius¹⁴ y Pederson¹⁵ se descubrió que ésta, podía ser dividida en dos fracciones de 7S y 19S. Con posterioridad y durante la década de 1950, se demostró la existencia de tres clases de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) gracias a la utilización de nuevas técnicas inmunológicas como la electroforesis, desarrollada por Tiselius¹⁴; la ultracentrifugación, descrita por Tiselius, Pederson y Svedberg¹⁵; la doble difusión en agar, utilizada en 1953 por Ouchterlony¹⁶; la inmunolectroforesis, desarrollada en 1958 por Grabar y Williams¹⁷; así como a la utilización de proteínas de mieloma, que poseen una estructura similar a la Ig normal¹⁸ pero que a diferencia de ésta, representa el producto de una única clona celular.

El descubrimiento de las subclases de la IgG fue el resultado final de los estudios paralelos realizados por los diferentes grupos de trabajo y aunque operaron de modo independiente fueron conocedores de los avances que cada uno de ellos iba consiguiendo. El primer investigador que descubrió la existencia de alotipos en la IgG fue Oudin¹⁹ en 1956,



gracias al empleo de antisueros policlonales. Durante el mismo año, Korngold y Lipari²⁰ utilizaron conejos previamente inmunizados con IgG normal y demostraron, mediante técnicas de doble difusión en agar, la presencia de diferencias antigénicas en las proteínas de mieloma.

En 1959, Edelman²¹ observó que la estructura molecular de la IgG estaba constituida por cadenas pesadas (H) y cadenas ligeras (L) y que éstas últimas, eran las mismas que había allado en la proteína de Bence Jones²².

Korngold et al²³, fueron los primeros investigadores que sugirieron la existencia de subclases de IgG cuando detectaron, en suero, a tres moléculas diferentes pertenecientes a la misma clase de inmunoglobulina; sin embargo, un estudio retrospectivo de sus investigaciones, hace pensar que lo que realmente detectaron fue a una de las subclases de la IgG y sendas moléculas de IgG con cadenas kappa y lambda respectivamente.

Dray y Young²⁴, confirmaron las observaciones de Oudin¹⁹, sobre la existencia de alotipos de la IgG en los conejos y quisieron demostrar que también se hallaban en el hombre. Para ello y ante la imposibilidad de llevar a cabo estudios de inmunización con inmunoglobulinas en los humanos, se sirvieron de primates (Monos Rhesus) en sus investigaciones, al ser una de las especies de animales que están más próximas al hombre; de este modo, se convirtieron

en los primeros investigadores que utilizaron a los primates para obtener antisueros. Con los antisueros obtenidos, no demostraron que existiesen diferencias antigénicas entre los individuos; sin embargo, mediante técnicas de inmunoelectroforesis detectaron la presencia de tres moléculas diferentes de IgG^{25, 26}.

En 1962 y 1963, Fahey y Solomon²⁷, Mannik y Kundel²⁸, y Migita y Putnam²⁹, ampliaron las investigaciones de Edelman²¹ sobre las cadenas H y L de las IgG y demostraron, utilizando inmunoglobulinas normales y proteínas de mieloma, que existían dos tipos diferentes de cadenas ligeras a las que denominó Tipo I y II y a las que más tarde se las llamaron kappa y lambda respectivamente.

Harboe et al³⁰ en 1962, ampliaron las investigaciones básicas realizadas por Grubb³¹ y cuando utilizaron proteínas procedentes de pacientes con mieloma, observaron la existencia de dos marcadores genéticos para las cadenas pesadas (Gm); lo que les permitió distinguir a dos alotipos de la IgG que caracterizaron como Gm a+ b- y Gm a- b+ respectivamente. Estas diferencias pusieron de manifiesto la heterogeneidad genética de la IgG para un individuo determinado. Por otro lado, Allen, Kunkel y Kabat³², al estudiar la estructura y la función de las inmunoglobulinas, también hallaron diferencias en las características de los Gm. Paralelamente a estos estudios, Hess y Butler³³ observaron

que los monos inmunizados con IgG normal y con IgG de proteínas de mieloma eran capaces de sintetizar anticuerpos con características específicas para la Gm; confirmando de esta manera, la existencia de diferencias genéticas entre las moléculas de IgG.

Benacerraf et al³⁴. en 1963, observaron, mediante inmunolectroforesis, dos moléculas en la IgG con movilidades electroforéticas distintas: una rápida y otra lenta respectivamente; así como que cada una de estas moléculas mostraban distinta afinidad de fijación al complemento y de sensibilización cutánea.

Con los conocimientos adquiridos hasta ese momento y con el descubrimiento de la enfermedad de las cadenas pesadas^{35,36}, las investigaciones que se sucedieron permitieron identificar a las cuatro subclases de la IgG.

En un primer momento, se utilizaron a las cadenas pesadas Crawford (CR) (IgG1) y a las cadenas pesadas Zucker (ZU) (IgG3) para obtener antisuero de conejo, lo que permitió evidenciar la diferenciación entre la CR (IgG1) y la ZU (IgG3) que también se demostraron en la IgG normal. Estos resultados fueron discutidos en el Congreso FASEB de 1964 y publicados el mismo año³⁷ y a partir de entonces, las proteínas de mieloma se tipificaron como correspondientes a IgG1 ó a IgG3. Sin embargo, durante las mismas fechas, otras

investigaciones, cuyos resultados nunca llegaron a publicarse, utilizaron antisueros diferentes a los anteriores y no pudieron tipificar a las proteínas de IgG como pertenecientes a las subclases de IgG1 ni de IgG3; con posterioridad y de forma retrospectiva, se comprobó que lo que realmente reconocieron los antisueros fueron moléculas de IgG2 y de IgG4 respectivamente².

Takatsuki y Osserman³⁸ analizaron, tal como previamente había sido definido³⁷, 5 proteínas de mieloma obtenidas por ellos junto con una de las conseguidas por Franklin³⁵ y observaron que los antisueros a estas proteínas detectaron la presencia de dos tipos de IgG (IgG1 e IgG3). Con posterioridad, analizaron otras 20 proteínas de mieloma y pudieron tipificar a 18 de ellas como pertenecientes a la subclase IgG1 y a las dos restantes como IgG3. Sorprendentemente, no hallaron ninguna que se correspondiese con una IgG2, hecho que tampoco se verificó en estudios retrospectivos.

Terry y Fahey^{39, 40} en 1964, en base a los trabajos de Dray²⁵ y Benacerraf³⁴ estudiaron las subclases de la IgG. Para ello, inmunizaron monos y conejos con γ -globulina y con proteínas de mieloma. El antisuero así obtenido les permitió identificar, por inmunolectroforesis, a tres tipos diferentes de IgG en suero normal que correspondieron con los tres tipos descritos inicialmente por Dray²⁵. Además, estos

mismos investigadores fueron los primeros que detectaron un déficit de subclases de la IgG cuando al estudiar sueros de pacientes afectados de hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, observaron una disminución o ausencia en la línea de inmunoprecipitación de una o de varias de las subclases de la IgG.

Grey y Kunkel^{41, 42} en 1964, utilizaron antisueros anti-inmunoglobulinas frente a proteínas de mieloma y observaron diferencias antigénicas no relacionadas con el tipo de cadena ligera (kappa/lambda). De esta manera, fueron obteniendo antisueros específicos frente a proteínas de mieloma hasta que se identificaron a las cuatro subclases de la IgG que conocemos en la actualidad y que poco tiempo después también fueron identificadas por Terry y Fahey⁴³.

A partir del reconocimiento de las cuatro subclases de la IgG, el objetivo de las investigaciones que se sucedieron, obedecieron a los intereses específicos de cada uno de los distintos grupos de trabajo. En una primera etapa, dominaron los estudios inmunoquímicos y las líneas de trabajo se dirigieron hacia el estudio de la estructura de las subclases de la IgG y de sus diferencias antigénicas, incluyendo entre otros: estudios de sensibilidad a diferentes enzimas, número de enlaces disulfuro intercatenarios, contenido de carbohidratos, peso molecular de

las cadenas polipeptídicas, movilidad inmunoeléctroforética, y estudio de la secuencia de aminoácidos^{44, 45, 46}. Otros investigadores determinaron las concentraciones séricas de cada una de las subclases de la IgG en el suero de individuos normales y en pacientes afectados de diversas patologías^{47, 48}. A su vez, investigadores con conocimientos pediátricos y/o genéticos, observaron un déficit de SIgG en algunos de sus pacientes fallecidos y al valorar sus características clínicas, pudieron constatar que muchos de ellos padecieron infecciones recurrentes. A partir de entonces, se inició el estudio de las subclases en pacientes afectados de otras enfermedades inmunológicas.

Grupos de trabajo con interés en las propiedades biológicas de las subclases de la IgG, dirigieron sus investigaciones hacia el conocimiento de la composición de los anticuerpos, de las inmunoglobulinas de superficie celular y de las inmunoglobulinas en los depósitos inmunes. Otros autores se centraron en el estudio de la IgG4 que era la subclase con una menor concentración en los individuos normales y que mostraba mayores diferencias antigénicas con respecto a las otras subclases de la IgG. Por contra, en determinadas condiciones patológicas como las reacciones alérgicas, se observaron grandes incrementos en la concentración de IgG4, lo que llevó a especular con la posibilidad de que se tratase de una reagina diferente a la IgE que pudiera estar implicada en la liberación de la his-

tamina.

Hasta 1986 habían sido publicados alrededor de 664 trabajos sobre las subclases de IgG², mientras que exclusivamente en 1988 las publicaciones superaron al conjunto de los años precedentes. Este interés, sin duda va a reportar importantes avances en la clínica, la etiopatogenia y el tratamiento de enfermedades como las inmunodeficiencias e incluso en otras patologías relacionadas como las enfermedades del tejido conectivo, enfermedades neoplásicas, etc. A todo ello están contribuyendo de manera importante los avances tecnológicos como la utilización de AcMo y el desarrollo de la biología molecular.

2.2. LAS INMUNOGLOBULINAS

2.2.1. ESTRUCTURA Y FUNCION DE LA IgG

Mediante ultracentrifugación, en el suero se pueden detectar tres grupos de anticuerpos: a) proteínas de peso molecular aproximado de 150.000 y coeficiente de sedimentación de 7S; b) proteínas de peso molecular aproximado de 300.000 y coeficiente de sedimentación de 9-11S; y c) proteínas de peso molecular aproximado de 900.000 y coeficiente de sedimentación de 19S. Las proteínas con coeficiente de sedimentación de 7S constituyen el grupo más numeroso y en su mayoría corresponden a inmunoglobulinas de tipo IgG, la cual representa casi el 70% del total de las inmunoglobulinas séricas.

El tratamiento de los anticuerpos 7S con papaína da lugar a la formación de tres fragmentos: dos de estos fragmentos son iguales entre sí, tienen capacidad para unirse al antígeno y se denominan fragmentos Fab (en un principio se les conoció como fragmentos I y II respectivamente); al tercer fragmento se le denomina fragmento Fc (inicialmente se le denominó fragmento III), porque puede ser cristalizado, es capaz de adherirse a la pared de determinadas células.

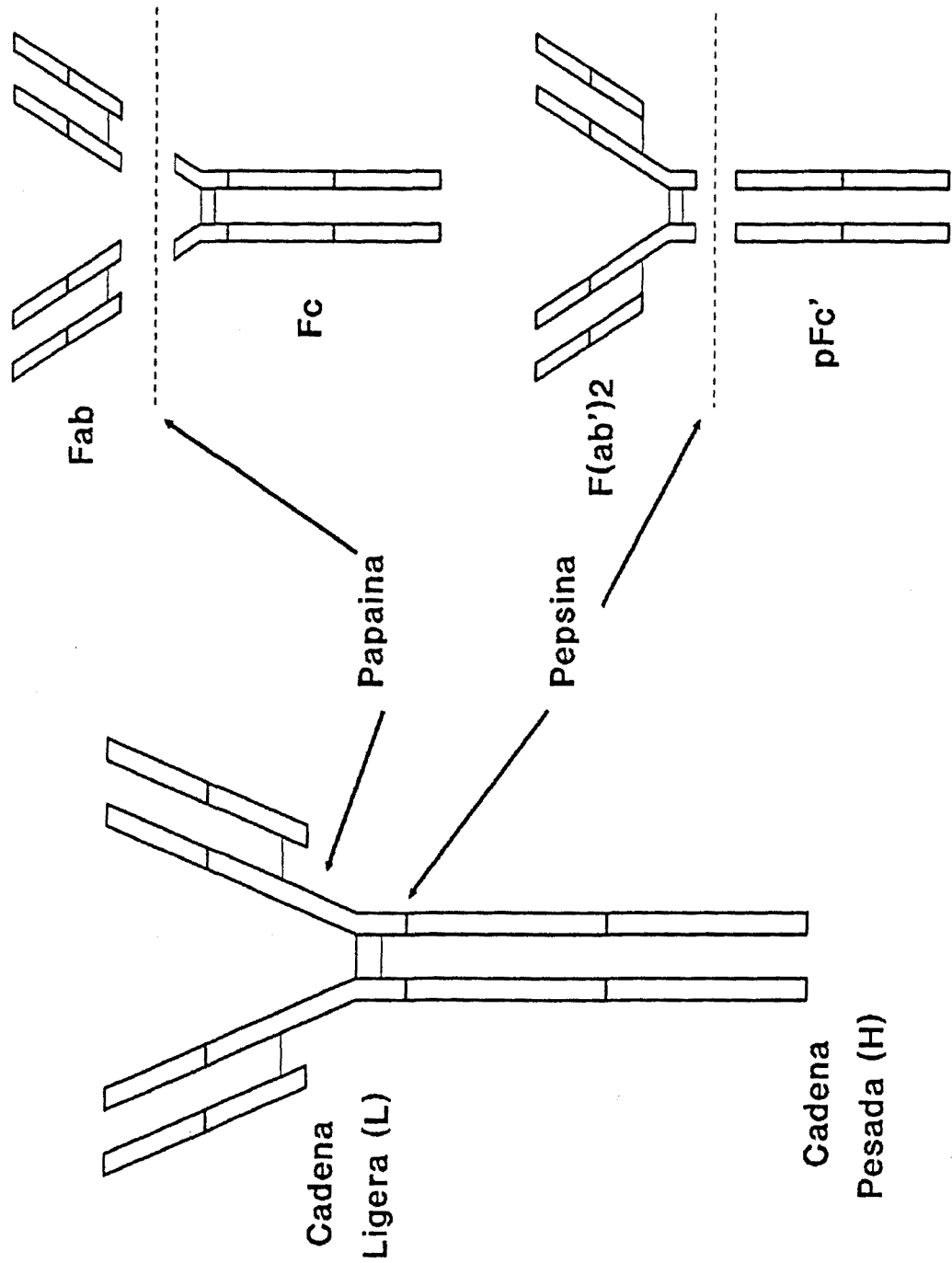
Los estudios realizados por Porter⁴⁹ y Edelman⁵⁰, que les valieron el Premio Nobel de Medicina en 1972, pusieron de manifiesto que las cadenas constitutivas de las inmunoglobulinas podían ser separadas por reducción de los enlaces intercatenarios, lo que permitió a Porter postular la existencia de una estructura de cuatro cadenas polipeptídicas para la IgG. (Figura 2.1)

De esta manera, se pudo establecer que la IgG está formada por cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas y dos ligeras unidas por enlaces covalentes disulfuro. Las cadenas pesadas (H) de la IgG humana, formada por 450 aminoácidos y con un peso molecular de 50.000, son aproximadamente el doble de tamaño que las cadenas ligeras (L), formada por 220 aminoácidos y con un peso molecular de 23.000. Las cadenas pesadas están unidas a las cadenas ligeras por un único enlace de disulfuro, mientras que las pesadas se hallan unidas entre sí por enlaces disulfuro cuyo número varía según las diferentes subclases de IgG. Esta estructura general para la IgG fue confirmada posteriormente a través de estudios con microscopía electrónica.

2.2.1.1. Cadenas Ligeras:

Como en todas las especies de animales vertebrados,

Figura 2.1. Estructura tetracatenaria de la IgG



existen dos únicos tipos de cadenas ligeras: las cadenas kappa (k) y las cadenas lambda (l) cuyo predominio puede variar según las especies. En el hombre, una población normal de IgG posee aproximadamente un 60-65% de cadenas ligeras de tipo kappa y un 30-35% de cadenas ligeras tipo lambda.

Los dos tipos de cadenas se pueden distinguir por su estructura química (secuencia de aminoácidos) y por su diferente comportamiento antigénico; de tal manera, que si un antisuero anti-IgG se une a una inmunoglobulina con un tipo de cadena ligera, no lo podrá hacer también con la otra. Ello se debe a que cuando se forman las moléculas de inmunoglobulinas, cualquiera de los dos tipos de cadenas ligeras se puede combinar con cualquiera de las clases de cadenas pesadas a condición de que las cadenas ligeras, de una misma molécula de inmunoglobulina, sean iguales entre sí y no de diferente tipo; ya que no se conocen moléculas híbridas de cadenas ligeras k y lambda.

Cuando se estudia la estructura de las cadenas ligeras del mismo tipo, se observan dos regiones bien diferenciadas y de un tamaño parecido.

Una de las mitades la forma la parte carboxi-terminal de la cadena (C-terminal), está constituida por aproximadamente 107 aminoácidos y es constante para un mismo tipo de

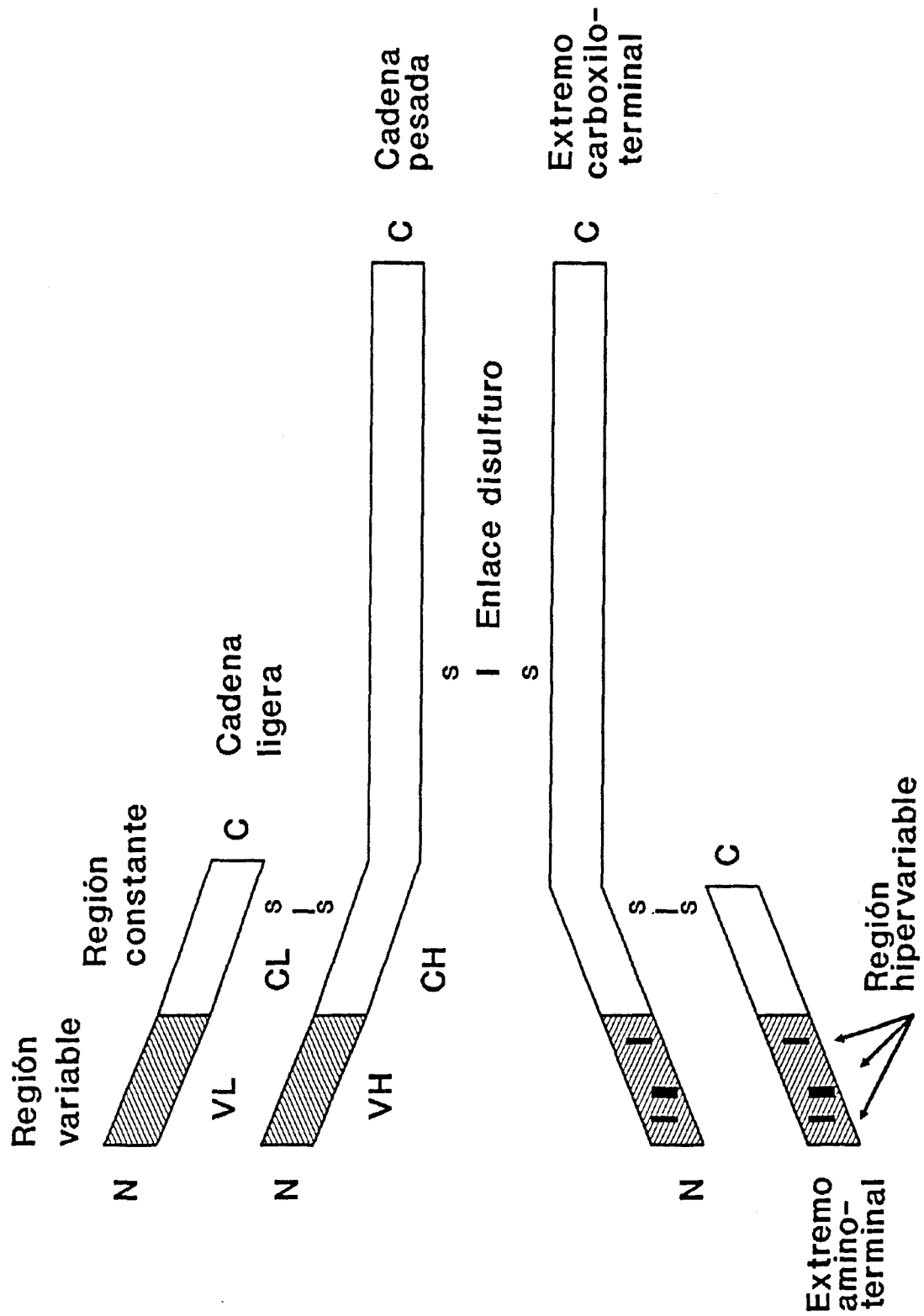
cadena kappa o lambda, pero muy diferentes entre ellas. A esta región se le denomina "dominio cons-tante de la cadena ligera" (C_L : constant light chain).

La otra mitad de la cadena ligera, formada por la mitad animo-terminal (N-terminal), está constituida por 107 aminoácidos de los que de 75 a 77, son aminoácidos sustituibles ($\approx 70\%$ de variabilidad). A esta mitad se le denomina "dominio variable de la cadena ligera" (V_L : variable light chain) (Figura 2.2).

2.2.1.2. Cadenas Pesadas:

En las cadenas pesadas, la variación en la serie de aminoácidos que las forman es muy semejante a la de las cadenas ligeras. El extremo N-terminal, que comprende aproximadamente los primeros 110 aminoácidos, representan la zona variable y se denomina "dominio variable de las cadenas pesadas" (V_H) y el resto de los aminoácidos de la cadena, dan lugar a regiones o "dominios" más o menos constantes cuyo conjunto forman el "dominio constante de las cadenas pesadas" (C_H) (Figura 2.2). Los "dominios" variables de las cadenas pesadas V_H se encuentran en todas las variedades de cadenas peptídicas y por tanto, no son específicas de una determinada clase.

Fig 2.2. Estructura básica de la IgG



En cada especie animal, las inmunoglobulinas pueden subdividirse en clases y subclases en base a diferencias específicas en la estructura de sus cadenas pesadas.

En el hombre pueden distinguirse cinco clases estructurales o isotipos diferentes de cadenas pesadas: γ , μ , α , δ y ϵ que caracterizan a las diferentes clases de inmunoglobulinas existentes (IgG, IgM, IgA, IgE e IgD respectivamente). Dentro de una misma clase de inmunoglobulina, las cadenas pesadas presentan variaciones antigénicas que permiten su diferenciación en "subclases" y que en el caso de la IgG son la γ_1 , la γ_2 , la γ_3 , y la γ_4 a las que en la actualidad se conocen como IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 respectivamente. Los isotipos están presentes en todos los individuos de una misma especie.

Las cadenas pesadas de las subclases de IgG tienen un aparte común a todas ellas que es las que les confiere la capacidad de unirse a un antisuero anti-IgG específico. Sin embargo, cada una de ellas contiene una o más estructuras adicionales que son características de su propia subclase y traducen diferencias en la actividad biológica. Estas diferencias se deben a: la secuencia primaria de los aminoácidos; la posición de los enlaces disulfuros entre cadenas ligeras y pesadas; y el número de enlaces disulfuro intercatenarios entre las cadenas pesadas, que se agrupan en

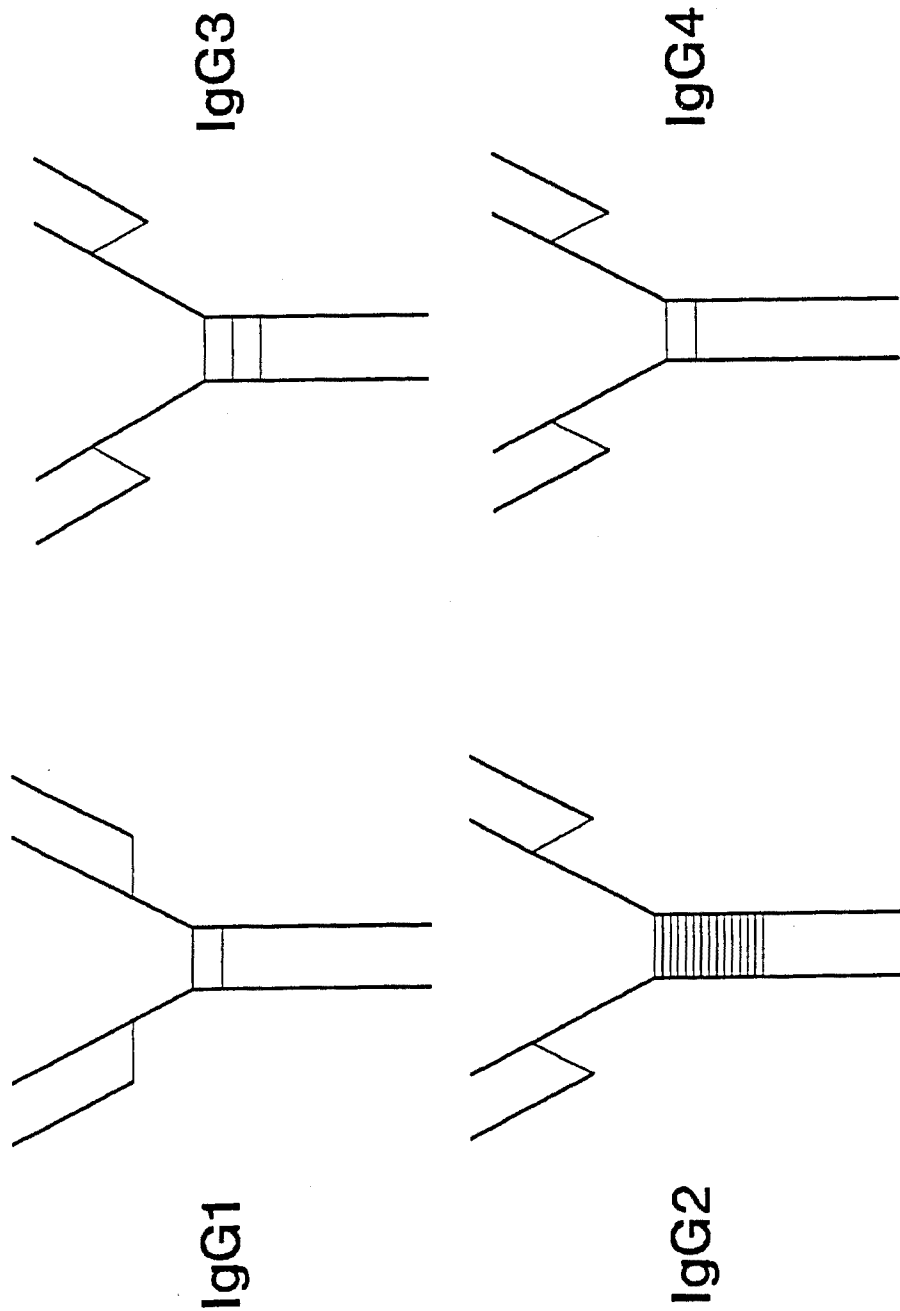
la región llamada de "charnela" o "bisagra" de la molécula y en donde abunda el aminoácido prolina, que es el que determina la flexibilidad en esta región (Figura 2.3).

La zona constante de la cadena pesada presenta enlaces disulfuro "intercatenarios" que dan origen a tres regiones o "dominios" que contienen de 100 a 110 aminoácidos cada uno de ellos. La IgG (al igual que la IgA e IgD) presenta tres "dominios" en la región constante de la cadena pesada (la IgM e IgE, presentan cuatro "dominios") cuya denominación viene dada por la clase de cadena pesada a la que pertenecen (γ , μ , α , δ ó ϵ) y por su posición relativa en relación a la cadena de aminoácidos desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal. Así, para la IgG los dominios se denominarán como $C\gamma_1$, $C\gamma_2$, y $C\gamma_3$ (figura 2.4). Cada "dominio" constante, en cada variedad de cadena pesada, posee una secuencia de aminoácidos característica; sin embargo, existe un grado importante de homología entre un "dominio" y otro dentro de una misma cadena peptídica, pero esta homología es aún mayor entre los "dominios" de cadenas peptídicas diferentes que ocupan una misma posición.

2.2.1.3. "Dominios" de las Cadenas Ligeras y Pesadas

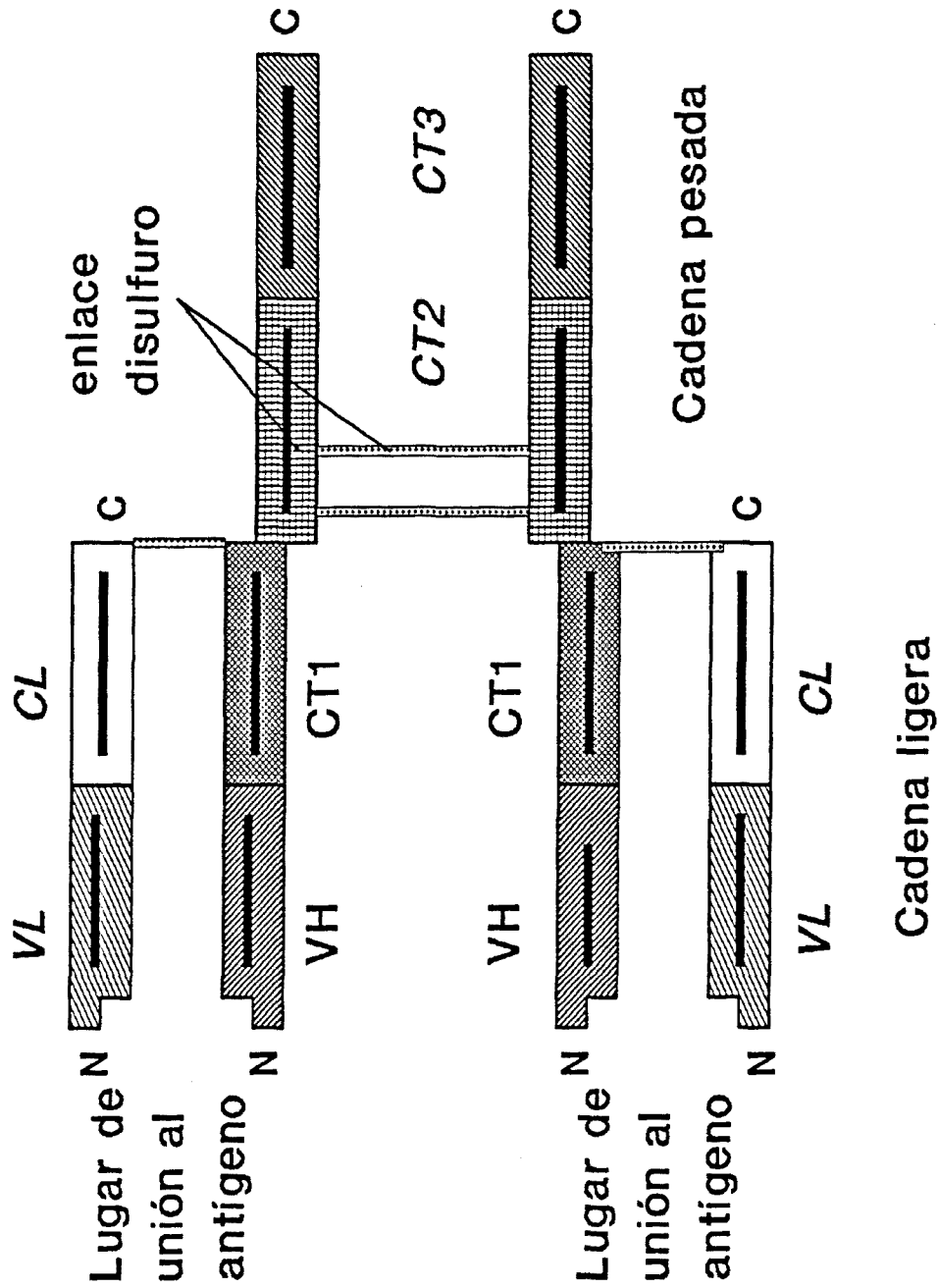
Las cadenas polipeptídicas de las inmunoglobulinas

Fig 2.3. Estructura de las subclases de la IgG



Enlaces intercatenarios

Figura 2.4. Estructura básica de la IgG. Dominios



poseen enlaces disulfuro intracatenarios que dan origen a la formación de asas o bucles, constituidos cada uno por 100-110 aminoácidos, que se denominan "dominios". La molécula de la IgG está constituida por doce "dominios": dos "dominios" por cada una de las cadenas ligeras (el V_L y el C_L) y cuatro "dominios" por cada una de las cadenas pesadas (el V_H, el C_{H1}, el C_{H2} y el C_{H3}) (Figura 2.4).

Los "dominios" están separados entre sí por cadenas peptídicas de 60 a 70 aminoácidos cada una excepto las que se hallan entre los dominios C_{H2} y C_{H3}, que son mayores y constituyen la zona denominada "bisagra" o "charnela". Los "dominios" tienen una configuración tridimensional similar y dan origen a zonas activas que controlan las diferentes funciones de las moléculas de inmunoglobulinas.

En la región de los "dominios" variables (V_L y V_H) radica la capacidad de unión específica con el antígeno. Ello es posible gracias a que existen unas zonas, tres para las cadenas ligeras y cuatro para las cadenas pesadas, localizadas en la extremidad N-terminal de la región variable que se denominan regiones "hipervariables" o CDR_s (complementary determining regions) en las que la variabilidad en la secuencia de los aminoácidos es muy elevada (Figura 2.2).

Entre las regiones hipervariables existen unos segmentos determinados genéticamente que se conocen como segmentos FR_n (framework regions); estos segmentos muestran poca variabilidad y determinan la subdivisión en subgrupos de la región variable. En la actualidad se conocen cuatro subgrupos para los segmentos V_H y V_{KAPPA} y seis, para los segmentos V_{LAMBDA}.

En base a las características del lugar de unión con el antígeno se reconoce el "idiotipo". Cada idiotipo es único y específico de cada molécula de inmunoglobulina y revela diferencias individuales en la constitución del lugar de combinación con el antígeno.

Los dominios ubicados en la región constante de las inmunoglobulinas son efectores de funciones, algunas de las cuales solo se expresan después de la interacción antígeno-anticuerpo; por tanto, es en estos dominios donde se determinan las propiedades biológicas que permitirán la eliminación del antígeno. Entre estas funciones se deben destacar algunas como: la unión al fragmento C4 del complemento, que se realiza en el dominio C_H1; el control del catabolismo y la fijación de complemento, que se realizan en el dominio C_H2; la unión con receptores celulares que se lleva a cabo en los dominios C_H2 y C_H3; y la interacción con los macrófagos, los linfocitos T y B y las células NK, que

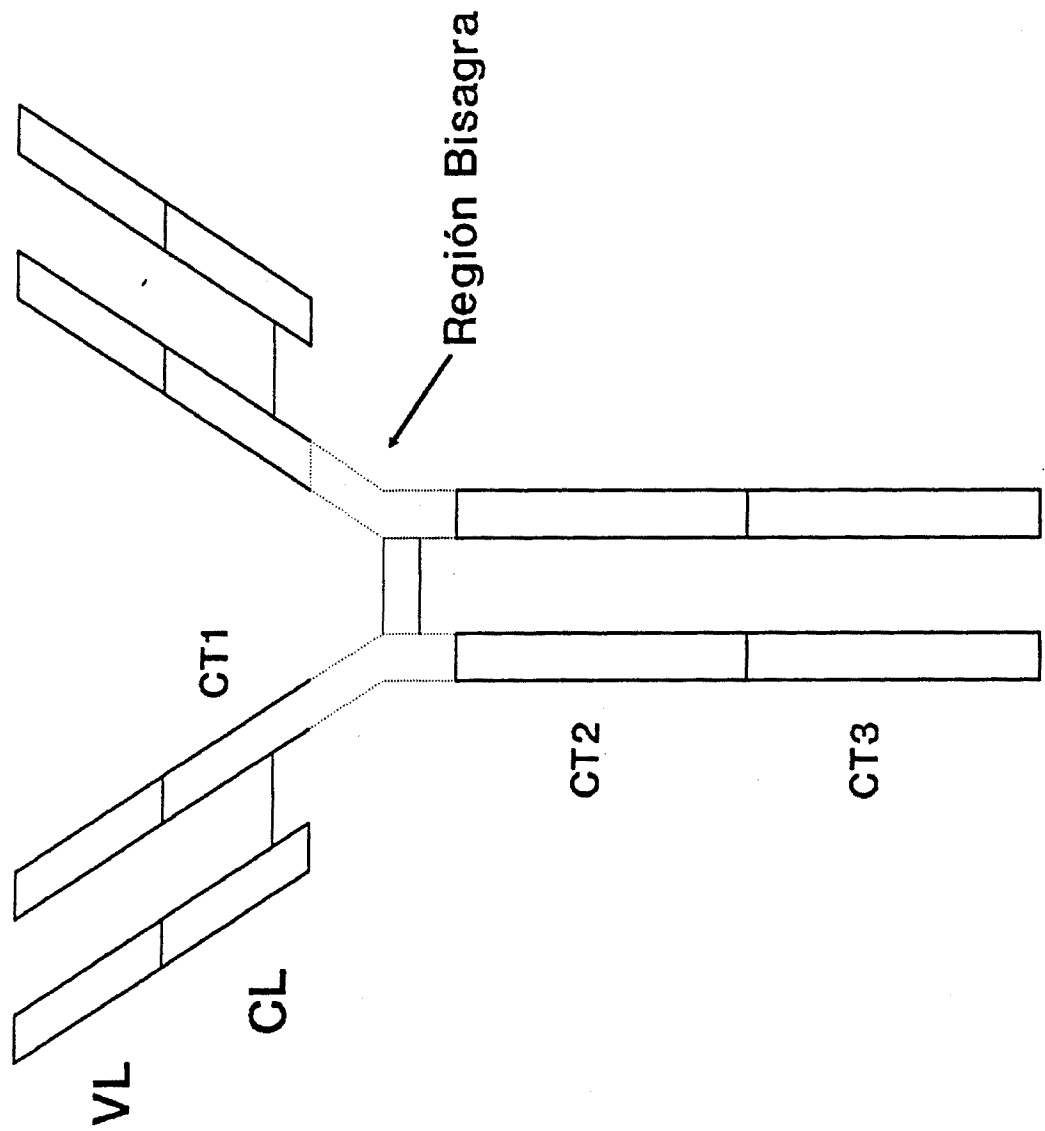
se realizan en el dominio C_H3.

2.2.1.4. Zona de "Cambio" y de "Bisagra"

Existen otras dos zonas en la molécula de las inmunoglobulinas con gran importancia desde el punto de vista funcional: la zona "switch" o "región del cambio", que es la zona de la molécula que une la región variable con la región constante y regula la colaboración entre ambas regiones para unirse al antígeno; y la región "hinge" o "bisagra", que no muestra homología con ninguna otra parte de la cadena pesada.

La región "bisagra" o "charnela" se halla situada en la cadena pesada entre los "dominios" C_H1 y C_H2 y está formada por 15 aminoácidos y un número de 2 a 5 enlaces disulfuro intercatenarios según la subclase de la IgG. Esta región es importante por ser rica en aminoácidos de prolina, los cuales determinan el grado de flexibilidad necesaria para que las moléculas de las inmunoglobulinas puedan desarrollar sus funciones (Figura 2.5).

Figura 2.5. Región Bisagra o Charnela



2.2.1.5. Fragmentos Fab y Fc

Mediante la acción de enzimas proteolíticas como la papaina, que actúa rompiendo los enlaces disulfuro entre cadenas a nivel de la zona N-terminal de la región bisagra, se ha demostrado que la molécula de la IgG está constituida por tres unidades estructurales; de las que dos de ellas son idénticas y las tres poseen un volumen similar de 50 x 40 x 70 Å (fig 2.1). Las dos partes iguales poseen una movilidad electroforética lenta, contienen el lugar de unión al antígeno y se denominan fragmentos Fab (fragment antigen binding); el tercer fragmento, muestra un desplazamiento electroforético lento y se le denomina fragmento cristalino ó Fc (fragment crystalline) porque cristaliza al ser dializado en agua.

Cada uno de los fragmentos Fab está constituido por una cadena ligera entera y aproximadamente la mitad de la cadena pesada, unidas entre sí por un enlace disulfuro. Estos fragmentos contienen las "regiones variables: V_L y V_C" de las moléculas de inmunoglobulinas, lo que les confiere la característica de especificidad al permitir su unión con un determinado antígeno.

El fragmento Fc (Figura 2.1.) está formado por los dominios de las cadenas pesadas C_H2 y C_H3. Su función no es

la de contribuir a la especificidad antigénica, si no la de dirigir la actividad biológica de la molécula del anticuerpo tales como: el transporte a través de la placenta; la fijación y activación del complemento; y la de favorecer su unión con otras moléculas, como los receptores de membrana de los macrófagos, con el fin de permitir la eliminación del antígeno.

Cada uno de los fragmentos Fab se halla unido al fragmento Fc por la "región bisagra" que con su flexibilidad permite a las unidades Fab cambiar su orientación en relación al fragmento Fc y de esta manera, modificar la distancia entre los lugares de combinación con el antígeno; con lo que se facilita la unión bivalente de los anticuerpos con los determinantes antigénicos. Otra de las zonas flexibles de la molécula de la inmunoglobulina es la "switch", que se halla en el punto de transcisión de la región variable a la constante. Estas dos zonas flexibles permiten a los fragmentos Fab modificar sus formas y su orientación espacial.

La molécula de la inmunoglobulina también se puede fraccionar por acción de otra enzima proteolítica, la pepsina; ésta, inicia su acción a nivel del extremo carboxilo de la bisagra (C-terminal) y la continúa hacia el enlace disulfuro entre cadenas, dando lugar a un único fragmento $F(ab')_2$ y a un fragmento pFc' que es antigenicamente

deficiente con respecto al fragmento Fc (Fig 2.1).

2.2.2. HETEROGENEIDAD DE LAS INMUNOGLOBULINAS

A la heterogeneidad de las inmunoglobulinas debida a los isotipos (determinantes antigénicos que caracterizan a cada clase y subclase de cadena pesada y a cada tipo y subtipo de cadena ligera) y a los idiotipos (determinantes antigénicos de las zonas hipervariables de la región variable que diferencian un dominio V, de otro) se debe añadir la debida a los alotipos.

Los alotipos caracterizan una secuencia de aminoácidos que se localizan en las regiones constantes de las cadenas peptídicas ligeras y pesadas. Tienen un carácter autosómico dominante, lo que significa que se expresan en individuos heterocigóticos, son independientes del sexo y se heredan siguiendo las leyes de Mendel⁵¹. A diferencia de los isotipos, no se encuentran en todos los individuos de la misma especie y por tanto se pueden considerar verdaderos marcadores genéticos. Estas particularidades antigénicas permiten que la determinación de estos marcadores genéticos se utilicen en estudios antropológicos, en la determinación de la paternidad, en la investigación de la respuesta inmune y en la asociación con enfermedades.

Los marcadores genéticos para las cadenas ligeras de tipo kappa (Km) son codificados por un único gen del cromosoma 2⁵², de los que en la actualidad solo se conocen tres tipos (Km 1, Km 2 y Km 3) cuyas diferencias se limitan a simples cambios de aminoácidos en las posiciones 153 y 191⁵³. Los marcadores genéticos para las cadenas ligeras de tipo lambda se localizan en el cromosoma 22.⁵⁴

Los genes de los marcadores genéticos de las cadenas pesadas se localizan en el cromosoma 14⁵⁵ y en la actualidad se han detectado alotipos de cadenas pesadas en las inmunoglobulinas: IgG1, IgG2, IgG3, IgA2 e IgE. En un principio, a los alotipos de las cadenas pesadas se les denominó Gm (genetic ó gamma marker), pero dado que son específicos de una clase o subclase de inmunoglobulina su designación actual incluye la clase o subclase a la que pertenecen, por lo que se les conocen como: Gm1, Gm2, Gm3, Am2 e Em respectivamente. Hasta la fecha, se conocen 25 variantes de locus genéticos Gm⁵⁶; éstos, controlan una secuencia estructural del fragmento Fc que caracterizan a una subclase de la IgG y que se localiza, en la mayoría de los casos, en los dominios C_H2 ó C_H3 y más raramente en el dominio C_H1. Sin embargo, también se han detectado marcadores genéticos Gm que se hallan simultáneamente en más de una de las subclases de la IgG como isoantígenos y por tanto, no pueden ser utilizados

como marcadores genéticos; a éstos, se les conoce como isoalotipos ó "no marcadores" y representan secuencias de aminoácidos comunes a genes de diferentes subclases de la IgG.

2.2.3. BASES GENÉTICAS DE LA ESTRUCTURA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Las regiones variables (V) y las regiones constantes (C) de las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas se codifican de manera independiente en diferentes fragmentos del ADN. La codificación se lleva a cabo a través de tres familias de genes no relacionadas entre sí de tal manera que dos familias de genes V, que se hallan en los cromosomas 2 y 22, codifican respectivamente a las cadenas ligeras kappa y lambda (V_{kappa} , C_{kappa} , V_{lambda} y C_{lambda}) y la tercera (genes C), que se halla en el cromosoma 14, codifica a las cadenas pesadas (V_{H} y C_{H}). El orden en el cromosoma 14 de los genes que codifican la región constante de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas es de C_{μ} para la IgM, C_{δ} para la IgD, $C_{\gamma 3}$ para la IgG3, $C_{\gamma 1}$ para la IgG1, $C_{\alpha 1}$ para la IgA1, $C_{\gamma 2}$ para la IgG2, $C_{\gamma 4}$ para la IgG4, C_{ϵ} para la IgE, y $C_{\alpha 2}$ para la IgA2. Esta secuencia es importante ya que alteraciones estructurales en el cromosoma 2, en la mayoría de los casos deleciones, pueden dar lugar a

déficits combinados de dos o más clases o subclases de las inmunoglobulinas⁵⁷.

La región variable de las cadenas pesadas (V_H) se codifica a través de la unión de tres segmentos diferentes del ADN denominados V_H , D y J_H . El segmento V_H , de los que se conocen más de 50 genes diferentes, codifica la primera y segunda región hipervariable; el segmento D (diversidad), de los que se conocen más de 20 genes diferentes, codifica la tercera zona hipervariable; y el segmento J_H (unión), de los que se conocen más 6 genes diferentes, codifica la zona de unión entre la región variable y la región constante de la molécula de la inmunoglobulina⁵⁵.

Para las cadenas ligeras kappa y lambda, se han identificado dos segmentos de ADN llamados V_L y J_L ; el segmento V_L codifica la primera y la segunda región hipervariable y junto con el segmento J_L codifican la tercera región hipervariable.

Durante el proceso de síntesis de las inmunoglobulinas, en las células B se producen los siguientes fenómenos: a) exclusión alélica, que da lugar a que todos los anticuerpos producidos por una misma célula B posean idéntica especificidad; y b) exclusión isotópica de la cadena ligera, que da lugar a que solo un tipo de cadena ligera (kappa ó lambda) se combine con una cadena pesada para formar una

molécula completa de inmunoglobulina.

Durante la ontogenia de las células B y como respuesta a un determinante antigénico, se observa en primer lugar la producción de cadenas pesadas μ en su citoplasma. Ello, da lugar a que en la superficie de los linfocitos B se expresen inmunoglobulinas de tipo IgM monómera con la especificidad antigénica determinada en sus regiones variables.

El fenómeno de cambio ó "switch" es aquel por el que una célula B es capaz, después de una respuesta primaria de tipo IgM, de producir anticuerpos de diferentes clases y subclases de inmunoglobulinas (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA ó IgE). Este fenómeno se realiza gracias a la existencia en cada gen C (excepto en C δ) de una región S (denominada de cambio ó switch), que permite cambiar la producción de la clase o subclase de la cadena pesada por recombinación entre la región S μ y cualquiera de las otras regiones S (S γ 1, S γ 2, S γ 3, S γ 4, S α A, S ϵ E). La importancia de este cambio reside en que la especificidad antigénica se mantiene mientras que la región constante de la cadena pesada (C H), que aporta diferentes funciones efectoras, puede ser reemplazada^{5a}. Ello, hace posible que una molécula de IgG en el suero y una molécula de IgA en las mucosas, tengan la misma especificidad antigénica proporcionando más flexibilidad y diversidad al sistema inmunológico.

2.2.4. ONTOGENIA DE LAS CELULAS B Y DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Las inmunoglobulinas son el producto de un grupo especializado de linfocitos (Linfocitos B) cuya maduración es timoindependiente. Estos linfocitos o células B tienen su origen junto a las células T, en la célula pluripotencial que hace las veces de precursor de otras células hematopoyéticas. En la ontogénesis de las células B pueden distinguirse dos fases: a) una primera fase denominada de expansión clonal que está determinada genéticamente y que va a permitir que un pequeño número de células pluripotenciales sean capaces de generar millones de clonas de células pre-B con una única especificidad antigénica y que compartirán con su célula B precursora, entre otros receptores de superficie, a los determinantes antigénicos de histocompatibilidad HLA-DR; b) la segunda fase es antígeno dependiente y se inicia cuando los linfocitos B son capaces de unirse al antígeno y activarse con la colaboración de los linfocitos T, dando lugar por unaparte a la producción de células memoria y por otra, a las células plasmáticas maduras capaces de producir anticuerpos específicos.

Las distintas fases de maduración de las células B se caracteriza por una serie de modificaciones fenotípicas que comportan la adquisición o la pérdida de marcadores de superficie y que interaccionando con diferentes factores am-

bientales le permitirán desarrollar su compleja respuesta. Inicialmente, las células Pre-B presentan subunidades de IgM monomérica en su citoplasma y se denominan células pre-B con expresión de superficie IgM negativa (sIgM⁻). La posterior evolución de la célula pre-B comporta la capacidad de manifestar en la superficie al receptor IgM (sIgM⁺). Los linfocitos B maduros, además de conservar los marcadores de superficie para la IgM, se caracterizan por: a) la adquisición sucesiva de los receptores del tercer componente del complemento, los determinantes antigénicos HLA-DR, los receptores mitógenos, los receptores para los factores de crecimiento y los de diferenciación producidos por los linfocitos T (interleukinas); y b) por la presencia en primer lugar de las IgD de superficie (sIgD⁺) seguidas sucesivamente de las IgG, IgA e IgE (sIgG1⁺, sIgG2⁺, sIgG3⁺, sIgG4⁺, sIgA⁺, sIgE⁺). La última etapa en la diferenciación de la célula B es su transformación en célula plasmática, la cual está marcada por la pérdida gradual de los determinantes antigénicos HLA-DR junto con la orden de síntesis del tipo de inmunoglobulina específica que dará lugar a la producción de cientos de moléculas de inmunoglobulinas específicas⁵⁹.

La capacidad del recién nacido para producir anticuerpos difiere de la del adulto tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo; lo cual, es debido a que en

el niño existe un desarrollo ontogénico incompleto de los linfocitos B y una menor estimulación antigénica que en el adulto. Es por ello que los patrones de respuesta en la producción de las diferentes clases de inmuglobulinas viene determinada por la adquisición gradual de los niveles séricos de inmunoglobulinas: que para la IgM es al año, para la IgG entre 5 y 7 años, y para la IgA entre los 7 y 14 años.

2.3. SUBCLASES DE LA IgG

2.3.1. ESTRUCTURA DE LAS SUBCLASES DE IgG

Las diferencias entre las distintas subclases de la IgG son definidas por los genes C_H que codifican a los dominios $C\gamma_1$, a la región bisagra, a los dominios $C\gamma_2$ y a los dominios $C\gamma_3$. La comparación de la estructura primaria de los dominios y de la región bisagra de las cuatro subclases de la IgG⁶⁰, pone en evidencia una gran similitud en la secuencia de los aminoácidos cuya identidad llega en ocasiones a ser superior al 95%. Las mayores diferencias se hallan en la región bisagra y están en función de: el número de aminoácidos que la componen (IgG1, 15; IgG2, 12; IgG3, 62; e IgG4, 12); la secuencia exacta de los aminoácidos; y el número de puentes disulfuro entre las cadenas pesadas (Tabla 2.1).

2.3.2. FUNCION EFECTORA DE LAS SUBCLASES DE LA IgG

La molécula de la IgG es multifuncional: la región Fab determina la especificidad de la unión con el antígeno, y la

Tabla 2.1.- Diferencias fisico-químicas de las subclases de la IgG

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Peso molecula	146,000	146,000	170,000	146,000
Nº aminoácidos en la región bisagra	15	12	62	12
Puentes intercatenarios	2	4	11	2
Especificidad de subclase	CH1,CH2	CH1,CH2	CH1-CH3	CH1-CH3
Punto isoeléctrico	8.6±0.4	7.4±0.6	8.3±0.7	7.2±0.8
Marcadores genéticos	G1m(a,x,f,z)	G2m(n)	G3m(b0,b1,b3,b4,b5,c3,c5,g1,g5,s,t,u,v)	
Digestión por papaina	suceptible	resistente	suceptible	suceptible
Digestión por pepsina	suceptible	resistente	suceptible	resistente
digestión por plasmina	suceptible	resistente	suceptible	suceptible
Digestión por tripsina	suceptible	resistente	suceptible	suceptible

región Fc determina las funciones efectoras. Además de la región variable, existen dominios en las cadenas pesadas, en general pertenecientes al fragmento Fc, que son responsables de dichas funciones, algunas de las cuales se pueden ejercer directamente, mientras que otras precisan de la unión previa antígeno-anticuerpo (Tabla 2.2).

Entre las funciones que son inherentes al fragmento Fc sin la participación del fragmento Fab se hallan el ritmo catabólico de las subclases de la IgG, la capacidad de traspasar la barrera placentaria y la unión a la proteína A del Staphylococcus aureus. Entre las funciones no inherentes al fragmento Fc y que precisan de la unión previa antígeno-anticuerpo destacan la activación del complemento y la interacción con los monocitos, los linfocitos, las células killer, etc. El mecanismo por el cual se produce este hecho está en controversia; sin embargo, parece que la unión antígeno-anticuerpo da lugar, cuando ocurre sobre una membrana celular, a la formación de un retículo estable que induce a una redistribución de los receptores de su superficie obligándola a cumplir una función determinada.

2.3.2.1. Metabolismo y Catabolismo

Tabla 2.2.- Propiedades Biológicas de las Subclases de la IgG

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG
Niveles séricos (adultos)				
media (mg/mL)	7.1±1.7	3.0±0.54	0.65±0.31	0.6±0.39
proporción %	58-71	19-31	4-8	0.7-6
Distribución de subclases en linfocitos B circulantes (%)	40	48	8	1
Cels plasmáticas IgG en médula ósea, sangre, bazo y adenoides (%)	64	26	8	1
Valencia funcional	2	2	2	1
Unión al complemento	++	+	+++	-
Unión a receptores Fc				
FcRI	+++	+	+++	+
FcRII	++	+	++	+
FcRIII	++	+	++	+
Unión a la Proteína A	++	++	(-)	++
Unión a proteína G	++	++	++	++
Atravesar placenta	++	+	++	++
Vida media (días)	12-21	12-21	7-8	11-21

(

El catabolismo de la IgG varía según su concentración sérica; de tal manera que si los niveles de IgG están elevados su vida media disminuye al aumentar el catabolismo diario. En condiciones normales, la cantidad de IgG intravascular que se cataboliza en un día varía según la subclase, siendo del 17% para la IgG3 y del 7-9% para cada una de las subclases restantes; lo que permite determinar que la vida media de la IgG1, de la IgG2 y de la IgG4 sean de 21-23 días, mientras que la de la IgG3 sea solo de 7 días⁴⁷. Este conocimiento es importante cuando se utilizan gamaglobulinas con fines profilácticos o terapéuticos, ya que marca los intervalos de tiempo en que se deben de administrar.

2.3.2.2. Traspaso de la Barrera Placentaria

Otra de las funciones inherentes al fragmento Fc es la de permitir el paso de las IgG a través de la placenta y poder de esta manera conferir inmunidad humoral al feto. Se realiza gracias a la existencia en las células sincitiotrofoblásticas de receptores capaces de reconocer una estructura de Fc que es común a todas las subclases de IgG; lo que explica que en el cordón umbilical del feto se puedan detectar niveles de cada una de las subclases de IgG

iguales o superiores a los niveles séricos de la madre⁶¹.

2.3.2.3. Unión a la Proteína A

Han sido descrito dos tipos de proteínas bacterianas (Proteína A y Proteína G) capaces de unirse a la porción Fc de la IgG humana, aunque ello no interfiere con la capacidad del anticuerpo para unirse a su antígeno.

La unión a la proteína A del Staphylococcus aureus tiene lugar entre los dominios Cy2 y Cy3 de las subclases IgG1, IgG2 e IgG4, mientras que las subclases IgG3 solo tienen esta capacidad cuando poseen marcadores alotípicos G3m(s), que son característicos de la población Mongol⁶² y están ausentes en la población Caucásiana.

La proteína G, proteína de la pared celular del grupo G Streptococci, se une a todas las subclases de la IgG gracias a la presencia en la proteína G de diferentes lugares de unión tanto para los fragmentos Fab como Fc de la IgG.

2.3.2.4. Activación del Complemento

La activación de la vía clásica del complemento se realiza por la interacción del componente C1 del complemento con el dominio C γ 2 de la IgG, aunque no existe unanimidad en relación a la localización exacta en donde tiene lugar la unión⁶³. La conformación estructural de las moléculas de IgG es un impedimento para que la unión IgG-complemento se lleve a cabo; sin embargo, en las subclases de la IgG esta unión se realiza gracias a la flexibilidad del fragmento Fc de las IgG y a la flexibilidad de los brazos del subcomponente C1q del complemento⁶⁴, pero va a ser más dificultosa la unión con C1 al tener éste, una menor flexibilidad de sus estructuras moleculares⁶⁵.

Las subclases de la IgG presentan importantes diferencias de comportamiento en relación al complemento que se deben a la afinidad que cada una de las subclases tienen por unirse al C1 a través del C1q y por tanto de activar el complemento. La afinidad difiere de una a otra subclase, de tal manera que la IgG3 > IgG1 > IgG2 > IgG4; la IgG3 y la IgG1 activan de manera eficaz al complemento, mientras que la IgG2 es menos eficaz que las anteriores y la IgG4 no se une al C1q y por tanto no es capaz de activarlo. Estas diferencias parecen estar en relación con la conformación tridimensional de las moléculas de subclases de la IgG⁶⁶; así, el fragmento Fc de la IgG4 no sería capaz de activar el complemento al obstruir los brazos del fragmento Fab la

unión del dominio C γ 2 con el componente C1 del complemento, mientras que en las subclases IgG1 e IgG3, los brazos del fragmento Fab estarían más separados del fragmento Fc y por tanto también del dominio C γ 2 que sí se uniría al C1.

2.3.2.5. Receptores Celulares del Fragmento Fc

Después de que un antígeno es atrapado por un anticuerpo, el inmunocomplejo resultante es atrapado por receptores en la superficie de los leucocitos (FCR) capaces de reconocer la porción Fc de la molécula de IgG. La interacción entre la molécula de IgG y los receptores FcRs son de gran importancia para que se lleven a cabo funciones como: la fagocitosis, la eliminación de inmunocomplejos, la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, la liberación de mediadores de la inflamación, y la producción de superóxido⁶⁷. Hasta la fecha, se han descrito tres tipos diferentes de receptores FcR: FCRI, FCRII y FCRIII⁶⁸. Los receptores FCRI se encuentran únicamente en los monocitos y los macrófagos y su afinidad por la IgG monomérica es de IgG1 = IgG3 > IgG4 > IgG2⁶³. Los receptores FCRII se hallan presentes en los monocitos, los macrófagos, los granulocitos, los linfocitos B y las plaquetas; la especificidad de la FCRII se ha investigado en las plaquetas, demostrándose que todas las subclases de IgG

Tabla 2.3. Receptores celulares Fc de las subclases IgG

Fc receptor		Especificidad de Subclase			
Macrófagos	FcRI	IgG1,	IgG3>	IgG4	
Monocitos	afinidad elevada				
Monocitos					
Neutrófilos	FcRII	IgG1,	IgG3>	IgG2,	IgG4
Eosinófilos	afinidad baja				
Plaquetas					
Cels B					
Neutrófilos	FcRIII	IgG1	IgG3		
Eosinófilos	afinidad baja				
Macrófagos					
NK, K					
Cels T		IgG1:	IgG2:	IgG3:	IgG4
Sincitiotrofoblastos		IgG1,	IgG2,	IgG3,	IgG4
Cels Kupffer		IgG1,	IgG2,	IgG3,	IgG4
Complemento C1		IgG3>	IgG1	>IgG2	

también se observó para los anticuerpos dirigidos contra la fosforilcolina, los antígenos polisacáridos de la pared celular de los neumococos tipo C, los lactobacilos, los nematodos y algunos hongos. Por contra, anticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos de tipo proteico, tales como el toxoide del tétanos y la mayoría de los antígenos virales, son fundamentalmente del tipo IgG1 e IgG3. Sin embargo, este patrón no siempre se cumple y algunas variaciones se han observado al respecto como que: los anticuerpos de tipo IgG1 son los dominantes en la infección por herpes zoster y los de tipo IgG3 en las infecciones por varicela⁷³; en las infecciones por citomegalovirus, herpes simples y varicella zoster los anticuerpos formados son en su mayoría del tipo IgG1, aunque en algunos casos se observan solo anticuerpos del tipo IgG3 e IgG4⁷⁴; anticuerpos dirigidos contra las proteínas de los alimentos pertenecen a varias subclases pero las de tipo IgG3 están ausentes; en niños, en donde puede existir una pobre respuesta de anticuerpos de tipo IgG2 e IgG4 contra antígenos polisacáridos, la respuesta de anticuerpos puede ser de tipo IgG1.

2.3.3. METODOS DE DETERMINACION DE LAS SUBCLASES

La importancia clínica de los niveles de las subclases de la IgG en el suero estriba en la existencia de una relación entre los niveles bajos de ciertas subclases y una mayor susceptibilidad a padecer infecciones, principalmente del tracto respiratorio, que pueden ser tributarias de tratamiento substitutivo con gammaglobulina humana. Sin embargo, en la actualidad no existen unos límites de normalidad ampliamente aceptados para las diferentes subclases, lo que hace difícil la interpretación de los resultados en estudios clínicos. Esta dificultad se deba a: 1) la utilización de métodos analíticos diferentes y al uso de anticuerpos mono o policlonales como antisueros antisubclases; 2) la dificultad para establecer los niveles séricos normales de las subclases debido a la heterogénea distribución, ya que la mayoría de los autores describen una distribución Normal solo para la IgG1; 3) la existencia de una amplia dispersión en los valores séricos de las subclases en grupos de población normal, lo que dificulta la aplicación de estudios estadísticos; y 4) las diferencias en el tiempo que tardan las distintas subclases para alcanzar los valores de la edad adulta.

Desde que se conoció la importancia clínica de los déficits selectivos de algunas de las subclases de la IgG,

se han utilizado diversos métodos para su cuantificación. El primer método utilizado fue la inmunodifusión radial (IDR)^{75,76,77}; sin embargo, la escasa rentabilidad, en especial para la valoración de la IgG4, hizo que se ensayaran otras técnicas. La electroinmunodifusión⁷⁸ fue otro de los métodos utilizados con poco éxito debido a la laboriosidad de la técnica y al hecho de que solo permite valoraciones semicuantitativas de las subclases. La nefelometría⁷⁹ fue una técnica ampliamente utilizada para la cuantificación de las subclases de IgG; sin embargo, presenta el inconveniente de que los antisueros disponibles difieren en su calidad nefelométrica lo que dificulta su reproductibilidad.

En la actualidad, los métodos más sensibles y reproducibles son el radioinmunoanálisis (RIA)^{80,81} y el enzimoimmunoanálisis (ELISA)⁸². El primero de ellos tiene el inconveniente de que se precisa el uso de isótopos radioactivos; es por ello, que en la actualidad, el método más empleado es el de ELISA cuya sensibilidad, en sus diferentes vertientes, es similar a la obtenida por la técnica de RIA. En general, los métodos analíticos como RIA y ELISA dan resultados similares, especialmente con el uso de anticuerpos monoclonales; a ello, se debe añadir que la técnica de ELISA tiene la ventaja adicional de utilizar reactivos no radioactivos y de poseer un periodo de caducidad largo.

2.3.4. NIVELES SERICOS DE LAS SUBCLASES DE IgG

2.3.4.1. Niveles en el Niño

Los niveles séricos de cada una de las subclases de inmunoglobulinas durante la infancia van a depender de la suma de tres factores: la síntesis, el catabolismo y el paso selectivo a través de la placenta. La importancia de cada uno de estos factores va a variar conforme el niño se desarrolla.

Duante el periodo fetal y en el recién nacido, la capacidad de síntesis de las subclases de IgG es mínima y solo representa el 1% de los niveles detectados en la sangre del cordón umbilical⁵³; por lo que en su mayoría, las subclases de la IgG son de origen materno al ser transferidas al feto a través de la placenta mediante un mecanismo de transporte activo⁶¹. Al final del embarazo, los niveles séricos de la IgG3 y de la IgG4 son muy similares, mientras que los niveles de la IgG1 son algo mayores en el recién nacido que en la madre y por contra, los niveles de la IgG2 son menores en el recién nacido como consecuencia de que la placenta actúa como barrera al transporte de la IgG2 a través de ella⁵⁴.

Un rasgo específico de cada una de las subclases de la IgG es su maduración diferencial. En los primeros seis meses de la vida extrauterina los niveles de las subclases descienden de forma abrupta para volver a elevarse de manera paulatina durante un tiempo variable, dependiente de la edad, hasta alcanzar los niveles del adulto⁸⁵. Tanto en el niño como en el adolescente, la síntesis de cada una de las subclases está regulada por mecanismos diferentes; de tal manera, que la edad de estabilización de los niveles de las subclases de la IgG no es la misma para todas. Mientras que la IgG1 y la IgG3 alcanzan niveles comparables con los del adulto a una edad temprana, entre los 3 y 4 años, los niveles de la IgG2 y de la IgG4 no llegan a alcanzar la meseta adulta hasta los 10-12 y 8 años respectivamente^{86, 87}. Otros estudios, realizados con anticuerpos monoclonales, establecen la edad de valor adulto para la IgG2 y la IgG4 en los 16 años⁸⁸. Junto a la edad, existen otros factores que influyen en los niveles séricos de las subclases como son los genéticos y la capacidad de respuesta biológica en periodos de mayor incidencia de infección; todo ello permite comprender que existan, en la población sana, amplias variaciones en los niveles séricos de las subclases de la IgG a una edad determinada.

Periodo prenatal

Como ya se ha comentado, la IgG en la circulación fetal es casi toda ella de origen materno y solo un 1% es debida a la propia síntesis fetal. El transporte de las subclases desde la madre al feto a través de la placenta es diferente para cada una de ellas y dependiente del estadio de gestación.

Los niveles de las subclases son muy bajos en los fetos de 13 a 16 semanas de gestación⁸⁹; sin embargo, sus concentraciones relativas reflejan la distribución que de cada una de ellas tiene en el adulto sano: IgG1>IgG2>IgG3>IgG4. A partir de la 20 semana y hasta la 30 semana de gestación^{90,91}, las concentraciones en el feto y en la madre son similares; mientras que al final de la gestación los niveles en el cordón umbilical de la IgG total y de las subclases de la IgG son ligeramente superiores a los de la madre, a excepción de la subclase IgG2^{61,92}.

El mecanismo de transporte de las subclases de la IgG a través de la placenta no es del todo bien conocido; sin embargo no cabe duda que el desarrollo normal de la placenta juega un papel importante. En la actualidad, se cree que la IgG se une a receptores de superficie de los sincitiotrofoblastos penetrando en ellos por pinocitosis y siendo a continuación expulsados hacia la circulación fetal⁹³. La unión entre las células de la membrana placen-

taria y las subclases de la IgG se realiza gracias a la existencia en éstas, de receptores para el fragmento Fc de las moléculas de la IgG⁹⁴. La afinidad de estos receptores por unirse a las diferentes subclases es distinta para cada una de ellas: IgG1=IgG3>IgG4>IgG2, lo que explica las diferencias existentes entre los niveles séricos de la madre y del recién nacido. Estas diferencias se deben a una menor eficacia en el transporte de la IgG2 materna al feto⁹⁵. En ciertas situaciones patológicas de la madre como la toxemia, la cardiomiopatía, la ruptura de membranas, etc, la transferencia de las subclases a través de la placenta puede variar como consecuencia de variaciones en el Ph de las células placentarias, el cual contribuye no solo de manera selectiva si no también en la eficacia del transporte^{85,93,96}.

La capacidad de las sIgG de unirse a los receptores de superficie de los linfocitos se inicia antes de la 13 semana de gestación. Entre las diferentes subclases, la IgG2 es la que predomina unida a las células B en el cordón umbilical, mientras que la IgG1 y la IgG3 se hallan en menor proporción y prácticamente no se detecta a la IgG4⁹⁷. En el feto, es posible que exista la suficiente diversidad de poblaciones de linfocitos B como para reconocer determinantes antigénicos a partir de la 24 semana de gestación⁹⁸; no obstante, la producción de inmunoglobulinas a partir de las

células B fetales o neonatales es restringida como consecuencia de la limitada exposición a antígenos y de la inmadurez funcional de las células T⁹⁹.

En los dos primeros años de vida

Los niveles séricos de la IgG total y de las subclases de la IgG descienden rápidamente después del nacimiento, alcanzando entre los 3 y 6 meses de vida los valores más bajos. A partir de los 6 meses de edad, se puede detectar un incremento como consecuencia del inicio de la síntesis propia de las subclases. El descenso de los niveles séricos después del nacimiento, se produce no solo por la incapacidad de síntesis en el recién nacido y por el catabolismo propio de las inmunoglobulinas, si no también por la expansión de fluidos en los compartimentos intravascular y extravascular durante los primeros meses de la vida.

Las primeras subclases que se sintetizan tras el nacimiento son la IgG1 y la IgG3, cuyas síntesis pueden ser detectadas a partir de la primera semana del nacimiento; mientras que es más tardía para la IgG2 y la IgG4⁸³. En ocasiones, existe una incapacidad transitoria en la síntesis de una o más subclases de la IgG, con lo que se prolonga el periodo de descenso fisiológico de los niveles séricos que

incluso pueden llegar a ser de varios años. En estas circunstancias, no es infrecuente que los niños padezcan infecciones graves de repetición y aunque la deficiencia suele autolimitarse y con ello también los procesos infecciosos, en ocasiones los niños que padecen infecciones de repetición, pueden beneficiarse del tratamiento substitutivo con gammaglobulinas mientras dure la deficiencia transitoria. No obstante, algunos autores prefieren prescribir el tratamiento substitutivo unicamente en las fases de infección aguda a fin de evitar un posible retraso en la maduración inmunológica secundario al tratamiento continuo con gammaglobulinas⁸⁵.

Los antígenos polisacáridos estimulan la producción de anticuerpos del tipo IgG2¹⁰⁰; sin embargo, hoy conocemos que también son estimulados anticuerpos de otros tipos¹⁰¹, de la misma manera que anticuerpos del tipo IgG2 pueden ser estimulados en el niño frente a antígenos proteicos como la difteria y el tétanos.

Recientemente, se ha postulado que la presencia de anticuerpos anti-idiotipo en el suero de la madre pueden influir en la respuesta inmune del neonato y por tanto también en los niveles séricos de las subclases de la IgG¹⁰².

Periodo pre-escolar y adolescencia

Los niveles séricos medios de las subclases de la IgG en la edad adulta se obtienen a diferentes edades según la subclase: la IgG1 los alcanza entre los 5-8 años; la IgG3, entre los 7-9 años; la IgG2, entre los 8-10 años; y la IgG4, entre los 9-11 años de edad. Sin embargo, hay que hacer notar que los niveles máximos alcanzados no se corresponden con los niveles séricos del adulto; ya que éstos, se obtienen durante el periodo final de la adolescencia.

La contribución que cada una de las subclases aporta a la IgG total varía según los diferentes estudios¹⁰³. Estas diferencias pueden ser explicadas por la utilización de diferentes métodos en la cuantificación de las subclases de la IgG y por diferencias en la población estudiada. En general, se acepta que el porcentaje medio de contribución de la IgG1 es del 60-71.5% (dos terceras partes del total); de la IgG2, el 19.4-31%; de la IgG3, el 5-8%; y de la IgG4, el 0.7-4.2% del total¹⁰⁴. En España solo ha sido publicado un trabajo donde se muestra el desarrollo temporal de los niveles de las subclases de la IgG en población infantil sana⁸⁶ (Tabla 2.4.).

Por otra parte, existe una importante influencia hereditaria sobre los niveles séricos de las subclases,

Tabla 2.4. Niveles sericos de subclases de IgG en población infantil sana⁸⁶ *

Grupo de edad	Nº	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
7-12 meses	13	375±115 (228-570)	135±101 (14-381)	38±38 (3-134)	16±15 (1-47)
13-18 meses	17	525±171 (246-884)	179±96 (52-392)	39±29 (13-137)	34±15 (4-50)
19-24 meses	13	533±193 (203-890)	180±89 (60-355)	29±21 (1-69)	20±28 (2-108)
3-4 años	17	603±198 (400-1119)	181±90 (70-366)	57±52 (3-171)	12±12 (2-44)
6-8 años	19	630±131 (413-992)	200±90 (77-376)	43±55 (11-263)	17±12 (4-51)
10-12 años	21	712±144 (380-940)	267±124 (102-501)	36±21 (6-102)	22±12 (3-50)
12-14 años	14	724±153 (467-1031)	250±109 (85-446)	45±40 (11-69)	15±14 (7-43)

* Niveles séricos (media ± DE) expresados en mg/dl. Entre paréntesis el Rango de normalidad.
Método analítico utilizado es el de ELISA con anticuerpos monoclonales

condicionada por la relación que existe entre los niveles de las subclases y ciertos marcadores genéticos^{105,106} y por la concurrencia de déficits de subclases en algunos de los miembros de la misma familia^{80,107}. Aunque el género no influye de manera significativa, algunas investigaciones han detectado que: a) los niveles de la IgG1 en las poblaciones de 7 a 38 meses de edad son significativamente superiores en mujeres con respecto a los varones¹⁰⁶; b) en la edad adulta los niveles de la IgG3¹⁰⁸ en mujeres es superior a la de los hombres; y c) los niveles de la IgG4 son superiores en los hombres tanto durante la adolescencia como en la edad adulta¹⁰⁹. Todo lo cual sugiere una posible influencia hormonal sobre los niveles de las subclases de IgG; no obstante, estudios en poblaciones amplias, especialmente en la edad adulta, son necesarios para confirmar estos hallazgos.

2.3.4.2. Niveles Sericos en el Adulto

El hecho de que en la actualidad se reconozca que alteraciones en las concentraciones séricas de las subclases de la IgG puedan dar origen a diversas patologías, hace que sea muy importante establecer cuales son los valores y los rangos normales de referencia para cada una de las sub-

clases. Para ello, es necesario tener conocimiento de la distribución y de la concentración de las subclases de la IgG en poblaciones sanas y de aquellos factores que puedan alterarlas. Aunque algunos estudios muestran características similares en la concentración sérica de las subclases de IgG, se pueden observar diferencias, en ocasiones importantes, relacionadas con variaciones biológicas entre las poblaciones estudiadas, pero también con diferencias derivadas del método analítico utilizado para su determinación. Es por ello que se debe de realizar un análisis crítico sobre la normalidad en la distribución de las subclases de la IgG en el suero de los individuos sanos.

Frecuencias de Distribucion

Aunque muchos articulos estudian el tipo de distribución de las subclases de la IgG en la población adulta sana, solo unos pocos utilizan un número suficiente de individuos de ambos sexos. Todos los estudios están de acuerdo en que la proporción relativa de cada una de las subclases es en orden decreciente de IgG1>IgG2>IgG3>IGg4; sin embargo, existen diferencias en relación al porcentaje que corresponde a cada una de las subclases de la IgG y que seguramente son debidas a diferencias en el método analítico utilizado.

Rangos de Normalidad

La comparación de los intervalos de normalidad no siempre es sencilla dado que en la mayoría de los estudios existen diferencias en cuanto a la distribución de los valores hallados para cada subclase (Tabla 2.5). Solo para la IgG1, los autores describen una distribución normal por lo que para esta subclase, el intervalo de normalidad se suele definir como la media \pm 2 veces la desviación estandar (2DE). En cambio, para las demás subclases, que muestran una distribución no Normal, se deben aplicar estudios estadísticos no paramétricos y establecer el intervalo normal según un determinado percentil (en la mayoría de los casos el 95 percentil) o bien, según el rango de los valores hallados para la muestra estudiada representativa de la población normal^{110,111}; sin embargo, ello no es seguido por todos los autores, lo que puede originar importantes errores de apreciación y en especial si se utilizan poblaciones pequeñas.

Tabla 2.5. Niveles Séricos de Subclases de IgG en el Adulto#

Autor	Método	Nº	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Yount ¹	RID	108	940±190	320±130	100±45	62±4.8
Morell ⁸⁰	RIA	108	663±170 (1150-350)	322±108 (680-130)	58±30 (211-10)	46 (290-3)
French ²	RID	172	591±264 (1346-286)	304±252 (725-100)	61±56 (316-9)	24±90 (539-3)
Aucouturier ³	ELISA	172	635±150 (1005-300)	261±136 (630-40)	41±17 (114-12)	38±39 (210-1)
Ferrante ⁴	ELISA	41	741±241 (1427-382)	155-94 (496-124)	77±35 (157-30)	75±49 (200-18)
Theofilopoulos ⁵	ELISA	50	655±272 (1480-305)	150±88 (339-21)	44±28 (105-10)	50±48 (158-4)
Jimenez ⁸⁶	ELISA	37	637±213 (1305-314)	271±101 (528-128)	45±40 (108-2)	15±14 (64-1)
Söderström*	ELISA	227	811±166 (1183-433)	336±123 (608-133)	55±20 (101-14)	57±55 (185-7)

Valores expresados en mg/dl, media ± desviación estandar, rangos de normalidad entre paréntesis.

* Sölderström T, et al. (datos pendientes de publicación).

2.3.4.3. Factores que Modifican las Concentraciones Séricas

Las concentraciones séricas bajas de una o varias subclases de la IgG se han asociado a infecciones recurrentes y a otras enfermedades, pero también se han hallado niveles séricos disminuidos de las subclases en personas sanas¹¹⁷. Ello puede ser debido en parte a que una pequeña proporción de personas con niveles séricos de las subclases por debajo del 5 percentil son sanas por definición. Sin embargo, las diferencias halladas en personas sanas entre los niveles séricos de las subclases durante su ontogenia, sugiere que la concentración mínima de una subclase específica requerida para combatir las infecciones puede variar dependiendo de la capacidad funcional de todo el sistema inmune. Por lo que, es importante tener conocimiento de todas aquellas situaciones o factores que pueden influir en los niveles séricos de las subclases de la IgG, aunque algunos de ellos son poco conocidos e incluso desconocidos.

Genéticos: Es bien conocida la relación entre los alotipos Gm y las concentraciones de las subclases de la IgG; sin embargo, se desconoce si los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tienen algún efecto.

Sexo: Con los conocimientos actuales, recogidos en diferentes estudios, ha sido posible establecer la influen-

cia del sexo sobre algunas de las subclases de la IgG. Así, el sexo no parece influir sobre las concentraciones séricas de IgG1⁷⁵; en cambio, se han observado valores más elevados en mujeres para la IgG2¹¹⁸ e IgG3¹¹⁴ y en los hombres para la IgG4, que parece ser la subclase que presenta mayores diferencias con respecto al sexo^{109,114}.

2.3.5. PAEPL DE LAS SUBCLASES DE LA IgG EN LA DEFENSA INMUNOLOGICA

2.3.5.1. En las Infecciones Bacterianas

Los anticuerpos dirigidos contra los determinantes antigénicos de las bacterias surgen como consecuencia de la exposición antigénica, bien como resultado de una infección natural o secundaria a la vacunación. Todo lo cual, va a contribuir a formar el repertorio de anticuerpos que se puede hallar en la población general. Tras el primer contacto con antígenos bacterianos, los anticuerpos formados son del tipo IgM, que constituyen la respuesta humoral primaria; con posterioridad, se realiza un cambio hacia la producción de anticuerpos del tipo IgG o IgA y más raramente del tipo IgE. Los anticuerpos del tipo IgM, en su respuesta primaria, combaten a las bacterias por aglutinación seguida

de la activación del complemento (vía clásica); mientras que la acción de los anticuerpos del tipo IgG e IgA, que suelen mostrar una mayor afinidad por el antígeno dependiendo de la subclase que se trate, inducen la fagocitosis o la lisis de las bacterias activando la vía del complemento a través de la unión del fragmento Fc con los receptores bacterianos.

Después de una infección, pueden detectarse diferentes patrones de anticuerpos en función de la localización y la ruta seguida por la infección. Ello, es probablemente debido a la existencia de una desigual distribución de las células productoras de las diferentes clases de las inmunoglobulinas en los tejidos, como ocurre con la IgA y algunas de las subclases de la IgG en la superficie de determinadas mucosas ante estímulos de diversos determinantes antigénicos bacterianos¹¹⁹. Por otra parte, la distribución de las subclases de la IgG también está influenciada por la edad y por el tiempo transcurrido desde la exposición al antígeno. Tras la exposición al antígeno, se produce un importante acúmulo de anticuerpos dirigidos específicamente contra los determinantes antigénicos a los que el individuo ha sido expuesto; sin embargo, este tipo de inmunidad no permanece largo tiempo, lo que puede permitir la ocurrencia de reinfecciones.

En el niño, los niveles séricos de las subclases de la

IgG varían de acuerdo con su propia ontogenia, de tal manera que las subclases del tipo IgG1 y del tipo IgG3 serán las predominantes durante los primeros años de la vida, mientras que la IgG2 y la IgG4 no alcanzan su máxima capacidad de expresión hasta la adolescencia. Ello, favorece que durante la infancia la respuesta a antígenos bacterianos de naturaleza proteica o de carbohidratos se realice preferentemente con anticuerpos del tipo IgG1.

En los adultos sanos, la síntesis de anticuerpos tras la estimulación por antígenos bacterianos muestra dos patrones de respuesta diferentes en las subclases de la IgG según la naturaleza del antígeno bacteriano: a) si el antígeno es de naturaleza proteica, los anticuerpos formados serán en su mayoría del tipo IgG1 y en menor proporción de los tipos IgG3 e IgG4; b) cuando la naturaleza de los antígenos bacterianos es de tipo polisacárido, se induce preferentemente la formación de IgG2 (IgG4). El mecanismo por el cual existe esta restricción en el adulto es desconocido; sin embargo, el hecho de que los niños puedan expresar anticuerpos del tipo IgG1 dirigidos contra los antígenos bacterianos de tipo polisacárido, pero que éstos no puedan ser expresados en la edad adulta ni en caso de individuos con déficit de IgG2, sugiere que las subclases de la IgG1 y de la IgG2 expresan un repertorio de anticuerpos diferentes¹²⁰. No obstante, parece que la eficacia de los anticuerpos antipolisacáridos del tipo IgG1 en niños,

dirigidos contra los determinantes antigénicos capsulares de los neumococos, tienen una menor eficacia en combatir la infección y que ésta, podría estar en relación con diferencias en las funciones efectoras de la fracción Fc de las distintas subclases de la IgG o con una menor afinidad determinada por los diferentes genes de V_H^{121} .

De todas formas, no se debe olvidar que las bacterias son organismos complejos que contienen un vasto número de determinantes antigénicos con una variada composición química; esto hace que la respuesta de anticuerpos contra algunas infecciones deba ser llevada a cabo por un conjunto de anticuerpos diferentes dirigidos contra varios epítomos. Ello podría explicar, al menos en parte, el que se puedan hallar individuos sanos con déficits de algunas de las subclases de la IgG.

2.3.5.2. En las Infecciones Víricas

Al igual que ocurre en las infecciones bacterianas, la respuesta inmunológica humoral a la infección vírica es de tipo primaria y secundaria. En la mayoría de los casos, los anticuerpos de tipo IgM son los primeros en ser sintetizados, mientras que los anticuerpos del tipo IgG aparecen más tarde y pueden persistir una vez resuelta la

infección. Esto último es importante porque con su detección en el suero se puede conocer si la infección está presente o ya ha pasado y porque en muchos casos confieren protección contra la reinfección por un mismo patógeno.

Los anticuerpos antivirales del tipo IgG se limitan prácticamente a las subclases IgG1 y IgG3, mientras que los del tipo IgG2 son muy raros.

Por otra parte, la distribución de los anticuerpos de subclases de la IgG durante la infección puede ser diferente a la que aparece tras la vacunación con el mismo virus. Ello se atribuye a las diferencias que se derivan de la naturaleza y la dosis del antígeno y a la ruta y duración de la exposición en cada caso. El conocimiento en la distribución de los anticuerpos antivirales es de gran ayuda a la hora de establecer las necesidades de las subclases de la IgG en las preparaciones comerciales de gammaglobulinas humanas.

2.3.5.3. En la Infestación por Parásitos

A pesar de que se ha alcanzado un importante nivel de conocimientos acerca de la estructura y de las propiedades biológicas de las subclases de la IgG, una revisión de los trabajos publicados en relación a la infestación por

parásitos muestra la poca atención de que han sido objeto. Que ello sea así sorprende si tenemos en cuenta los siguientes hechos: 1) el conocimiento que se tiene desde hace tiempo del papel predominante que juega la IgG en la protección de enfermedades como la malaria y la esquistosomiasis^{122,123}; 2) la existencia de evidencias indicando que la presencia de infecciones crónicas o la exposición crónica de antígenos pueden dar lugar a respuestas específicas de las subclases de la IgG^{124,125,126}; y 3) el conocimiento que se tiene del papel que pueden desempeñar los anticuerpos de algunas subclases de la IgG y en especial de IgG4 junto con la de los anticuerpos del tipo IgE en las manifestaciones de las reacciones alérgicas de tipo inmediato; lo cual, podría estar en relación con el hecho de que algunas infestaciones por parásitos den lugar a reacciones alérgicas de hipersensibilidad Tipo I. Sin embargo, en la actualidad solo se conocen datos suficientes del comportamiento de las subclases de IgG en enfermedades como la malaria y la esquistosomiasis¹²⁷.

2.4. INMUNOGLOBULINAS Y SUBCLASES DE LA IgG EN EL PULMON

El hecho de que el pulmón se halle en contacto con el exterior a través de las vías respiratorias para poder así realizar la función respiratoria, hace que junto al aire inhalado penetren en él gran cantidad de material antigénico nocivo. Por ello, el árbol respiratorio posee un vasto mecanismo defensivo cuya función es la de impedir la penetración de material nocivo y en caso de que ello ocurra, atraparlo para destruirlo o devolverlo al exterior.

De manera esquemática, los mecanismos defensivos del pulmón están formados por: una barrera física compuesta por la propia arquitectura del árbol respiratorio; mecanismos reflejos como la tos y el estornudo; una escalera mucociliar; y mecanismos inmunológicos tanto celulares como humorales representados estos últimos por las inmunoglobulinas y de manera especial por las del tipo IgA e IgG. Todos estos mecanismos están interrelacionados entre sí, de tal manera que alteraciones importantes en uno de ellos puede repercutir sobre la integridad y eficacia de los otros.

La función primordial de las inmunoglobulinas en el pulmón es la detectar y unirse a determinantes antigénicos

específicos, bien estén éstos en forma soluble, sean partículas o células. Las consecuencias de esta unión van a depender de la naturaleza del antígeno y entre éstas, destaca la prevención a que los antígenos penetren a través del epitelio respiratorio. Otras funciones de las inmunoglobulinas comprenden la activación del complemento cuya consecuencia será la lisis celular, la opsonización de algunas bacterias para permitir su fagocitosis y la de dar lugar a la citotoxicidad mediada por células. La capacidad para realizar estas funciones secundarias no es igual para todas las inmunoglobulinas, si no que varían según la clase y la subclase de la inmunoglobulina. Por todo ello, es importante conocer cuales son las clases y subclases de inmunoglobulinas que se encuentran en las secreciones pulmonares y cual su procedencia, a fin de conocer su actividad y las consecuencias derivadas de las posibles alteraciones cuantitativas o cualitativas de las mismas.

2.4.1. ORIGEN DE LAS INMUNOGLOBULINAS EN LAS SECRECIONES PULMONARES

Hasta la fecha, se conocen tres mecanismos por los que la IgG obtiene sus niveles en las secreciones mucosas de las vías aéreas y del espacio alveolar: 1) la difusión

(trasudación) desde el plasma a través de la membrana alveolo-capilar, 2) la síntesis local a partir de la mucosa de las vías aéreas y de los linfocitos intraluminales y 3) la acumulación en las secreciones, como consecuencia de diferencias en la síntesis y en el catabolismo de las subclases de la IgG.

Dado que en la sangre se encuentran todas las clases y subclases de inmunoglobulinas, una proporción de éstas pueden pasar a las secreciones pulmonares por trasudación desde la circulación sanguínea a través del tejido pulmonar; el cual, se comporta como una membrana semi-impermeable con respecto a las proteínas en solución. La cantidad de proteína difundida y por tanto su concentración en las secreciones, depende de tres factores: a) de la resistencia del tejido pulmonar a la difusión de las proteínas, b) de la concentración plasmática de la proteína y c) del volumen de la misma. La difusión es, en algunos casos, el único mecanismo por el que existen ciertas proteínas en las secreciones pulmonares; en estos casos, ha sido posible determinar la existencia de una relación entre sus concentraciones en las secreciones pulmonares y sus volúmenes que se conoce como "Stokes'radius (Rs)"¹²⁸. A través de la Rs se puede deducir que cuando la concentración de una proteína en las secreciones pulmonares es superior (en relación a la que se halla en el suero) a la esperada en

relación a su volumen, debe de existir otra fuente de suministro aparte de la simple difusión desde el torrente circulatorio.

La síntesis local de inmunoglobulinas es el segundo mecanismo en importancia por el que las inmunoglobulinas se encuentran en las secreciones pulmonares; ésta, corre a cargo de las células plasmáticas o de los linfocitos localizados en la submucosa del árbol respiratorio y de los linfocitos intraluminales¹²⁹. En la actualidad, se sabe que a excepción de la IgD, de la que no se tienen datos, la cantidad de inmunoglobulina en las secreciones pulmonares procede en su mayoría de ambos mecanismos.

2.4.2. NIVELES DE IgG Y DE SUBCLASES EN EL PULMON

La IgG se halla presente en las secreciones mucosas de la nariz y de todo el árbol traquebronquial en concentraciones relativas inferiores a las de la IgA¹³⁰.

Los diferentes estudios realizados para determinar la concentración de las inmunoglobulinas en las secreciones pulmonares a partir de lavados bronquiales, que representan secreciones mucosas de las vías aéreas centrales y de

Tabla 2.6.- Valores de la IgG en el LBA y en Suero*

Referencia	N	Volumen (ml)	%	Proteína		
				LBA	Suero	
			Recuperado	Total (mg/ml)	IgG/ albúmina	IgG/ albúmina
Reynolds ⁶	5	150	64	4.2	0.12	0.23
Warr ⁷	36	250	58	6.7	0.34	0.25
Low ⁸	14	240	73	67.6	0.20	0.18
Merrill ⁹	24	200	62	17.0	0.26	0.30
Bell ¹⁰	12	150	68	0.16	0.28	0.24
Merrill ¹¹	14	300	55	418.0 µg	0.24	ND

* Los datos se muestran como valores medios; ND = no determinado

lavados broncoalveolares, han permitido conocer que la IgG presente en las secreciones bronquiales mantiene una proporción con respecto a la albúmina similar a la que se halla en el suero (Tabla 2.6.); mientras que para la IgA es muy superior, lo que indica la existencia de una importante producción local de IgA¹³⁷. La comparación entre la proporción de las concentraciones de la IgG y de la IgA (IgG:IgA) en las secreciones mucosas de la nariz, de las secreciones bronquiales y de las del lavado broncoalveolar, muestran diferencias importantes ya que la proporción entre ellas es a nivel nasal de 1:3, en las vías aéreas bronquiales de 1:1 y en el LBA de 2.5:1^{138, 139}.

En personas sanas, la cantidad de albúmina obtenida a partir del LBA representa el 30% de la proteína total, mientras que en el suero es del 60%; por contra, la proporción relativa de la IgG en el suero y en el LBA es la misma. Sin embargo, la albúmina que tiene un Rs de 3.5 nm (peso molecular de 68.000 daltons) es menor que el de la IgG cuya Rs es de 5.1 nm (peso molecular de 150.000 daltons), por lo que la albúmina puede difundir con mayor facilidad a través de la membrana alveolo-capilar del pulmón. En estas condiciones, si toda la IgG hallada en el pulmón se obtuviera a partir de la difusión desde el plasma sanguíneo, la relación entre las concentraciones en las secreciones pulmonares/suero con respecto a la albúmina debería de ser

de 0.5¹²⁸ y por tanto, todo valor que superase ese 0.5 debería de ser atribuido a la existencia de una síntesis local y/o al acúmulo producido por diferencias en el catabolismo. En efecto, la relación secreción/suero de la IgG1 y de la IgG2 relativa a la albúmina es de 1^{134,138}, confirmándose de esta manera la existencia en el LBA de concentraciones de IgG1 e IgG2 superiores a las que les corresponderían por difusión desde el plasma sanguíneo. De la misma manera, los valores obtenidos para la IgG3 y la IgG4 también demuestran una síntesis local, incluso en mayor cantidad que para la IgG1 o la IgG2 (Tabla 2.7.).

Por otra parte, al igual que ocurre en el suero para la IgG1, los niveles de las subclases en el LBA para la IgG1 sigue una distribución normal, mientras que la distribución para la IgG2, la IgG3 y la IgG4 es no gausiana.

2.4.2.1. Situaciones que se Acompañan de Elevación de los Niveles Séricos de la IgG

Tabaquismo.- En personas fumadoras existe en el LBA un aumento en la relación IgG/albumina con respecto al suero y unas concentraciones superiores a la de los no fumadores. Ello, sugiere la presencia, en personas fumadoras, de un acúmulo o síntesis local de IgG a partir del aumento de

Tabla 2.7.- Valores de las subclases de la IgG en el suero y en el LBA de personas sanas^{138*}

Subclase	No Fumadores		Fumadores	
	Suero	LBA	Suero	LBA
IgG1	67.0 ± 2.4	65.0 ± 2.4	80.0 ± 2.4	79.0 ± 2
IgG2	31.0 ± 0.1	28.0 ± 0.9	18.0 ± 0.6	13.0 ± 0
IgG3	0.4 ± 0.01	1.8 ± 0.2	0.5 ± 0.2	3.7 ± 0
IgG4	1.3 ± 0.02	5.2 ± 0.6	1.0 ± 0.03	4.6 ± 0

* Los valores se muestran como porcentajes de la IgG total, presentados como media ± DE

linfocitos secretores de la IgG en las vías aéreas, más que un aumento de la difusión secundaria a una mayor permeabilidad vascular e irritación de las vías aéreas; ya que en este caso, deberían aumentar proporcionalmente tanto la IgG como la albúmina.

Enfermedades pulmonares intersticiales.- En algunas de estas enfermedades (sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, alveolitis alérgica extrínseca..) en el LBA se ha podido observar una elevación en los niveles de la IgG y de otras inmunoglobulinas¹⁴⁰; si bien, su importancia es desconocida. En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, el incremento de la IgG en el LBA (IgG/albumina de 0.7 frente al 0.3 de los no fumadores en el LBA) se realiza a expensas del incremento de la IgG1 y de la IgG3, mientras que la IgG4 tiende a estar disminuida. En pacientes con neumonitis por hipersensibilidad en fase crónica, la relación IgG/albumina en el LBA está aumentada de manera significativa con respecto a la del suero; así como, también se ha observado una elevación de la IgG4, que corresponde a los anticuerpos precipitantes contra los determinantes antigénicos responsables de la enfermedad.

2.4.3. FUNCIONES DE LAS SUBCLASES DE LA IgG EN EL PULMON

Existen importantes diferencias en la actividad biológica de las subclases de la IgG; en efecto, mientras la IgG1, IgG2 e IgG3 activan el complemento por la vía clásica, la IgG4 no lo activa. La actividad opsonizante de los anticuerpos depende en gran medida de la presencia de receptores Fc en las células efectoras; así, se ha podido observar que cerca de un 25% de los macrófagos alveolares pueden unirse a anticuerpos IgG3 y un 10% a anticuerpos IgG4, mientras que son mínimos los receptores Fc en los macrófagos para la IgG1 e IgG2. Ello sugiere que la IgG3 y la IgG4 son las subclases más importantes en relación a la capacidad de opsonización de patógenos por parte de los macrófagos alveolares y también puede explicar, el mayor grado de síntesis local de estas subclases con respecto a la IgG1 y a la IgG2. No obstante, son necesarios más estudios para clarificar la inducción de opsonización de la IgG en otras células efectoras en las secreciones pulmonares.

Otro factor importante de diferenciación entre las subclases de IgG es la respuesta específica a estímulos de determinados antígenos; así, antígenos polisacáridos originan una respuesta predominante de anticuerpos del tipo IgG2, mientras que antígenos proteícos favorecen la producción de anticuerpos del tipo IgG1 e IgG3. De cualquier

forma, este no es un capítulo cerrado y nuevos estudios son necesarios para conocer toda la actividad biológica y la contribución en la respuesta inmunológica de las subclases de la IgG en el pulmón.

2.5. DEFICITS DE SUBCLASES DE LA IgG

El déficit de subclases de la IgG fue inicialmente descrito en 1968 por Terry¹ en pacientes con infecciones recurrentes. A este artículo le han seguido otros muchos estudios predominantemente en la población infantil, que consideran al déficit de subclases de la IgG como una de las inmunodeficiencias primaria más frecuentes, aunque su prevalencia real es desconocida. Los déficits de SIgG afectan a ambos sexos; sin embargo, durante la infancia son tres veces más frecuentes en los niños que en las niñas y predomina el déficit de la IgG2; por contra, en la edad adulta los trabajos que recogen un mayor número de población estudiada indican que los déficits de la IgG son más frecuentes en la mujer que en el hombre (3:1) y predominan los déficits de IgG3^{141, 142, 143}.

El déficit completo de cualquiera de las subclases de la IgG es muy raro, por lo que en la mayoría de las ocasiones se tratan de pacientes con niveles séricos inferiores a los establecidos en el rango de normalidad.

Durante la infancia, el déficit de las subclases de IgG puede ser transitorio¹⁴⁴ como consecuencia de variaciones interindividuales en un periodo determinado de tiempo relacionado, en general, con un retraso en la maduración del sistema inmunitario de predominio humoral¹⁴⁵.

Los déficits primarios de SIgG se han descrito asociadas a diversas situaciones patológicas^{146,147}, pero también, en algunas ocasiones, se han observado en personas sanas¹⁴⁸. Los mecanismos patogénicos de estos déficits no son del todo bien conocidos, aunque, en la mayoría de los casos, parecen estar relacionados con alteraciones intrínsecas en las células B (a nivel de los genes de las cadenas pesadas) y más raramente con anomalías en las células T inmunorreguladoras^{149,150} (descenso de la actividad de las células T colaboradoras o aumento de las células T supresoras). Sin embargo, déficits de SIgG también pueden observarse en alteraciones inmunológicas más amplias, asociadas a otras inmunodeficiencias primarias de predominio humoral y/o celular como la inmunodeficiencia común variable⁷¹, el déficit de IgA^{151,152}, la ataxia telangiectasia¹⁵³ y el síndrome de Wiskott-Aldrich¹⁵⁴.

Si bien hasta ahora solo se han citado alteraciones inmunológicas primarias como causa de los déficits de SIgG; también se han observado déficits de SIgG secundarios a otras enfermedades que se asocian a alteraciones inmunológicas como el lupus eritematoso sistémico, la diabetes mellitus tipo I, el síndrome nefrótico, la púrpura de Schönlein Henoch, la enfermedad granulomatosa crónica, la enfermedad de Bechterew y la ataxia de Friedreich^{146,155}.

Es bien conocido que los déficits selectivos de una o más subclases pueden acompañarse de infecciones frecuentes de las vías respiratorias superiores, otitis media, sinusitis, infecciones broncopulmonares, septicemias por estreptococo del grupo B, meningitis, infecciones cutáneas, e infecciones periodontales^{156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163}.

La mayoría de las infecciones asociadas a déficits de subclases de la IgG en niños, son debidas a un déficit de IgG2 o de IgG4, con menos frecuencia son debidas a déficits de IgG3 o a una combinación entre ellas; siendo extraordinariamente raro el hallazgo de déficits selectivos de IgG1¹⁶⁴. Sin embargo, en relación a la población adulta, existe una gran disparidad de criterios, al señalar algunos autores¹⁵⁰ al déficit de IgG2 como el más frecuente, mientras que para otros autores es el déficit de IgG3¹⁴¹ y para otros, el déficit de IgG4¹⁶⁵.

2.5.1. SUBCLASES DE LA IgG EN INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

2.5.1.1. Inmunodeficiencia común variable (ICV)

En pacientes con ICV, se han descrito variaciones interindividuales en los niveles de las inmunoglobulinas in-

cluido la de las subclases de la IgG. Aunque se desconoce su significado, es posible que estas diferencias den lugar a cambios significativos en la sintomatología. En un estudio realizado por Aucouturier et al¹⁶⁶ sobre un total de 22 pacientes, se observó que en 16 pacientes (73%) existía un déficit asociado de IgG2-IgG4 con niveles de IgG1 moderadamente bajos (13 pacientes) o dentro de la normalidad (3 pacientes) y niveles de IgG3 moderadamente bajos (7 pacientes), normales (3 pacientes) o altos (2 pacientes). En el resto de los pacientes, predominaron los déficits de IgG1-IgG3 y en tan solo 3 pacientes todas las subclases de la IgG tenían niveles muy bajos. En los casos en que se asociaban déficits de IgG2-IgG4, la incidencia de infecciones graves fue más elevada que en el resto de pacientes.

En otro estudio¹⁶⁷ realizado en 11 pacientes, la frecuencia con que se detectaron niveles bajos de las subclases de la IgG siguió el orden de: IgG3 > IgG1 > IgG2 > IgG4; lo cual, se corresponde con el orden que tienen los genes que codifican la región constante de las cadenas pesadas en el cromosoma 14. Para los autores, este hecho sostiene la hipótesis de que en la ICV se produce una alteración secuencial de los genes que codifican las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas en el cromosoma 14. Esta hipótesis ha podido ser verificada en un trabajo publicado recientemente¹⁶⁸, donde un niño de 3 años que desarrolló



finalmente una ICV fue seguido durante un periodo de 4 años y se pudo observar, que el déficit combinado inicial de IgA, IgG2 e IgG4 precedió al de IgG1 y finalmente al de IgG3 e IgM.

2.5.1.2. Déficit de IgA

El déficit de IgA es la inmunodeficiencia primaria más frecuente; en la mayoría de los casos los pacientes se mantienen asintomáticos a lo largo de toda su vida, pero en otros, se observa una alta incidencia de infecciones, enfermedades autoinmunes, vasculitis, alergias y síndromes de malabsorción, lo que contribuye a pensar que el defecto inmunológico en éstos, no es exclusivo. Déficits de subclases de la IgG asociados o no a otros déficits de inmunoglobulinas se han observado, con relativa frecuencia, en pacientes con déficit de IgA que se acompañaban de infecciones de repetición y de niveles séricos de la IgG total normal o elevados^{151, 152, 169, 170, 171}.

El déficit de IgG2 y/o IgG4¹⁷² y con menos frecuencia el déficit de IgG3¹⁷³, ha sido descrito en un porcentaje elevado de pacientes con déficit de IgA que presentaban infecciones respiratorias recurrentes. Así mismo, en estos pacientes se ha observado una mayor incidencia de al-

teraciones en la función pulmonar (consistentes en limitación irreversible al flujo aéreo) con respecto a pacientes con un déficit selectivo de IgA. Como es conocido, en la actualidad el déficit selectivo de IgA no tiene tratamiento substitutivo. Sin embargo, el hecho de que en los pacientes con ambas asociaciones se halla observado una importante mejoría clínica tras ser sometidos a tratamiento profiláctico con gammaglobulinas¹⁷⁴, obliga a que a todo paciente con déficit de IgA que presente manifestaciones clínicas se le deba realizar una determinación de SIgG en el suero; ya que los pacientes con déficit de SIgG asociado, pueden ser tributarios de tratamiento con gammaglobulina humana.

2.5.1.3. Ataxia-Telangiectasia

La Ataxia-telangiectasia es un síndrome hereditario autosómico recesivo que se caracteriza por la combinación de ataxia progresiva, telangiectasias, niveles elevados de alfa feto-proteína y una elevada incidencia inmunodeficiencias primarias de predominio humoral (IgG2, IgG4, IgA y/o IgE).

En 22 pacientes con Ataxia-telangiectasia estudiados por Oxelius et al¹⁵³, todos los pacientes tenían valores séricos de IgG2 disminuidos, 19 pacientes tenían además

niveles séricos indetectables de IgG4 y en 10 pacientes se asociaba un déficit de IgA. por contra, los niveles séricos de IgG1 y de IgG3 estaban elevados y la IgG total era normal o elevada. En este estudio y en otro realizado por Berkel¹⁷⁵ se observó que los pacientes que tenían niveles séricos de IgG2 más bajos, algunos de los cuales mostraban una escasa o nula respuesta a la vacunación con polisacáridos capsulares del neumococo, eran los que presentaban mas infecciones crónicas (bronquiectasias, infecciones de las vías respiratorias inferiores y/o sinusitis crónica).

En esta enfermedad, la frecuente asociación a déficits de inmunoglobulinas puede ser explicada por la presencia en el 25% de los casos de deleciones en el cromosoma 14; el cual, controla la síntesis de las cadenas pesadas de todas las clases y subclases de inmunoglobulinas.

2.5.1.4. Déficit de IgE

El déficit de IgE ha sido descrito en personas sanas con un perfil inmunológico normal¹⁷⁶ por lo que a los anticuerpos de IgE no se les ha considerado esenciales para la salud; sin embargo, también se ha descrito en pacientes con infecciones respiratorias recurrentes^{177, 178} y acompañando a otros inmunodeficiencias¹⁷⁹.

En personas sana, la IgE muestra concentraciones bajas tanto en el suero como en el LBA; no obstante, los niveles alcanzados en este último sugieren que existe una considerable síntesis local a partir de las células plasmáticas de la mucosa bronquial¹⁸⁰.

En la actualidad, se desconoce si la IgE constituye un aparte, más o menos importante, del sistema defensivo de la inmunidad humoral frente a agentes patógenos. Sin embargo, se conoce que los inmunocomplejos IgE-antígeno puede unirse a receptores Fc de: a) los mastocitos, lo que permite liberar no solo mediadores de la histamina si no también enzimas proteolíticas; b) los macrófagos alveolares, los cuales son capaces de liberar enzimas lisosomales y c) a otras células inflamatorias; constituyendo todo ello un mecanismo defensivo esencial contra determinados protozoos¹⁸¹.

Hoy por hoy, se desconoce si estas acciones de la IgE también son capaces de impedir la penetración de agentes microbianos a través de la mucosa bronquial o de colaborar de alguna manera con la respuesta inmunológica de otras inmunoglobulinas. No obstante, ello podría estar avalado por los siguientes hechos: 1) existe una importante secreción y síntesis local de IgE en las secreciones bronquiales; 2) los pacientes afectos del síndrome de Job que poseen niveles séricos elevados de anticuerpos IgE específicos contra el

Staphylococcus aureus, tienen una menor incidencia de infecciones por estos gérmenes (abcesos e infecciones respiratorias) que aquellos que no los tienen^{182, 183} y 3) ciertos organismos patógenos, como el virus del Epstein-Barr y el virus respiratorio sincitial, son capaces de estimular la síntesis específica de anticuerpos IgE, aunque no existe una evidencia demostrada de que estos anticuerpos tengan por sí mismos una acción determinante contra la infección.

Recientemente, se ha publicado una familia con déficit de IgE asociada a infecciones sinopulmonares de repetición en los que en uno de los miembros se asociaba un déficit de IgA y en otros dos, un déficit completo de IgG²¹⁷⁸. Los autores concluyen que: 1) el déficit de IgE puede acompañarse de un aumento de infecciones sinopulmonares y 2) que el hecho de asociarse, en algunos casos, a otros déficits de inmunoglobulinas pone de manifiesto una alteración en los mecanismos genéticos que regulan la síntesis de las inmunoglobulinas.

Aunque no existen estudios amplios que muestren la incidencia del déficit de IgE en los déficits de subclases de la IgG; es importante tener en cuenta que sea cual sea el papel de la IgE en el sistema inmunológico contra las infecciones víricas o las bacterianas; la presencia de niveles bajos de IgE en pacientes con infecciones recurrentes, debe

de obligar siempre a descartar la existencia de otros déficits de inmunoglobulinas, incluidas las subclases de la IgG aunque se acompañen de niveles séricos normales de la IgG total.

2.5.2. SUBCLASES DE LA IgG Y SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)

En pacientes con SIDA, el estudio de las subclases de IgG presenta variaciones individuales importantes que afectan en orden decreciente a la IgG4, a la IgG2, a la IgG3 y a la IgG1. Los niveles séricos de la IgG1 y de la IgG3 están normalmente elevados, especialmente los de la IgG1; por contra, los niveles séricos de la IgG4 suelen estar disminuidos y los de la IgG2 ligeramente descendidos¹⁶⁶. Sin embargo, en un estudio reciente sobre un total de 72 pacientes con SIDA o con Complejo relacionado, los niveles séricos de la IgG2 fueron significativamente menores en los pacientes que tenían infecciones piógenas de repetición con respecto a los pacientes que estaban libres de infección bacterianas¹⁸⁴.

2.5.3. DEFICIT DE SUBCLASES COMO CAUSA DE ENFERMEDAD PULMONAR

2.5.3.1. Déficit de Subclases e Infecciones Respiratorias

Oxelius et al.¹⁵⁹ publicaron en 1974 el caso de una madre y sus dos hijos con infecciones pulmonares graves de repetición y otitis causadas por H. influenza; estos pacientes tenían unos niveles séricos de IgG total, de IgA y de IgM normales, pero presentaban una ausencia total de IgG2 y de IgG4. El estudio de anticuerpos específicos demostró que no tenían niveles séricos de anticuerpos contra determinantes antigénicos polisacáridos de la cápsula del H. influenza ni de ácido tectoico, pero sí les fueron detectados títulos normales de anticuerpos contra la rubeola y la estreptolisina O, comprobándose, además, una adecuada respuesta de anticuerpos tras la vacunación contra la difteria y el tétanos. Con posterioridad, Oxelius et al.¹⁵¹ publicaron 37 pacientes con un déficit de IgA de los cuales, 7 se asociaban a un déficit de IgG2 con niveles normales de IgG1 y de IgG3 y todos presentaban infecciones respiratorias de repetición; sin embargo, no fueron detectados déficits de subclases de la IgG en ninguno de los 11 pacientes con déficit de IgA que permanecieron asintomáticos. En otro estudio, realizado por Morell et al.¹⁷¹, los autores obser-

varon que entre los niños con déficit de IgA, la ocurrencia de infecciones pulmonares y el desarrollo de bronquiectasiase solo ocurría cuando, además, se asociaban a déficits de SIgG (IgG2 y/o IgG4).

Aunque la actividad biológica de la IgG4 no es del todo bien conocida, se han observado déficits selectivos de IgG4 asociados a infecciones sinopulmonares de repetición¹¹¹, así como a déficits de IgG2 o de otras clases y subclases de inmunoglobulinas. Heiner et al.¹⁶⁵, han sugerido que el déficit de subclase de IgG4 es el más frecuente entre los pacientes con un número inusual de infecciones, al detectarlo en el 26% de 362 pacientes (la mayoría niños) con dichas características; si bien, en los tres cuartas partes de los pacientes con déficit de IgG4 éste, se asoció a otros déficits de inmunoglobulinas (50% de los cuales correspondían a un déficit de IgG2).

La relación entre la concentración sérica de la IgG2 y la capacidad para producir anticuerpos contra determinantes antigénicos polisacáridos fue establecida por Siber et al.¹⁸⁵, al observar que tras la vacunación con antígenos polisacáridos de neumococos y de H. influenza, los títulos de anticuerpos sintetizados eran proporcionales al nivel sérico de la IgG2 previo a la vacunación a pesar, de que todos los pacientes tenían unos niveles séricos de IgG nor-

males. Por contra, no se pudo demostrar que existiera una correlación entre los niveles séricos de las subclases de la IgG previos y posteriores a la vacunación con determinantes antigénicos proteicos del virus influenza. Con ello, los autores concluyen que la concentración sérica de la IgG2 puede ser un importante marcador para predecir la respuesta a los antígenos polisacáridos pero no a los antígenos proteicos.

La incidencia de los déficits de subclases de la IgG es desconocida; sin embargo, su prevalencia en pacientes con infecciones respiratorias de repetición parece ser más importante de lo que en un principio se sospechaba. En un estudio¹⁸⁶ realizado en 37 niños con sintomatología respiratoria crónica y catalogados inicialmente de asma por presentar obstrucción reversible de las vías aéreas periféricas y a los que se les descartó la presencia de atopia y de fibrosis quística; los autores, observaron niveles bajos en al menos una de las subclases de la IgG, en 33 de ellos. En estos pacientes, destacaba la presencia de un déficit de IgG2 en 10 casos y de un déficit de IgG4 en otros 13 pacientes y todos ellos tenían niveles séricos de IgG total normales. En otro estudio realizado por Umestu et al¹⁸⁶, diagnosticaron un déficit de SIgG en 20 de los 2800 niños que habían acudido por primera vez a visitarse a un servicio de alergia durante un periodo de tres años; todos

con déficit de IgG2, mostraron un descenso en los niveles de anticuerpos contra polisacáridos de H. influenza, así como una respuesta de anticuerpos disminuida tras a la vacunación con H. influenza tipo b. Por el contrario, en estos mismos pacientes se detectaron títulos normales de anticuerpos contra los toxides del tétanos y la difteria.

En otro estudio realizado por Shackelford et al.¹⁸⁷, sobre 87 pacientes de los que 29, presentaban antecedentes de infecciones respiratorias recurrentes y complicaciones respiratorias importantes (neumonias de repetición, bronquiectasias, meningitis, otitis medias supurativas, sinusitis recurrentes) y los 58 restantes, solo manifestaban atopia, otitis no supurativas o infecciones menores del tracto respiratorio superior. Entre los 29 pacientes seleccionados, 2 pacientes tenían un déficit selectivo de IgG2, dos pacientes un déficit combinado de IgG2 - IgG4, un paciente tenía un déficit de IgG2 - IgG4 - IgA y otro paciente un déficit de IgG2 - IgG4; por el contrario, no observaron déficits de SIgG en ninguno de los 58 pacientes restantes.

Por otra parte, también se han observado alteraciones de la función pulmonar en pacientes con déficits de subclases de la IgG que se acompañan de infecciones repetidas del tracto respiratorio pueden dar lugar a alteraciones en el funcionalismo pulmonar¹⁸⁸. Así, Björkander et al.¹⁷¹, obser-

van que las alteraciones en los parámetros de la función pulmonar son más importantes entre los pacientes con déficit de IgA que se asocian a déficits de IgG2 y/o de IgG3 que entre los pacientes con un déficit de IgA y niveles séricos normales de las subclases de la IgG. Asimismo, en un estudio realizado por nuestro Grupo¹¹, se observó que los pacientes adultos con déficits selectivos de IgG2 presentaron alteraciones de la función pulmonar más importantes que la de los niños con el mismo déficit; lo cual, además, sugiere que el déficit selectivo de IgG2 se asocia a un empeoramiento progresivo de la función pulmonar secundaria a la patología respiratoria concomitante.

2.5.3.2. Déficit de Subclases y Limitación al Flujo Aéreo

El asma bronquial ha sido relacionado con el déficit de IgA¹⁸⁹, el déficit de C2 y más recientemente con los déficits de SIgG¹⁹⁰. Sin embargo, ello, a veces, puede ser controvertido ya que pacientes afectados de algún tipo de inmunodeficiencias primarias de predominio humoral, en ocasiones se acompañan de síntomas compatibles con asma. Estos pacientes, desarrollan obstrucción de las vías aéreas periféricas que se exacerba con las infecciones respiratorias víricas, con el ejercicio, con sustancias irritantes e incluso por la acción de alérgenos; sin embargo

y al igual que ocurre en pacientes con lesión pulmonar por infecciones recurrentes, la limitación al flujo aéreo no siempre es completamente reversible.

En un estudio realizado por Loftus et al.¹⁹⁰, se estudiaron los niveles séricos de la subclases de la IgG (mediante técnica de ELISA con monoclonales) a 82 niños con edades comprendidas entre 1.5 y 6.3 años afectados de asma bronquial crónica y a un grupo control formado por 76 niños sanos con edades similares al grupo objeto del estudio. Los resultados, mostraron que los niveles de la IgG total y de las subclases fueron inferiores en los niños menores de 5 años de edad que los del grupo control; así como, que los niveles séricos de la IgG2 en los niños mayores de 5 años fueron inferiores a los del grupo control. En concreto, fueron 26 niños los que mostraron niveles séricos bajos de IgG2 y 5 de los cuales, tenían un déficit de IgA asociado. los autores, concluyeron que el déficit de subclases de la IgG es relativamente frecuente en niños asmáticos.

En otros estudios, también se ha hallado una alta prevalencia de déficits de subclases en niños no atópicos con asma bronquial asociada a infecciones de repetición; en concreto, Smith et al.¹⁸⁶ observaron un déficit de subclase en 10 de 37 pacientes no atópicos con sintomatología respiratoria crónica.

En todos estos estudio, los autores piensan que el déficit de SIgG en niños, es debido a un retraso en la maduración del sistema inmune y que ello, puede jugar un papel importante en la patogénesis del asma, especialmente en los niños con asma no atópica.

En pacientes adultos con déficit de subclases de IgG, la presencia de manifestaciones clínicas debidas a la limitación crónica al flujo aéreo puede ser controvertida; dado que, puede resultar difícil diferenciar entre asma bronquial 'intrínseco y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como el establecer la posible influencia de las infecciones, las alérgias y el tratamiento con corticoesteroides.

En un estudio realizado por Björkander et al¹⁹¹ sobre un total de 146 pacientes adultos con infecciones respiratorias de repetición; observaron que 30 de los 62 pacientes a los que se les descubrieron niveles bajos de las subclases, tenían asma bronquial y de ellos, 14 pacientes precisaban tratamiento con corticoesteroides para controlar su asma.

2.5.3.3. Déficit de Subclases y Bronquiectasias

Entre las diferentes series de pacientes con déficits de subclases de la IgG, la presencia de bronquiectasias suele ser baja, seguramente debido a que la mayoría de los estudios se realizaron en poblaciones infantiles y las bronquiectasias, como es sabido, suelen aparecer tras un periodo más o menos largo de infecciones pulmonares recurrentes.

En pocas ocasiones se han estudiado las subclases de IgG en pacientes con bronquiectasias. Así en un estudio realizado por Murphy et al¹⁹², la determinación de subclases de IgG (por el método de inmunodifusión radial) en 23 pacientes con bronquiectasias no hallaron en ningún caso déficits de subclases de la IgG; por el contrario, los niveles séricos de las subclases de la IgG y de la IgG total fueron superiores a los del grupo control, si bien no hubieron diferencias estadísticas significativas. Los autores concluyen que es improbable que el déficit de subclases de la IgG sea un factor determinante en la aparición de bronquiectasias.

Sin embargo, Stanley and Cole¹⁹³ observaron un déficit de IgG2 en 2 de los 40 pacientes que estudiaron con bronquiectasias; de estos dos pacientes, en uno se halló un déficit de IgA asociado y en el otro, un déficit de IgG4. Los autores concluyen que la determinación de las subclases en pacientes con bronquiectasias es importante, pues pueden

beneficiarse de un tratamiento substitutivo con gammaglobulinas. En otro estudio realizado por Beck y Heiner¹⁶⁰, de 29 pacientes con historia clínica de infecciones agudas de repetición o crónicas del tracto respiratorio hallaron a 7 pacientes con bronquiectasias, detectandose en 3 de ellos un déficit selectivo de IgG4 asociado (las subclases de IgG fueron determinadas por radioinmunoanálisis).

2.5.4. DEFICIT DE SUBCLASES DE LA IgG EN ADULTOS

Como ya se ha escrito anteriormente, existen importantes diferencias entre los niveles séricos de las subclases de la IgG en niños y en adultos como consecuencia de una maduración diferencial en ambos grupos de población; de tal manera, que las subclases del tipo IgG2 e IgG4 son las últimas en alcanzar la maduración que suele ocurrir en la adolescencia. Ello, permite explicar el porqué la mayoría de los estudios realizados en niños muestran al déficit de IgG2 (acompañado o no de déficit de IgG4) como el más frecuente, muchos de los cuales son transitorios al tratarse simplemente de un retraso en su maduración y en muy pocas ocasiones, se describen déficits de IgG3.

A diferencia de lo que ocurre con la población infantil, existen muchos menos estudios que relacionen a los déficits de SIgG con la edad adulta. Ello, puede ser explicado por el mayor interés de los pediatras por los déficits primarios de inmunoglobulinas; ya que históricamente, fue en la población infantil donde se realizaron los primeros estudios y diagnósticos de las inmunodeficiencias primarias (de predominio humoral, celular o combinadas) en pacientes con manifestaciones clínicas muy graves cuya expectativa de vida era pequeña y en la mayoría de los casos no alcanzaban la edad adulta. Es posible por

tanto que, durante mucho tiempo, los médicos de la población adulta se preocupasen poco de estas enfermedades, al considerarla una patología congénita cuya expresión clínica se producía siempre durante la infancia. Todo ello, ha contribuido a que entre los médicos de la población adulta, exista poca tradición por el estudio de las inmunodeficiencias primarias de predominio humoral que como hoy sabemos, pueden tener una evolución solapada y manifestarse durante la edad adulta pudiendo entonces no ser diagnosticadas.

Es posible por tanto, que las razones anteriormente mencionadas, justifiquen que el número de estudios clínicos, sobre los déficits de SIgG, realizados en la población adulta sean muy inferiores a los de la edad infantil. Por otra parte, muchos de los estudios que utilizan poblaciones adultas también incluyen a poblaciones infantiles, por lo que en la mayoría de los casos, los criterios de selección y los resultados observados son difíciles de individualizar para cada una de las poblaciones. Todo ello, sumado a la variedad en el rendimiento de los diferentes métodos analíticos para la cuantificación de las SIgG; han dado lugar, a diferencias importantes entre las series publicadas que utilizan a pacientes adultos.

En un estudio realizado por Quinti et al¹⁵⁰, en pacientes adultos con infecciones bacterianas recurrentes y en el que no se indica el número total de individuos

estudiados; los autores observaron a 10 individuos (5 varones y 5 mujeres, entre 20 y 40 años de edad) con déficits de subclases de la IgG (cuantificadas por el método de inmunodifusión radial simple). De ellos, 5 pacientes tenían un déficit de IgG2, 3 pacientes un déficit de IgG3 y dos pacientes un déficit combinado de IgG2-IgG3 y de IgG2-IgG4 respectivamente. Los primeros síntomas de la enfermedad se iniciaron 2 años antes del diagnóstico y fueron similares a los descritos por otros autores en los niños^{156, 194}; sin embargo, mientras en los niños suelen ocurrir infecciones concomitantes en diferentes localizaciones (sinusitis y algunas veces otitis asociadas con bronquitis y bronconeumonía), Quinti et al¹⁵⁰ observaron que sus pacientes siempre manifestaban el mismo tipo de infección: neumonía, bronconeumonía o meningitis. Para los autores, este hecho sería debido a que la ausencia de anticuerpos específicos dirigidos contra las bacterias causantes de la infección daría lugar a "zonas de alta tolerancia" que facilitarían la recidiva de infecciones en la misma localización y por el mismo germen (neumococo, H. influenzae o meningococo).

Una de las series más amplias de pacientes con déficits de subclases de la IgG en el adulto es la de Söderström et al¹⁴¹, en donde se analizaron las características clínicas de 374 pacientes adultos y 129 pacientes en edad pediátrica

y afectos de uno o varios déficits de subclases de la IgG. La primera característica diferencial observada entre ambas poblaciones, fue que mientras en la población pediátrica predominó el sexo masculino (2:1), entre los adultos predominó el sexo femenino (1:2.5). Otra diferencia fue la incidencia del déficit de cada una de las subclases: en la edad pediátrica predominó el déficit de IgG2 (44% de déficits selectivos y 22% de déficits combinados) frente a la población adulta donde el déficit de IgG3 (45.5% de déficits selectivos y 24% de déficits combinados) fue el más numeroso. En cuanto a las manifestaciones clínicas, ambos grupos mostraron una alta incidencia de infecciones recurrentes (60% en adultos y 80% en niños) si bien, otras patologías como el asma bronquial y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en adultos y la otitis en niños no fueron infrecuentes. Los autores sugieren que la capacidad para producir interferón-gamma en pacientes con déficit de IgG3 está disminuida, lo cual favorece una mayor susceptibilidad padecer infecciones víricas.

En otro estudio realizado por Oxelius et al¹⁴³, sobre un total 6,580 pacientes consecutivos (1,864 adultos y 4,716 niños) afectos de infecciones de repetición a los que se les determinó las subclases de la IgG por inmunodifusión radial simple, encontraron un déficit de IgG3 en 313 pacientes (sin especificar edad de los mismos); de los que en 186 pacientes

(59.5%), el déficit de IgG3 fue selectivo; en 113 pacientes (36%), el déficit de IgG3 se asoció a un déficit de IgG1; y en 14 pacientes (4.5%), se asoció a un déficit de IgG2. En otros 9 pacientes, el déficit de IgG3 se asoció a un déficit de IgA y en otros 5 pacientes, a un déficit de IgM. Las características clínicas de los 186 pacientes con déficit selectivo de IgG3 fueron de: infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior, sinusitis y/o otitis en 51 casos; asma bronquial e infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior en 39 casos y neumonías de repetición en 18 casos.

CAPITULO 3. MATERIAL Y METODOS

3.1. POBLACION DE ESTUDIO

A excepción del Grupo Control, el resto de la población estudiada fueron pacientes visitados, entre Enero de 1984 y Junio de 1990, en el Servei de Pneumologia del Hospital General de la Ciutat Sanitaria "Vall d'Hebron" de Barcelona.

3.1.1. GRUPO CONTROL (POBLACION SANA)

3.1.1.1. Procedencia

La determinación de los niveles séricos normales de las subclases de IgG se realizó en sujetos adultos sanos que acudieron, de forma consecutiva, al Servicio de Medicina Preventiva de la Ciutat Sanitaria "Vall d'Hebron" de Barcelona, dentro del periodo de tiempo del estudio, para someterse a la revisión médica obligatoria necesaria para formalizar su contrato laboral.

3.1.1.2. Estudios Realizados

A todos ellos, se les realizó una historia clínica, una exploración física completa, un estudio radiológico del tórax con proyecciones posteroanterior y lateral y un estudio analítico de sangre que incluyó la determinación de: un hemograma completo, la glicemia, una función renal y hepática, un proteinograma y las inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM.

3.1.1.3. Criterios de Exclusión

Fueron motivo de exclusión la presencia de cualquiera de las siguientes condiciones:

- Estudio radiológico del tórax con lesiones intratorácicas agudas o crónicas.

- Antecedente de procesos infecciosos recurrentes y/o graves (meningitis, abscesos, osteomielitis, septicemias, micosis mucocutáneas, infecciones periodontales...).

- Antecedente o existencia de neoplasia sólida o hematológica.

- Antecedente de infecciones graves ó recidivantes del tracto respiratorio (otitis, sinusitis, bronquitis, absceso de pulmón o neumonía).
- Enfermedad pulmonar aguda, de cualquier etiología, o crónica (asma bronquial, limitación crónica al flujo aéreo, bronquiectasias, etc).
- Atopia (dermatitis atópioca, rinitis alérgica, sensibilidad a antígenos alimentarios...).
- Tratamientos que modifiquen o alteren la inmunidad humoral (corticoesteroides, inmunosupresores, fenilhidantoina, sales de oro, sulfasalazina)^{195, 196}.
- Inmunodeficiencia primaria de cualquier etiología.
- Enfermedad inmunológica (autoinmune) o enfermedad crónica asociada a alteraciones inmunológicas (LES, esclerosis múltiple, miastenia gravis, anemia hemolítica, diabetes méllitus, insuficiencia renal...).
- Enfermedad asociada a pérdida de proteínas (síndromes de malabsorción, síndrome nefrótico).

3.1.2. GRUPOS DE ESTUDIO

3.1.2.1. Procedencia

Todos los sujetos del estudio, fueron pacientes que acudieron a visitarse por el Servei de Pneumologia del Hospital General de la Ciutat Sanitaria "Vall d'Hebrón" de Barcelona, en régimen ambulatorio y como mínimo, en dos ocasiones.

Características de la población que acudió a la Consulta

Hasta 1988, en el Régimen de la Seguridad Social se consideró la edad pediátrica hasta los 7 años, elevándose a partir de esta fecha hasta los 14 años de edad. Ello significó que durante el periodo de estudio, en la Ciutat sanitaria del "Vall d'Hebrón" se atendieran en el Hospital General (al que pertenece nuestro Servicio) a la población comprendida entre los 7 y 14 años de edad y que a partir de 1988 su atención corriera a cargo de la Clínica Infantil; sin embargo, en ambos periodos existió un solapamiento, entre ambos Hospitales de la Ciutat Sanitaria, en la atención de la población entre los 7 y los 14 años de edad, que repercutió de manera especial en la atención en régimen

ambulatorio.

La consulta en la que se atendió a la población objeto del estudio, tiene como objetivo destacado pero no exclusivo (ya que se atiende a cualquier tipo de patología pulmonar) el estudio, el diagnóstico y el tratamiento de pacientes adultos con patología pulmonar afectos o con sospecha de padecer una inmunodeficiencia primaria de predominio humoral. Así pues, la población que acudió a la consulta no lo hizo siguiendo criterios exclusivos predefinidos, aunque en ocasiones y sin criterios uniformes, los pacientes se remitieron para el estudio de las inmunoglobulinas y/o de las subclases de la IgG.

La procedencia de los pacientes y/o el motivo por el que acudieron a visitarse a la Consulta fueron los siguientes:

- Desde la Atención primaria, dirigidos al Servei de Pneumología.
- Desde la atención primaria, dirigidos específicamente a la Consulta para el estudio de un posible déficit primario de inmunoglobulinas.
- Desde otros Servicios del Hospital, dirigidos al Ser-

vei de Pneumología con independencia de su patología de base.

- Desde otros Servicios del Hospital, dirigidos específicamente para el estudio de una posible inmunodeficiencia primaria de predominio humoral.

- Desde el propio Servei de Pneumología, dirigidos específicamenete para el estudio de las subclases de la IgG.

- Desde cualquiera de las procedencias anteriores, dirigidos específicamente por tratarse de pacientes diagnosticados previamente de una inmunodeficiencia primaria de predominio humoral.

En resumen, la población que acudió a la Consulta no es representativa de una población que pueda ser definida con criterios exclusivos dado que en ella: a) se atiende a cualquier tipo de patología pulmonar, b) se visitan pacientes previamente diagnosticados de déficits de inmunoglobulinas y c) se estudian pacientes que son remitidos de forma expresa con sospecha clínica, pero sin criterios uniformes predefinidos, de déficits de inmunoglobulinas.

3.1.2.2. Criterios de Selección y Definiciones

Dada la diversidad de la patología estudiada en la Consulta, la falta de criterios uniformes y bien establecidos en la indicación del estudio de las subclases de la IgG y por motivos económicos, la selección de la población objeto del estudio se realizó, en todos los casos, en la segunda visita del paciente tras una valoración inicial y la aplicación de criterios exclusivos de inclusión.

Valoración inicial. - La valoración del paciente se llevó a cabo tras la realización de los siguientes estudios y exploraciones: historia clínica; exploración física completa; analítica de sangre que incluyó la determinación de: hemograma completo, glicemia, función renal y hepática, proteínas totales, albúmina, proteinograma, IgG, IgA, IgM, IgE, CH50, α 1-antitripsina, anticuerpos antinucleares; estudio radiológico del torax con proyecciones posteroanterior y lateral; test del sudor; estudio radiológico de senos frontales, paranasales y maxilares cuando existió antecedente o sospecha de sinusitis; tomografía axial computarizada del tórax cuando existió sospecha clínica o radiológica (Rx torax) de bronquiectasias.

Definiciones. La diferenciación entre enfermedades respiratorias que cursan con obstrucción de las vías aéreas (limitación crónica al flujo aéreo, asma bronquial, bronquitis asmática, asma bronquial crónica, bronquitis crónica, bronquitis crónica obstructiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica...) es en ocasiones difícil; ya que puede coexistir más de una entidad en un mismo paciente y no siempre existe unanimidad de criterios al definir las diferentes entidades clínicas. No es nuestra intención hacer valoraciones sobre los diferentes criterios que en la actualidad se utilizan para definir las; no obstante, creemos necesario describir las características clínicas que se siguieron para incluir a los pacientes dentro de cada uno de las entidades antes mencionadas:

- Asma bronquial (AB) : dentro de la denominación de asma bronquial se incluyeron a pacientes con obstrucción aguda, intermitente y ampliamente reversible de las vías aéreas bien de forma espontánea o tras tratamiento broncodilatador.

- Asma bronquial crónica (ABC): dentro de la denominación de asma bronquial crónica se incluyeron a pacientes con obstrucción persistente de las vías aéreas, que requieren tratamiento continuado y cuya clínica no es nunca completamente reversible ni de forma espontánea ni por efecto de fármacos broncodilatadores y el inicio de la enfermedad

fue la clásica de los pacientes con asma bronquial; es decir, disnea con sibilancias y expectoración blanca espumosa.

- Bronquitis crónica (BNC): dentro de la denominación de bronquitis crónica se incluyeron aquellos sujetos con excesiva secreción crónica o recurrente en el árbol bronquial, no debida a otros procesos como tuberculosis o bronquiectasias, que persiste la mayoría de días durante al menos tres meses del año y durante dos o más años consecutivos.

- Bronquitis crónica obstructiva (BNCO): dentro de la denominación de bronquitis crónica obstructiva se incluyeron a pacientes con obstrucción persistente de las vías aéreas no completamente reversible de forma espontánea o por efecto de fármacos broncodilatadores y cuyo inicio de enfermedad fue la de los pacientes con bronquitis crónica y que clínicamente suelen acompañarse de tos y expectoración mucopurulenta habitual.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): dentro de la denominación de enfermedad obstructiva crónica se incluyeron a pacientes con obstrucción persistente y no reversible de las vías aéreas catalogados como BNCO, ABC o como enfisema pulmonar. No se incluyeron dentro de la

denominación de EPOC la presencia de obstrucción no reversible de las vías aéreas secundaria o que acompaña a otras entidades clínicas como: fibrosis quística, bronquiectasias, bronquiolitis obliterante u otras enfermedades pulmonares intersticiales (sarcoidosis, neumonía eosinófila crónica, conectivopatías, linfangioleiomiomatosis).

- Otras definiciones.- Infecciones respiratorias de repetición: procesos infecciosos del tracto respiratorio, a excepción de los procesos neumónicos y con independencia del tipo de germen causante, que cursan con fiebre y en un número mínimo de tres episodios al año.

Hiperreactividad bronquial: respuesta exagerada de las vías aéreas ante estímulos físicos, químicos o inmunológicos que se manifiestan por obstrucción al flujo aéreo (Normativa SEPAR 1987)

- Criterios de Inclusión y Grupos de estudio. Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes pertenecientes a cualquiera de los siguientes Grupos:

A.- Pacientes afectos de Inmunodeficiencia primaria de predominio humoral ya conocida o diagnosticada en la consulta.

B.- Pacientes afectos de bronquiectasias de etiología

desconocida.

C.- Pacientes con historia de neumonías de repetición.

D.- Pacientes afectos de bronquitis obstructiva crónica no explicada por el tabaquismo, antecedente laboral ni otra circunstancia conocida asociada ó que presentaban más de tres episodios de fiebre al año relacionados con el aparato respiratorio.

E.- Pacientes con asma bronquial crónica de difícil control, con más de tres episodios al año de fiebre relacionada con el aparato respiratorio o ambos.

F.- Pacientes con procesos infecciosos recurrentes (tres o más al año) del aparato respiratorio (sinusitis, bronquitis), o bien otitis. Fueron excluidos de este grupo, todos aquellos pacientes que podían ser incluidos en cualquiera de los grupos anteriores.

G.- Los pacientes pertenecientes a los Grupos C y E, fueron comparados respectivamente con pacientes afectos de neumonía y asma bronquial que no cumplían los criterios de inclusión en los Grupos anteriores.

3.1.2.3. Criterios de Exclusión

Se excluyeron del estudio todos aquellos pacientes afectados de cualquiera de las enfermedades siguientes:

1.- Enfermedades capaces de dar lugar a alteraciones y déficits secundarios de inmunidad humoral

- Neoplasia sólida o hematológica.
- Tratamiento con fármacos inmunosupresores no corticoesteroides, fenilhidantoína, sales de oro y sulfadiazina.
- Inmunodeficiencias primarias o secundarias de predominio celular.
- Malnutrición.
- Presencia de enfermedad crónica asociada a pérdida de proteínas (síndrome nefrótico, síndrome de malabsorción...).
- Presencia de enfermedad inmunológica (diabetes mellitus, enfermedad autoinmune...).

2.- Enfermedades capaces de originar cualquiera de las alteraciones pulmonares definidas en los Grupos de estudio:

- Malformaciones congénitas del aparato respiratorio (quiste broncogénico, sequestro pulmonar, fístula pulmonar arteriovenosa, síndrome de McLeod, traqueobroncomalacia, síndrome de Mounier-Kuhn, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan...).

- Enfermedades congénitas con incidencia directa sobre los mecanismos defensivos del pulmón (mucoviscidosis, déficit de α 1-antitripsina...).

- Presencia o antecedente de patología adquirida capaz de dar origen a lesiones pulmonares residuales favorecedoras de infecciones pulmonares recurrentes y/o bronquiectasias (tuberculosis pulmonar, aspergilosis broncopulmonar, cuerpo extraño, carcinoma broncogénico, aspiración de contenido gástrico, inhalación de sustancias irritativas, drogadicción por vía parenteral, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren...).

3.2. DETERMINACION DE LOS VALORES SERICOS DE REFERENCIA DE LAS SUBCLASES DE LA IgG EN LA POBLACION ADULTA SANA

3.2.1. MUESTRAS

La determinación de las subclases de la IgG humana se realizó en suero. La extracción de sangre total se hizo empleando tubos de vacío sin ningún aditivo, que se dejó coagular a temperatura ambiente y con posterioridad se centrifugó a 6500 rpm durante 10 minutos. En caso de no poder realizar el análisis de inmediato, la muestra se congeló a -20°C .

3.2.2. ANTISUEROS

3.2.2.1. Subclases de la IgG

Se utilizaron anticuerpos monoclonales (AcMo) anti-IgG total dirigidos frente a la región Fc (marca Jansen, Referencia: 2393371, N° de lote: MH16-01-MO4) y anti-IgG específica de subclases dirigidos frente a las regiones Fab

(cuyas Referencias y N° de lote fueron respectivamente: 14898 y MH161-1-MO1 para la IgG1; 2414791 y MH162-1-MO1 para la IgG2; 2385590 y MH163-1-MO1 para la IgG3; y 2385691 y MH164-1-MO1 para la IgG4). Estos Ac Mo fueron obtenidos por la técnica convencional de producción de hibridomas y purificados mediante cromatografía de intercambio iónico. Todos ellos son considerados AcMo de referencia por la OMS¹⁹⁷.

Las características químicas de los AcMo utilizados fueron las siguientes:

- AcMo anti-IgG humana conjugada con peroxidasa de rábano: concentración del conjugado de 0.5 mg/ml y densidad óptica (A403/A280) = 0.41.
- AcMo anti-IgG1, anti-IgG2, anti-IgG3 y anti-IgG4 con una concentración de 0.5 mg/ml.

3.2.3. ESTANDAR PARA SUBCLASES DE LA IgG.

Para la realización de la curva estándar, se utilizó un estándar de referencia de la OMS (H00-03) valorado para las

cuatro subclases. Las concentraciones del estándar, obtenidas por IDR, poseían los siguientes valores: IgG1 = 610 mg/ml; IgG2 = 330 mg/ml; IgG3 = 47 mg/ml e IgG4 = 62 mg/ml.

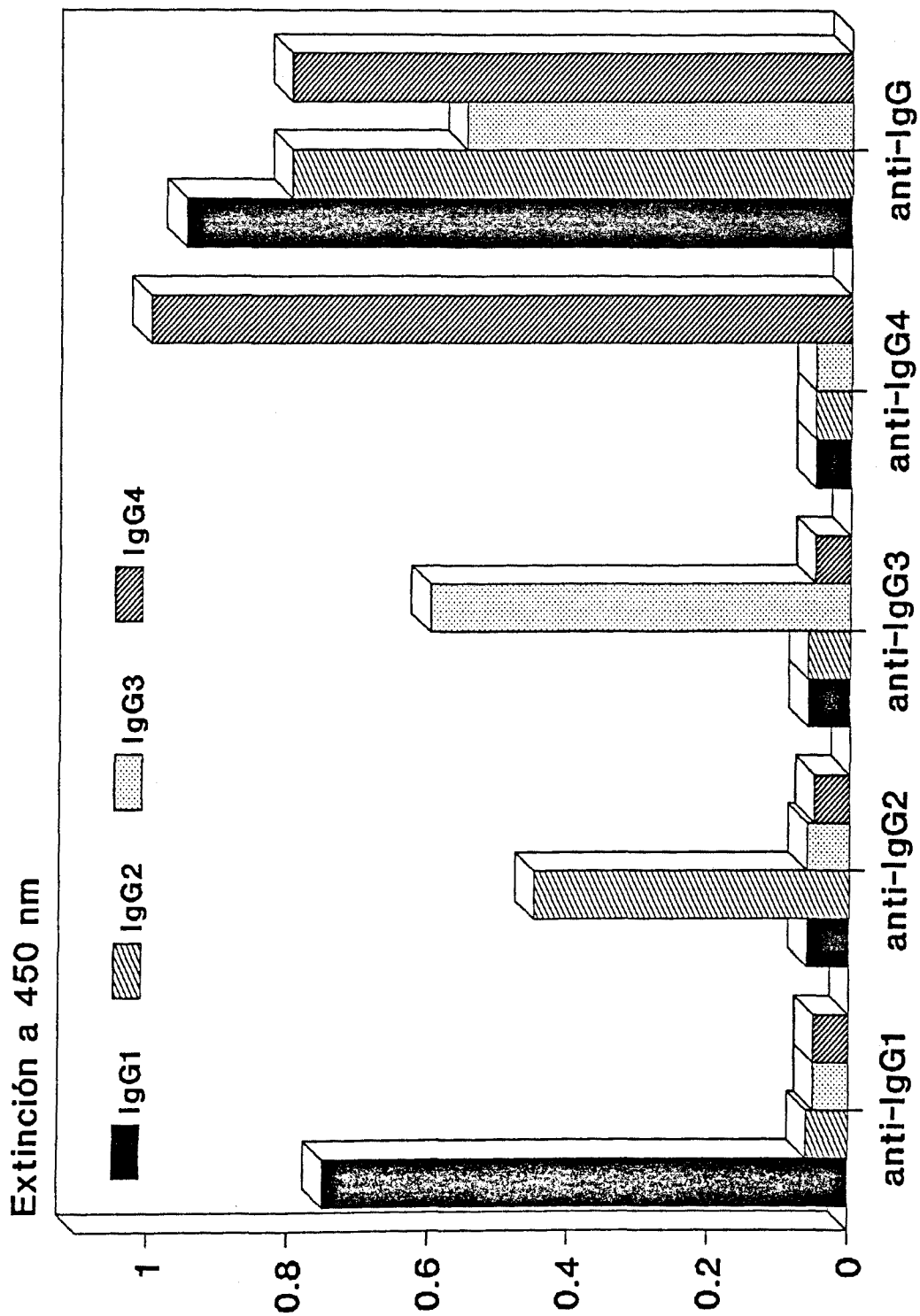
3.2.4. ESPECIFICIDAD DE LOS AcMo.

La especificidad de los AcMo utilizados, demostrada con preparaciones aisladas de las 4 subclases y con una preparación de la IgG total mediante técnica de IDR, es alta para cada una de las subclases de la IgG y no muestran reacciones cruzadas valorables. Asimismo, la reactividad de la IgG total para las cuatro subclases es elevada (Figura 3.1.).

3.2.5. CUANTIFICACION DE LAS SUBCLASES DE IgG.- METODO DE ELISA

La cuantificación de los niveles séricos de las subclases de IgG se realizó mediante una técnica de ELISA basada en el método descrito por Metzger et al¹⁹⁸.

Fig. 3.1. Especificidad de los AcMO



3.2.5.1. Fundamento del método

El método que se utilizó para la valoración de las subclases de la IgG es un ELISA basado en la técnica del "sandwich".

Se inmovilizan los Ac Mo específicos de subclases en un soporte sólido, en nuestro caso, en pocillos de microtitulación de alta afinidad que adsorben los AcMo específicos de subclases. Posteriormente se intercalan los lavados adecuados entre las sucesivas incubaciones, se bloquean los lugares no ocupados para evitar posibles uniones inespecíficas y se incuban las muestras, el estándar y los controles a las diluciones apropiadas.

La unión antígeno-anticuerpo se evidencia mediante la adición de anti-IgG humana conjugada con peroxidasa y la reacción se revela empleando tetrametilbencidina (TMB) como sustrato. La intensidad de color producido en la reacción es cuantificada con la lectura de la su densidad óptica (DO) a 450 nm y la concentración de cada IgG específica se calcula extrapolando la DO de la muestra problema a la curva estándar.

3.2.5.2. Estandarización de la Técnica

La estandarización de la técnica de ELISA se llevó a cabo con la optimización de los siguientes puntos: tampones a utilizar; volúmenes de incubación; establecimiento de los periodos y de las condiciones de la incubación; determinación de las diluciones de los sueros problemas y del conjugado.

Procedimiento

Una vez optimizados los diferentes aspectos tecnológicos, las condiciones óptimas de realización de la técnica fueron las siguientes:

1.- Recubrimiento de las placas: se utilizaron placas de microtitulación de alta afinidad y fondo plano (marca Nunc) empleándose como tampón de acoplamiento al tampón fosfato salino (PBS) con un pH de 7.3, en el que se diluyó la anti-IgG específica de subclase a una concentración de 2-4 µg/ml. Se incubaron 100 µl por pocillo de la solución de anticuerpo durante un mínimo de 16 horas a 4°C.

2.- Previo al bloqueo de los pocillos, se dejó que las placas alcanzaran la temperatura ambiente y se lavaron

una vez con tampón de lavado (PBS/0.005% Tween 20).

3.- El bloqueo de las uniones inespecíficas se realizó incubando 150 μ l por pocillo de PBS/1%BSA, durante una hora a temperatura ambiente.

4.- 4 lavados de las placas.

5.- La preparación de las diluciones del estándar y de los sueros problemas, se realizó en tampón diluyente (PBS/0.1%, gelatina/0.02%, Tween 20/0.001%, mertiolate, pH 7.3).

Estandar: diluciones seriadas a 1/2, desde 1/5000 a 1/320.000.

Sueros problemas: para la IgG1 y la IgG3 de 1/40.000, 1/80.000 y 1/160.000; para la IgG2 y la IgG4 de 1/20.000, 1/40.000 y 1/80.000.

Se incubaron 100 μ l por pocillo de cada dilución, por duplicado durante 1 hora a 37°C.

6.- 4 lavados de las placas.

7.- Se incubaron 100 μ l de AcMo anti-IgG total con-

jugado con peroxidasa de rábano, diluido en tampón diluyente a una concentración de 2 µg por ml, durante una hora a 37°C.

8.- 6 lavados de las placas.

9.- Se preparó la solución stock de sustrato (6 mg TMB al 6% en H₂O).

Se incubaron 100 µl por pocillo de solución de trabajo de TMB (200 µl + 12 ml de tampón acetato + 12 µl de H₂O₂ al 3%) a temperatura ambiente y en oscuridad durante 20 minutos.

10.- Se detuvo la reacción con 30 µl por pocillo de solución de H₂SO₄ 2M.

11.- Se leyó la densidad óptica a 450 nm en un lector de microplacas de ELISA (Titertek Multiskan, Flow Laboratories, Helsinki, Finlandia).

12.- Para el cálculo de los resultados se realizó una curva en papel semilogarítmico de la absorbancia obtenida para las diferentes diluciones del estándar (escala lineal) frente a su concentración, en mg/dl (escala logarítmica).

13.- Para validar cada ensayo se utilizaron 2 sueros con concentraciones conocidas de las 4 subclases de la IgG, uno con niveles bajos y otro con niveles dentro de los límites normales, evaluados en nuestro laboratorio y congelados en alíquotas a - 20°C. Estos sueros se procesaron en cada una de las series analíticas y en las mismas condiciones que para las muestras problemas.

3.2.5.3. Cálculo de la precisión intra e interensayo.

Coeficiente de variación (CV) intraensayo.- Se obtuvo en base a duplicados de las muestras. Para cada una de las subclases se calculó en 5 ensayos diferentes, determinándose el CV intraensayo como la media de los CV obtenidos. Se aceptó un CV intraensayo de hasta el 15% (máximo obtenido en nuestro laboratorio para las técnicas de ELISA).

Coeficiente de variación (CV) interensayo.- Se determinó realizando 5 ensayos diferentes para cada una de las subclases. El CV se obtuvo determinando la media de los valores de cada una de las diluciones de la curva estándar. Se aceptó un CV interensayo inferior al 8% (máximo obtenido en nuestro laboratorio para las técnicas de ELISA).

3.2.5.4. Estudio de la correlación entre la IgG total y las subclases

La correlación entre la IgG total, determinada por nefelometría, y la suma de las cuatro subclases se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

3.3. NIVELES SERICOS DE REFERENCIA EN LA POBLACION DE 7 A 15 AÑOS DE EDAD

Como niveles de referencia para cada una de las subclases de la IgG en la población de 7 a 14 años de edad, se han utilizado los establecidos previamente por Jimenez et al.⁸⁶ para cada uno de los grupos de los siguientes grupos de edad: de 6 a 8 años, de 8 a 10 años, de 10 a 12 años y de 12 a 14 años.

La utilización de los niveles de referencia de Jimenez et al., se realizó en base a que: 1) la población de estudio por ellos utilizada pertenece a nuestro mismo medio; 2) el estudio se realizó dentro del tiempo en que fue realizada esta tesis y 3) tanto la metodología utilizada para la cuantificación de las SIgG (técnica de ELISA) como la utilización de antisueros antisubclases de IgG (AcMo de referencia de la OMS) y la aplicación del análisis estadístico para determinar los valores de referencia (rango superior e inferior) fueron similares a los nuestros.

3.4. CUANTIFICACION DE LAS INMUNOGLOBULINAS: IgG, IgA, IgM e IgE

La determinación de los valores séricos de la IgG total, la IgA, y la IgM se realizó mediante técnica nefelométrica utilizando equipos Beckman¹⁹⁹. Los niveles de referencia utilizados fueron los mismos a los establecidos previamente en nuestro laboratorio: IgG, 850 - 1600 mg/dl; IgA, 75 - 350 mg/dl; IgM, 58 - 265 mg/dl.

La medición de la IgE fue obtenida por radioinmunoensayo con el equipo Phadebas IgE PRIST²⁰⁰.

3.5. ESTUDIO DE LA FUNCION PULMONAR

Una valoración de la función respiratoria fue realizada a todos los pacientes en el momento del inicio del estudio cuando estuvieron libres de síntomas o en fase estable si padecían una enfermedad pulmonar crónica.

3.5.1. PARAMETROS ESTUDIADOS

El estudio de la función pulmonar se realizó mediante una espirometría forzada simple e incluyó los siguientes parámetros: capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y relación $(FEV1/FVC) \times 100$ (FEV1%). Todos los volúmenes fueron corregidos en condiciones BTPS y los resultados han sido expresados como porcentaje de los valores de referencia.

La espirometría forzada fue realizada usando un espirómetro de agua modelo Spiro-Junior (Jaeger) o un Pulmonary Calculator System HP 47804A provisto de un convertidor A/D HP 47310A, un transductor de flujo HP 47304A, un neumotacómetro tipo Fleish N°3 HP 421073B y un microprocesador HP 9825B (Hewlett Packard). Como valores de referencia en la población adulta se utilizaron los de Roca

et al²⁰¹; para la población igual o inferior a los 15 años de edad se utilizaron los de Cobos et al²⁰².

3.5.2. PRUEBAS DE BRONCOPROVOCACION

A todos los pacientes incluidos en el Grupo de IRR se les practicaron pruebas de provocación bronquial para detectar la presencia de hiperreactividad bronquial. Para lo cual, se realizó una prueba broncodilatadora (PBD) y si ésta fue negativa, se practicó una prueba de broncoprovocación con metacolina inhalada.

La PBD se llevó a cabo después de realizar una espirometría forzada administrando dos inhalaciones de salbutamol (200 mcg) mediante un inhalador provisto de válvula dosificadora y repitiendo, a los 20 minutos, la espirometría forzada realizando tres maniobras espirométricas y escogiendo aquella cuya suma del FVC y FEV1 fue mayor.

La prueba de provocación con metacolina inhalada se realizó siguiendo el método abreviado propuesto por Parker et al²⁰³ y modificado por Chathman et al²⁰⁴ con un nebulizador De Vilbiss 646.

3.5.3. PATRONES DE FUNCION RESPIRATORIA

Los patrones de función respiratoria fueron definidos siguiendo los siguientes criterios:

- Normal: cuando el FVC y el FEV1 fueron superiores al 80% de sus valores teóricos respectivos.

- Obstructivo: cuando el FEV1% fue inferior al 80% del valor teórico en la población de menos de 30 años de edad e inferior al 70% en la población mayor de 30 años.

- Restrictivo: cuando el FVC fue menor del 80% del valor teórico acompañado de un valor normal o incrementado del FEV1%.

- Hiperreactividad bronquial. Se consideró la presencia de hiperreactividad bronquial cuando la respuesta a la prueba broncodilatadora en el FEV1 fue del 15% o más según la fórmula: $FEV1 = (FEV1 \text{ post} - FEV1 \text{ pre} / FEV1 \text{ pre}) \times 100$, si además, la mejoría absoluta del FEV1 fue igual o superior a 200 ml. Cuando la PBD fue negativa, la hiperreactividad bronquial se diagnosticó cuando la prueba de broncoprovocación con metacolina inhalada mostró un descenso del FEV1 de al menos el 15% del valor basal.

3.6. METODOLOGIA ESTADISTICA

3.6.1. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

Se realizó una base de datos que recogió todos los aspectos reseñados de los pacientes; para lo cual, se utilizó el programa DBASE IV (Ashton-Tate Corporation; Versión española, Madrid 1988).

A partir de los datos de DBASE IV, el análisis estadístico se realizó mediante el paquete de programas SPSS-PC^{205, 206}.

Todos los datos fueron procesados utilizando un Olivetti Personal Computer M24.

3.6.2. CALCULO DE LOS VALORES DE REFERENCIA DE LAS SUBCLASES DE LA IgG EN LA POBLACION SANA.

Para cada una de las subclases de la IgG se determinó si sus valores seguían una distribución Normal; para lo cual, se aplicó el análisis de Kolmogorov-Smirnof. Ante una distribución Normal, los intervalos de referencia se expresaron como la media ± 2 veces la desviación estándar

(2DE). En los casos de distribución no Normal, los límites de referencia se establecieron a partir del rango superior e inferior de los valores obtenidos.

3.6.3. VALORACION ESTADISTICA DE LAS VARIABLES CUALITATIVAS

El análisis de las variables cualitativas entre los diferentes grupos estudiados se realizó mediante la prueba del Ji cuadrado y de la fórmula exacta de Fisher. Se consideró un nivel de significación $\alpha = 0.05$.

3.6.4. VALORACION ESTADISTICA DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS

Tanto en el texto como en las tablas, los resultados han sido expresados como la media \pm DE.

El análisis de los datos fue realizado mediante el estudio de la T de Student para variables cuantitativas cuando los datos seguían una distribución normal y las varianzas fueron iguales; si la distribución de los datos no fue normal y/o las varianzas fueron desiguales, se aplicó la prueba de Wilcoxon (Wilcoxon rank sum) para datos no apareados. En ambos casos, se consideró un nivel de significación $\alpha = 0.05$.

3.7. BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA

La búsqueda de la bibliografía hasta el año 1984 fue realizada mediante la utilización del Cumulated Index Medicus, Bethesda: National Library of Medicine.

A partir del año 1984, se utilizó el Sistema automatizado Medline en CD-ROM.

CAPITULO 4. RESULTADOS

4.1. POBLACION ESTUDIADA

4.1.1. GRUPO CONTROL (POBLACION SANA)

Para el cálculo de los valores de referencia se utilizó el suero de 100 adultos sanos, con edades comprendidas entre 18 y 63 años de edad (edad media de 40.09 ± 10.09 años \pm DS) de los cuales 50 eran hombres y 50 mujeres con edades homogéneas en ambos grupos.

4.1.2. GRUPOS DE ESTUDIO

La población estudiada la constituyeron 356 individuos (211 varones y 145 mujeres) con edades comprendidas entre 7 y 79 años (edad media de 33.48 ± 20.17 años \pm DS); de los que 257 fueron adultos (147 varones y 110 mujeres) con edades comprendidas entre 16 y 79 años (edad media de 42.4 ± 16.8 años \pm DE) y 99 menores de 16 años de edad (64 varones y 35 mujeres) con edades comprendidas entre 7 y 15 años (edad media de 10.8 ± 2.6). El tiempo de seguimiento fue de 2 meses a 6 años (tiempo medio de 1.85 ± 1.81 años \pm DE).

4.1.2.1. Déficits Primarios de Inmunoglobulinas

- Déficit de IgA, fueron estudiados 25 pacientes (18 varones y 8 mujeres) con edades comprendidas entre 7 y 58 años (edad media de 18.32 ± 12.03 años \pm DE) de los que 12 fueron adultos y 13 menores de 16 años. El tiempo de seguimiento fue de 3 meses a 6 años (con un tiempo medio de 2.71 ± 2.24 años \pm DE).

- Déficit de IgE, fueron estudiados 14 pacientes (8 varones y 6 mujeres) con edades comprendidas entre 8 y 74 años (edad media de 38.71 ± 19.43 años \pm DE) de los que 11 fueron adultos y 3 menores de 16 años. El tiempo de seguimiento fue de 6 meses a 3 años (con un tiempo medio de 1.99 ± 1.76 años \pm DE).

4.1.2.2. Bronquiectasias

Fueron estudiados 65 pacientes (37 varones y 28 mujeres), con edades comprendidas entre 10 y 74 años (edad media de 39.52 ± 17.71 años \pm DE) de los que 56 fueron adultos y 9 menores de 16 años. El tiempo de seguimiento fue de 3 meses a 6 años (con un tiempo medio de 1.99 ± 1.87 años \pm DE).

4.1.2.3. Neumonía

- Neumonías de repetición. Fueron estudiados 45 pacientes (22 varones y 23 mujeres) con edades comprendidas entre 7 y 62 años (edad media de 22.21 ± 16.50 años \pm DE), de los que 31 fueron adultos y 14 menores de 16 años. El tiempo de seguimiento fue de 6 meses a 6 años (con un tiempo medio de 2.80 ± 2.54 años \pm DE).

- Neumonía. Fueron estudiados 18 pacientes (8 varones y 10 mujeres) con edades comprendidas entre 10 y 78 años (edad media de 30 ± 23.34 años \pm DE), de los que 14 fueron adultos y 4 menores de 16 años. El tiempo de seguimiento fue de 2 meses a 3 años (con un tiempo medio de 0.81 ± 0.61 años \pm DE).

4.1.2.4. BNCO

Fueron estudiados 43 pacientes adultos (35 varones y 8 mujeres) con edades comprendidas entre 26 y 79 años (edad media de 57.08 ± 11.69 años \pm DE). El tiempo de seguimiento fue de 2 meses a 5 años (con un tiempo medio de 1.29 ± 1.34 años \pm DE).

4.1.2.5. Infecciones Respiratorias Recurrentes

Fueron estudiados 43 pacientes (23 varones y 15 mujeres) con edades comprendidas entre 7 y 77 años (edad media de 25.08 ± 16.36 años \pm DE), de los que 28 fueron adultos y 15 menores de 16 años. El tiempo de seguimiento fue de 3 meses a 6 años (con un tiempo medio de 2.35 ± 1.89 años \pm DE).

4.1.2.6. Asma Bronquial

- Asma bronquial crónica, fueron estudiados 53 pacientes (29 varones y 24 mujeres) con edades comprendidas entre 7 y 78 años (edad media de 35.37 ± 19.43 años \pm DE), de los que 39 fueron adultos y 14 menores de 16 años. El tiempo de seguimiento fue de 4 meses a 6 años (con un tiempo medio de 2.85 ± 2.06 años \pm DE).

- Asma bronquial simple, fueron estudiados 50 pacientes (26 varones y 24 mujeres) con edades comprendidas entre 7 y 58 años (edad media de 20.97 ± 14.62 años \pm DE), de los que 23 fueron adultos y 27 menores de 16 años. El tiempo de seguimiento fue de 2 meses a 3 años (con un tiempo medio de 0.92 ± 0.76 años \pm DE).

4.2. ESTANDARIZACION DE LA METODOLOGIA

4.2.1. CURVA ESTANDAR DE CADA SUBCLASE

La curva estándar obtenida para cada una de las subclases se muestra en la Figura 4.1 y el factor de dilución de los sueros problemas según la IgG total correspondiente, se indican en la Tabla 4.1. En nuestras series y en las condiciones de trabajo en que se ha realizado la técnica de ELISA, la sensibilidad de la misma para cada una de las subclases fue de 5 mg/dl.

4.2.2. PRECISION INTRA E INTERENSAYO

El coeficiente de variación intraensayo para cada una de las subclases osciló entre el 2.9% para la IgG1 y el 4.4% para la IgG4, siendo el valor medio del mismo para las cuatro subclases del 3.5% (límite máximo aceptado del 8%) (Tabla 4.2)

El coeficiente de variación interensayo para cada una de las subclases osciló entre el 8.8% para la IgG2 y el 12.2% para la IgG1, siendo el valor medio del mismo para las cuatro subclases del 10.7% (el límite máximo aceptado del 15%) (Tabla 4.2).

Figura 4.1. Curvas estándar

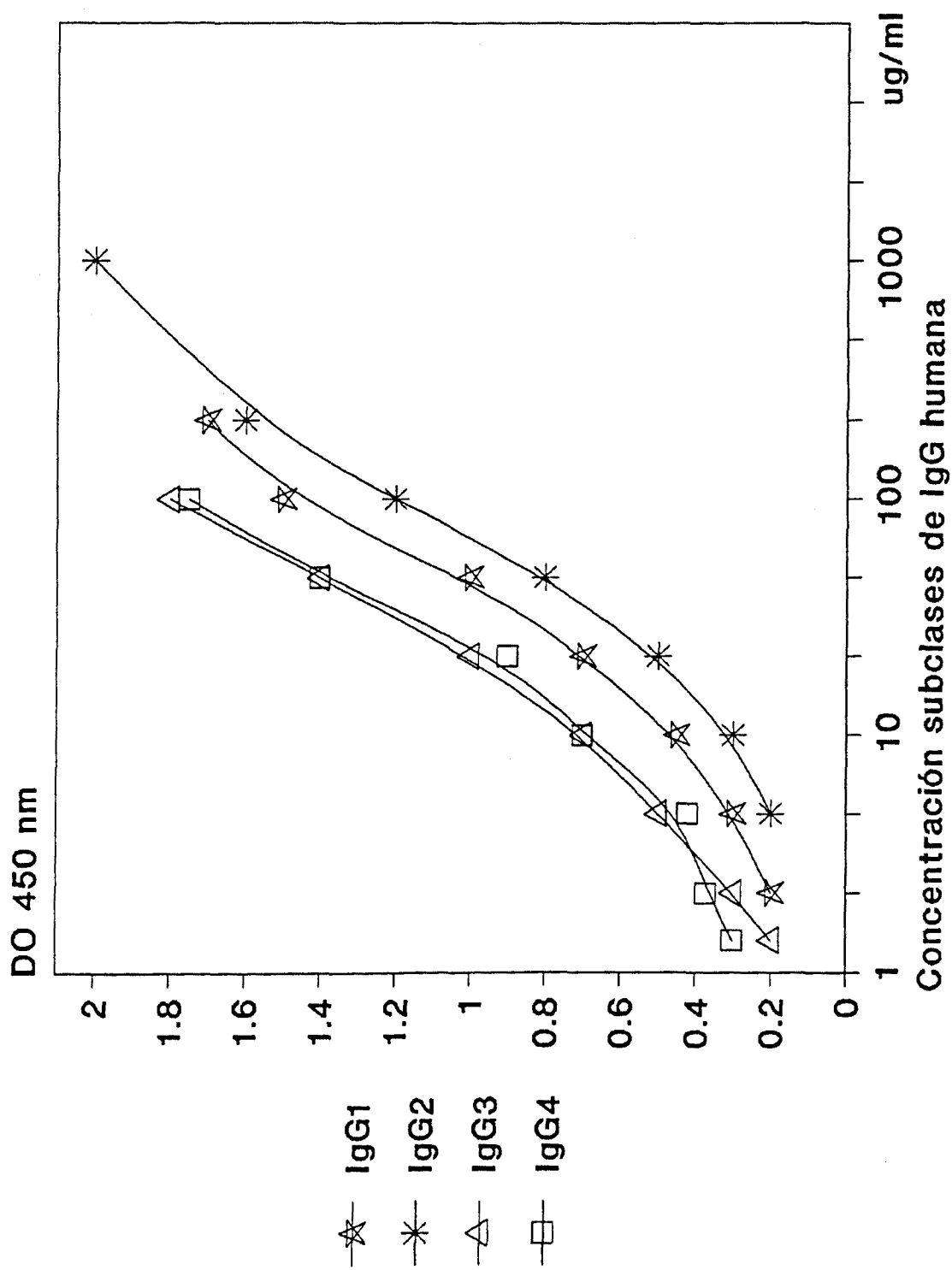


TABLA 4.1 FACTOR DE DILUCION SEGUN EL NIVEL SERICO DE LA IgG TOTAL

<u>IgG Total*</u>	<u>IgG1</u>	<u>IgG2</u>	<u>IgG3</u>	<u>IgG4</u>
< 200	10.000	1.000	1.000	1.000
200-800	40.000	20.000	10.000	10.000
800-1600	80.000	40.000	40.000	20.000
> 1600	160.000	80.000	40.000	40.000

* valores de IgG total expresados en mg/dl

TABLA 4.2 CALCULO DE LA PRECISION DE LA TECNICA

<u>Subclase</u>	<u>C. V.* Intraensayo (%)</u>	<u>C. V. Interensayo (%)</u>
IgG1	2.9	12.2
IgG2	3.6	8.8
IgG3	3.2	11.0
IgG4	4.4	11.1
media	3.5	10.7

C.V. = Coeficiente de variación

4.3 NIVELES DE REFERENCIA DE LAS SUBCLASES EN POBLACION

ADULTA SANA: GRUPO CONTROL

La distribución de frecuencias de las subclases, determinadas a partir del suero de 100 adultos sanos, mostró sólo para la IgG1 una distribución Normal, mientras que para las otras tres subclases, existió un sesgo para los valores más bajos. Por ello, los valores de normalidad se establecieron para la IgG1 teniendo en cuenta la media \pm 2DE y para las tres subclases restantes, según el rango (Tabla 4.3).

Los intervalos de normalidad establecidos fueron los siguientes: IgG1 entre 261 y 1081 mg/dl, IgG2 entre 70 y 392 mg/dl, IgG3 entre 22 y 288 mg/dl e IgG4 entre 5 y 156 mg/dl. El porcentaje relativo de IgG total para cada una de las subclases fue del 65%, 23%, 8% y 4% respectivamente.

La suma de las medias de los valores de las 4 subclases de la IgG obtenidas por la técnica de ELISA fueron similares a la suma de las medias de la IgG total valorada por nefelometría, con un coeficiente de correlación de Pearson $r = 0.894$, $p < 0.01$.

Tabla 4.3 VALORES SERICOS DE REFERENCIA DE LAS SUBCLASES EN LA POBLACION ADULTA SANA#

<u>Subclase</u>	<u>media ± DE</u>	<u>%</u>	<u>Rango</u>	<u>Intervalo Normal</u>
IgG1	671 ± 205	65	400 - 1520	261 - 1081*
IgG2	232 ± 81	23	112 - 408	112 - 408**
IgG3	82 ± 43	8	22 - 288	22 - 288**
IgG4	44 ± 33	4	5 - 156	5 - 156**

valores expresados en mg/dl

* media ± 2 Desviaciones estándar (DE)

** Rango

4.4. DEFICITS DE SUBCLASES DE LA IGG

De los 356 pacientes estudiados, se observaron niveles bajos de subclases de la IgG en 134 pacientes (37.64%) (Figura 4.2), con edades comprendidas entre 7 y 74 años, de los que 76 fueron varones y 58 mujeres (relación, 1.3:1). Los déficits de SIgG correspondieron a: un déficit selectivo de IgG2 en 78 casos (22%), un déficit selectivo de IgG3 en 14 casos (4%), un déficit selectivo de IgG4 en 13 casos (3.6%) y un déficit combinado de SIgG en 29 casos (8%) (Figura 4.3).

Entre la población adulta, se observaron niveles bajos de SIgG en 80 de los 257 pacientes (31.25%) estudiados (Figura 4.2), con edades comprendidas entre los 16 y 74 años (edad media de 38.56 ± 16.49 años \pm DE), de los que 45 fueron varones y 35 mujeres (relación, 1.3:1). Los déficits de SIgG correspondieron a: un déficit selectivo de IgG2 en 42 casos (16%), de IgG3 en 14 casos (5.4%), de IgG4 en 8 casos (3%) y un déficit combinado de SIgG en 16 casos (6%) (Figura 4.4).

Entre la población menor de 16 años, se observaron niveles bajos de SIgG en 54 de los 99 pacientes (54.5%) estudiados (Figura 4.2), con edades comprendidas entre los 7 y 15 años (edad media de 11.1 ± 2.57 años \pm DE), de los

Figura 4.2. Déficits de Subclases de IgG en la población estudiada según la edad

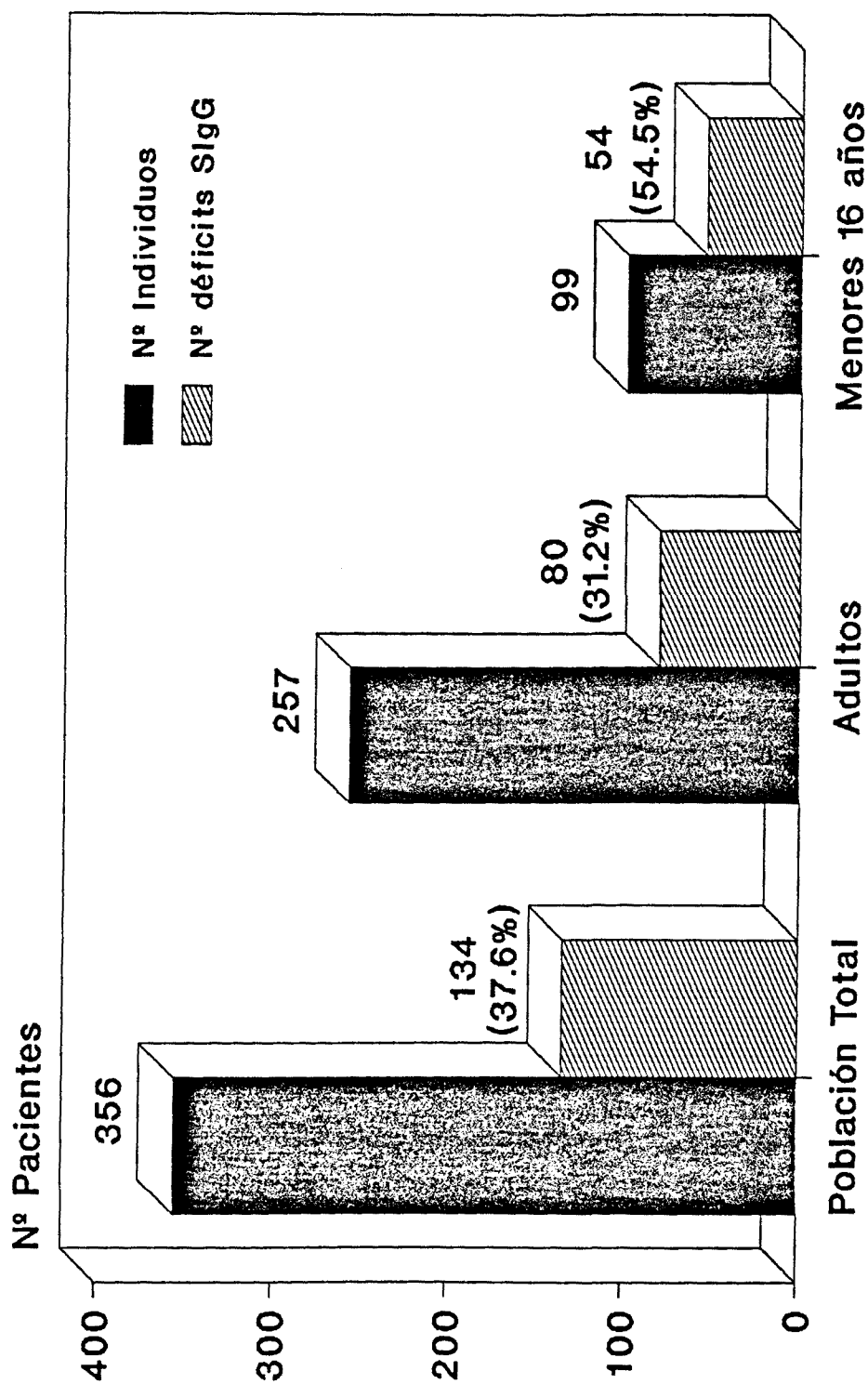
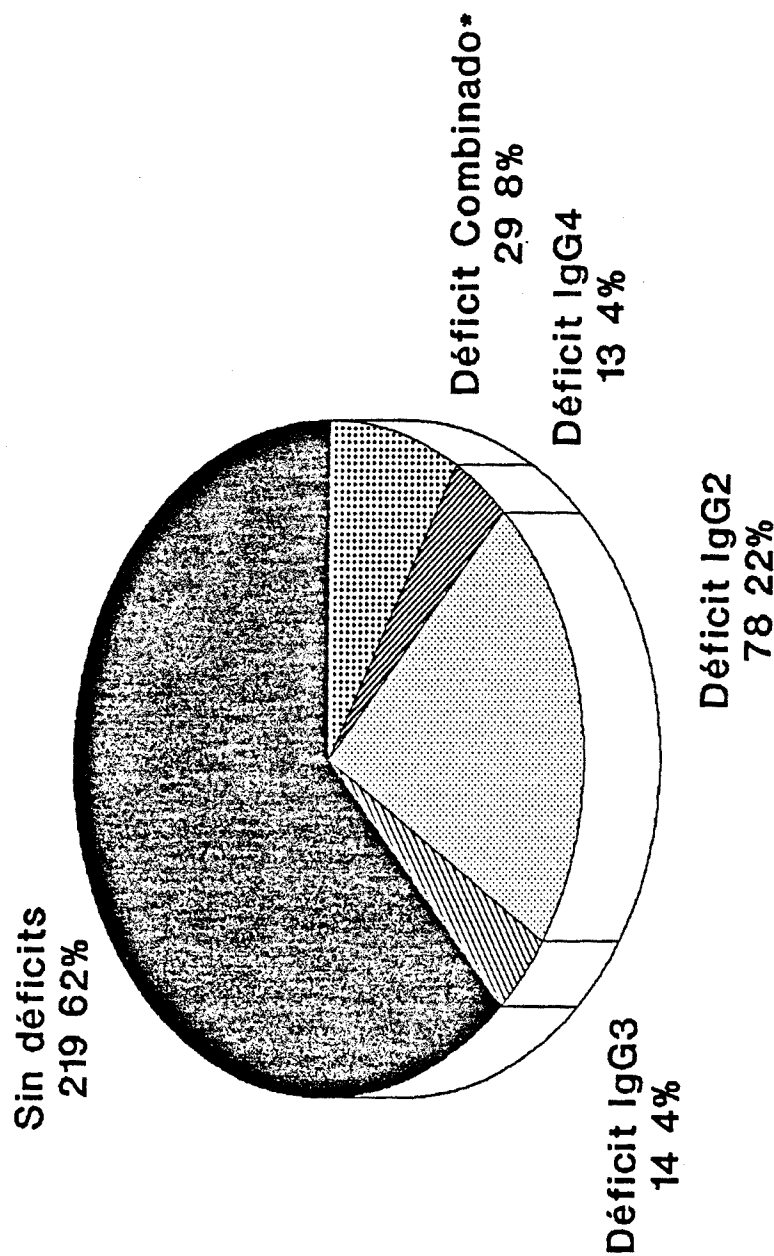
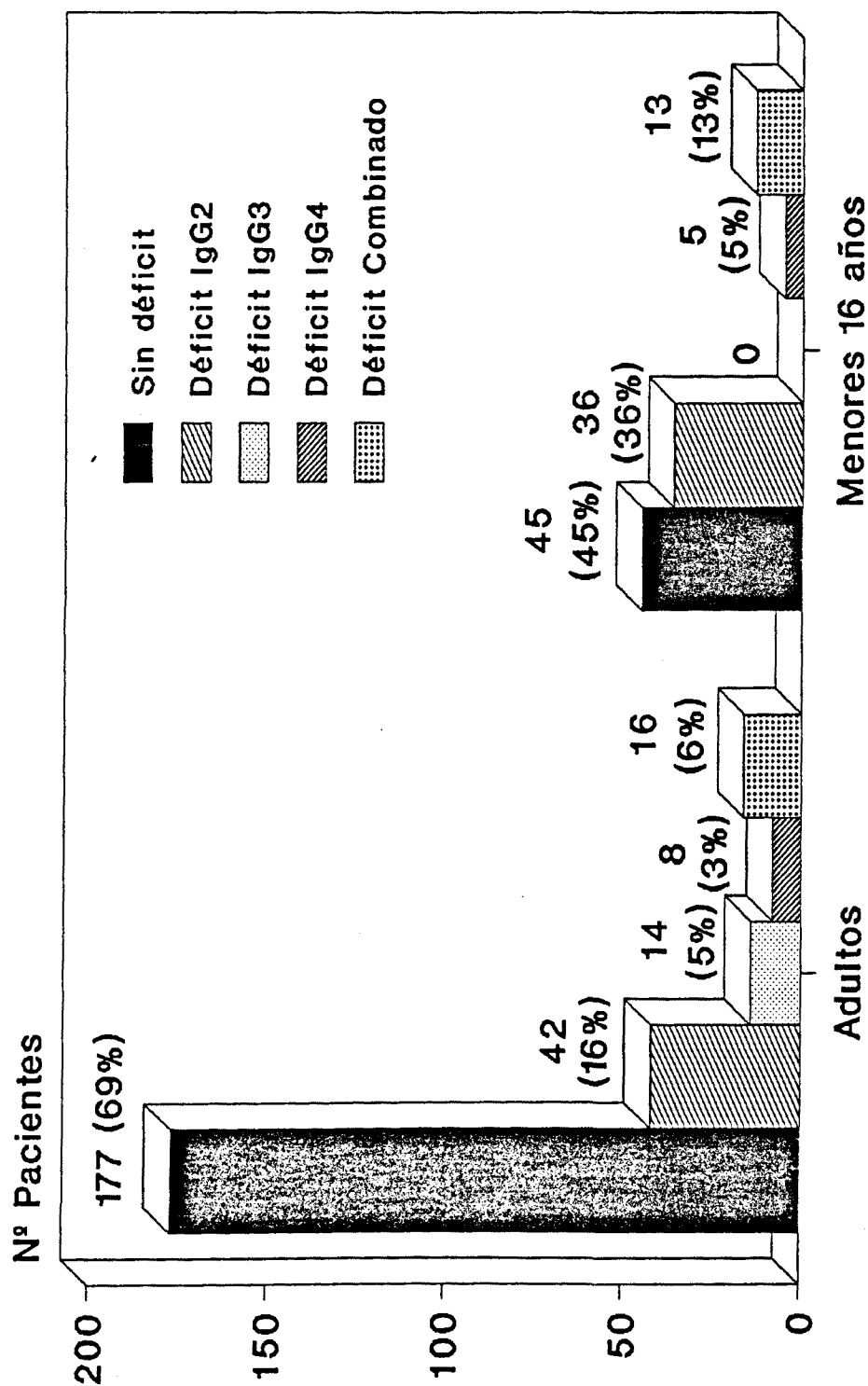


Figura 4.3. Déficiets de Subclases de IgG en la población estudiada



* Déficiets: IgG2-IgG3 7; IgG2-IgG4 16; IgG3-IgG4 1; IgG2-IgG3-IgG4 5.

Figura 4.4. Déficits de Subclases de IgG en la población estudiada según edad



que 31 fueron varones y 23 mujeres (relación, 1.3:1). Los déficits de SIgG correspondieron a: un déficit selectivo de IgG2 en 36 casos (36%), de IgG4 en 5 casos (5%) y un déficit combinado de subclases de IgG en 13 casos (13%) (Fig 4.4).

Con respecto al sexo, no se observaron diferencias significativas en ninguna de las poblaciones estudiadas, si bien la prevalencia de un déficit de SIgG entre las mujeres, fue ligeramente superior a la de los hombres. Así, la relación entre varones diagnosticados de déficits de SIgG y varones estudiados en la población adulta fue de 1:3.2 y para las mujeres de 1:2 ($p > 0.05$). En la población menor de 16 años la relación fue de 1:3.1 entre los varones y de 1:1.5 entre las mujeres ($p > 0.05$).

4.4.1. DEFICIT SELECTIVO DE IgG2

Se observó un déficit selectivo de IgG2 en el 16.3% y en el 36.3% de las poblaciones totales de adultos y menores de 16 años de edad respectivamente. Asimismo, fue el déficit de SIgG observado con mayor frecuencia (78 de 134, 58%) tanto en la población adulta (42/90, 46.6%) como en la población menor de 16 años (36/53, 67.9%). La edad de los pacientes estuvo comprendida entre los 7 y los 62 años (edad media de 25.85 ± 17.24) de los cuales 45 fueron varones y 33

fueron mujeres. La frecuencia de los valores de la IgG2 en todos los pacientes y según la edad se muestran en la Tabla 4.4.

En 13 pacientes (16.7%) se halló una asociación a otros déficits de inmunoglobulinas que correspondieron a un déficit de IgA en 6 casos, a un déficit de IgM en 5 casos y a un déficit de IgE en 2 casos (Tabla 4.5).

Entre las características clínicas (Tabla 4.5) que mostraron los pacientes a los que se les detectó algún déficit de SIgG, destacaron la presencia de: infecciones respiratorias recurrentes en 48 pacientes (61.5%); neumonía en 45 (57.7%); neumonías de repetición en 28 (35.9%), que oscilaron entre 2 a 6 episodios de neumonía por paciente (con una media de 3.8 ± 1.47 episodios de neumonía entre los pacientes que las presentaron); asma bronquial en 35 (44.9%), de los que 26 casos se asociaron a atopia (74.3%); bronquiectasias en 19 pacientes (24.4%) y EPOC en 13 pacientes (16.7%), de los que en sólo 5 casos coexistió una historia de tabaquismo. En dos pacientes se hallaron infecciones bacterianas graves extrapulmonares como lo fueron un caso meningitis neumocócica y una septicemia por Pseudomonas aeruginosa en el otro. En un paciente se detectó un absceso de pulmón y en otro, una púrpura de Shonlein-Henoch.

Tabla 4.4 Distribución de frecuencias de los niveles séricos de la IgG2

Niveles en mg/dl			<u>Menores 16 años</u>		<u>Adultos</u>	
	Número	%	Número	%	Número	%
0 - 10	1	1.4	-	-	1	2.4
11 - 20	-	-	-	-	-	-
21 - 30	1	1.4	1	2.8	-	-
31 - 40	7	8.9	1	2.8	6	14.4
41 - 50	7	8.9	4	11.1	3	7.1
50 - 60	5	6.4	3	8.3	2	4.7
61 - 70	13	16.6	4	11.1	9	21.5
70 - 80	20	25.6	10	27.8	10	23.8
80 - 90	8	10.2	5	13.9	3	7.1
90 - 100	9	11.5	5	13.9	4	9.5
101 - 110	6	7.7	3	8.3	3	7.1
< 112	1	1.4	-	-	1	2.4
	<hr/>		<hr/>		<hr/>	
	78	100.0	36	100.0	42	100.0

TABLA 4.5 CARACTERISTICAS CLINICAS DEL DEFICIT DE IgG2\$

Inmunodeficiencia			<u>Menores de 16 años</u>		<u>Adultos</u>		p
	Número	%	Número	%	Número	%	
Déficit IgA	6	7.7	4	11.1	2	4.7	ns
Déficit IgM	5	6.4	1	2.7	4	9.4	ns
Déficit IgE	2	2.6	1	2.7	1	2.3	ns
<u>Patología</u>							
Asma	35	44.9	25	69.4	10	23.8	< 0.0001
Atopia	26	33.3	18	50.0	8	19	< 0.001
Bronquiectasias	19	24.4	4	11.1	15	35.7	< 0.03
IRR*	48	61.5	18	50.0	30	71.4	ns
Neumonía	45	57.7	20	55.6	25	59.5	ns
Neumonías Repetición	28	35.9	11	33.3	17	40.4	ns
Sinusitis	21	26.9	10	30.5	11	26.2	ns
Otitis	5	6.4	2	5.6	3	7.1	ns
EPOC	13	16.7	1	2.7	12	28.6	< 0.003
EPOC/Sin Tabaquismo	10	12.8	1	2.7	9	21.4	< 0.02
Gastroenteritis	5	6.4	2	5.6	3	7.1	ns
Infecciones Graves#	3	3.9	1	2.7	2	4.7	ns
Enf. Autoinmune	1	1.3	-	-	1	2.3	ns

\$ = N° Total de pacientes, 78 (36 < 16 años, 42 adultos)

*IRR = Infecciones respiratorias recurrentes.

#Infecciones graves: 1 Meningitis, 1 Septicemia, 1 Absceso de pulmón.

Las manifestaciones gastrointestinales fueron escasas, apreciándose gastroenteritis en 5 casos (6.4%) que correspondieron a una infestación por Giardia lamblia en 2 pacientes con déficit de IgA asociado y las otras tres, correspondieron a gastroenteritis por Salmonella tiphy, Sighella y a una etiología desconocida respectivamente.

Cuando se compararon por separado las características clínicas entre los pacientes con edades inferiores a 16 años y los adultos, se observó en ambos grupos una prevalencia similar de procesos infecciosos de las vías respiratorias (neumonías, neumonías de repetición, otitis, sinusitis e infecciones respiratorias recurrentes). Sin embargo, como es lógico, entre los pacientes adultos se halló una mayor prevalencia de bronconeumopatías crónicas como fueron la presencia de bronquiectasias ($p < 0.03$) y el desarrollo de EPOC ($p < 0.003$) que incluso resultó significativa tras la exclusión de los pacientes fumadores ($p < 0.02$). Por el contrario, la prevalencia de asma bronquial fue superior entre los pacientes menores de 16 años ($p < 0.0001$), que en su mayoría se asociaron a atopia ($p < 0.001$).

El estudio de la espirometría forzada (Tabla 4.6) también mostró una mayor tendencia a la bronconeumopatía crónica entre los pacientes adultos ya que se hallaron

Tabla 4.6 Déficit de IgG2

	<u>Menores 16 años</u>	<u>Adultos</u>	<u>p</u>
<u>Espirometría*</u>			
FVC	100.60 ± 17.01	87.41 ± 18.28	< 0.006
FEV1	89.76 ± 15.99	77.05 ± 24.76	< 0.03
FEV1%	81.27 ± 10.46	70.14 ± 18.33	< 0.008
<u>Inmunoglobulinas**</u>			
IgG	1091.50 ± 279.80	1007.09 ± 369.58	ns
IgA	121.10 ± 80.10	204.25 ± 156.59	ns
IgM	128.40 ± 102.10	116.41 ± 59.33	ns
IgE	391.68 ± 332.33	177.20 ± 273.54	ns
IgG1	886.28 ± 248.09	783.07 ± 283.78	ns
IgG2	70.15 ± 20.12	67.09 ± 24.53	ns
IgG3	61.43 ± 31.63	62.38 ± 36.21	ns
IgG4	35.71 ± 26.43	30.54 ± 27.61	ns
<u>Edad**</u>			
	10.76 ± 2.71	37.71 ± 14.32	

* media ± DE expresada en porcentaje de los valores teóricos.

** media ± DE expresada en mg/dl.

*** media ± DE expresada en años.

diferencias significativas en los parámetros FVC ($p < 0.006$), FEV1 ($p < 0.03$) y FEV1% ($p < 0.008$).

La IgG total mostró valores dentro de los límites de referencia en 50 pacientes (61%), en 7 pacientes (9.7%) los valores fueron superiores a los valores de referencia y en los 21 pacientes restantes (29.2) los niveles de IgG fueron inferiores a los de referencia.

Los valores observados para las demás clases de inmunoglobulinas mostraron unos niveles medios de IgE superiores en los pacientes menores de 16 años, si bien no existieron diferencias entre ambos grupos al estudiar la presencia de déficits asociados de la misma.

4.4.2. DEFICIT SELECTIVO DE IgG3

Se observó un déficit selectivo de IgG3 en 14 pacientes (7 fueron varones y 7 mujeres), todos los cuales fueron adultos, lo que correspondió a un 3.9% de toda la población estudiada y un 5.4% de la población adulta. La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 17 y 60 años (edad media de 36.93 ± 14.6). La distribución de frecuencias de los valores de la IgG3 se muestran en la Tabla 4.7.

Tabla 4.7 Distribución de frecuencias de la IgG3

<u>Niveles en mg/dl</u>	<u>Número</u>	<u>Porcentaje</u>
0 - 5	2	14.29
6 - 10	3	21.43
11 - 15	3	21.43
16 - 20	4	28.57
< 22	2	14.28
	<hr/>	<hr/>
	14	100.00

Las características clínicas mostraron infecciones respiratorias recurrentes en 9 pacientes (64.3%) y neumonías en 5 pacientes (35.7%), de los cuales 3 presentaron entre 2 y 4 episodios de neumonía. En 9 pacientes (64.3%) se halló una bronconeumopatía crónica establecida, que se correspondió en 3 casos (21.4%) con bronquiectasias y en los 6 restantes (42.9%) con EPOC, 3 de los cuales no tenían antecedente tabáquico. En un paciente existió el antecedente de una meningitis causada por un germen desconocido (Tabla 4.8).

El estudio del resto de las clases de inmunoglobulinas mostró en 3 pacientes (21.4%) un déficit asociado que se correspondió con un déficit de IgE en 2 casos y con un déficit de IgA en otro. Entre las manifestaciones clínicas que presentaron, destacaron la presencia de bronquiectasias en un paciente, EPOC en otro y neumonías de repetición en el tercero, así como IRR en todos ellos.

El estudio de la IgG total evidenció valores dentro de los límites de referencia en 13 pacientes (93%) e inferiores en el resto (7%) (Tabla 4.9).

El estudio de los parámetros de la función respiratoria se muestran en la Tabla 4.9.

TABLA 4.8. CARACTERISTICAS CLINICAS DEL DEFICIT DE IgG3\$

<u>Inmunodeficiencias</u>	<u>Número</u>	<u>%</u>	<u>Menores de 16 años</u>		<u>Adultos</u>	
			<u>Número</u>	<u>%</u>	<u>Número</u>	<u>%</u>
Déficit IgA	1	7.1	-	-	1	7.1
Déficit IgE	2	14.2	-	-	2	14.2
<u>Patología</u>						
Atopia	5	35.7	-	-	5	35.7
Bronquiectasias	3	21.4	-	-	3	21.4
IRR*	9	64.3	-	-	9	64.3
Neumonías	5	35.7	-	-	5	35.7
Neumonías Repetición	3	21.3	-	-	3	21.3
Sinusitis	3	21.3	-	-	3	21.3
EPOC	6	42.9	-	-	6	42.9
EPOC/Sin Tabaquismo	3	21.4	-	-	3	21.4
Infecciones Graves#	1	7.1	-	-	1	7.1

\$ = N° Total de pacientes, 14 (14, adultos)

*IRR = Infecciones respiratorias recurrentes

#Infecciones graves: 1 Meningitis

Tabla 4.9. Déficit de IgG3

Espirometría*

FVC	95.03 ± 18.57	(r. 69.6 - 114.3)
FEV1	85.96 ± 18.45	(r. 54.7 - 117.0)
FEV1%	73.87 ± 12.99	(r. 56.9 - 96.2)

Inmunoglobulinas**

IgG	1091.50 ± 279.80	(r. 760 - 1500)
IgA	121.10 ± 80.10	(r. 5 - 508)
IgM	128.40 ± 102.10	(r. 42 - 219)
IgE	391.68 ± 332.33	(r. 4 - 219)
IgG1	795.71 ± 387.19	(r. 352 - 1420)
IgG2	203.36 ± 44.10	(r. 126 - 288)
IgG4	28.64 ± 23.57	(r. 8 - 84)

Edad***

36.93 ± 14.6 (r. 17 - 60)

* media ± DE expresado en porcentaje de los valores teóricos, (rango).

** media ± DE expresado en mg/dl, (rango).

*** media ± DE expresado en años, (rango).

4.4.3. DEFICIT SELECTIVO DE IGG4

Se observó un déficit selectivo de IgG4 en 13 pacientes (7 mujeres y 6 varones), lo que correspondió al 3.6% de la población estudiada (3.1% de los adultos y 5% de los menores de 16 años). La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 9 y 66 años (edad media de 27.38 ± 18.01) de los cuales, 5 tenían edades inferiores a los 16 años (edad media de 13.40 ± 2.24 años, rango: 9-15) y 8, eran adultos (edad media de 36.13 ± 19.32 años, rango: 16-66).

En 5 pacientes (38.6%), de este grupo, además, se observó uno o más déficits asociados de otras clases de inmunoglobulinas, que correspondieron a un déficit de IgA en 4 pacientes, a un déficit de IgE en 2 y a un déficit de IgM en un paciente.

Entre las características clínicas (Tabla 4.10) que mostraron los pacientes destacaron la presencia de asma bronquial en 11 pacientes (84.6%), 10 de los cuales se acompañaron de atopia; infecciones respiratorias recurrentes en 11 pacientes (84.6%); neumonía en 9 (69.2%), 8 de los cuales (61.5%) presentaron 2 o más procesos neumónicos (media de 3.1 episodios neumónicos, rango: 2 - 6); y bronconeumopatía crónica en 6 pacientes: 3 (23.1%) con bronquiectasias y 3 (23.1%) con EPOC de los que en 2 dos casos

TABLA 4.10 CARACTERISTICAS CLINICAS DEL DEFICIT DE IgG4\$

Inmunodeficiencia			<u>Menores de 16 años</u>		<u>Adultos</u>		p
	Número	%	Número	%	Número	%	
Déficit IgA	4	30.7	3	60	1	12.5	ns
Déficit IgE	2	15.3	-	-	2	25.0	ns
Déficit de IgM	1	7.7	1	20	-	-	ns
<u>Patología</u>							
Asma	7	53.8	3	60	4	50.0	ns
Atopia	7	53.8	4	80	3	37.5	ns
Bronquiectasias	3	23.1	1	20	2	25.0	ns
IRR*	11	84.6	5	100	6	75.0	ns
Neumonías	9	69.2	3	60	6	75.0	ns
Neumonías Repetición	8	61.5	3	60	5	62.5	ns
EPOC	3	23.1	-	-	3	37.5	ns
EPOC/Sin Tabaquismo	2	15.3	-	-	2	25.0	ns
Otros&	3	23.1	-	-	3	37.5	ns

\$ = N° Total pacientes, 13 (5, < 16 años; 8, adultos).

*IRR = Infecciones respiratorias recurrentes.

& = Otitis (1), Rinitis (1), Gastroenteritis (1).

no existió antecedente tabáquico.

En los 5 pacientes con un déficit de otras clases de inmunoglobulinas, se constató la presencia de IRR; en 4 pacientes, 2 o más episodios de neumonía; en 2 bronquiectasias y en otros 2 pacientes EPOC.

Todos los pacientes tuvieron valores séricos de IgG dentro de los límites de normalidad. El estudio cuantitativo de las inmunoglobulinas, entre los pacientes menores de 16 años y los adultos, constató un aumento significativo de la IgE ($p < 0.04$) entre los menores de 16 años (Tabla 4.11).

El estudio de la espirometría forzada mostró valores de FEV1% significativamente inferiores ($p < 0.01$) entre los adultos (Tabla 4.11).

Tabla 4.11. Déficit de IgG4

	<u>Menores 16 años</u>	<u>Adultos</u>	<u>p</u>
<u>Espirometría*</u>			
FVC	89.50 ± 12.48	80.92 ± 12.18	ns
FEV1	81.98 ± 2.35	67.51 ± 22.25	ns
FEV1%	92.16 ± 7.55	68.38 ± 16.50	< 0.01
<u>Inmunoglobulinas**</u>			
IgG	1151.40 ± 304.38	1250.42 ± 300.06	ns
IgA	92.40 ± 126.44	118.85 ± 90.99	ns
IgM	108.60 ± 56.66	135.71 ± 27.48	ns
IgE	571.00 ± 605.28	330.20 ± 458.29	ns
IgG1	728.40 ± 151.39	994.87 ± 465.42	ns
IgG2	205.60 ± 68.46	180.87 ± 72.22	ns
IgG3	61.40 ± 14.41	78.87 ± 58.82	ns
<u>Edad***</u>			
	13.40 ± 2.24	36.13 ± 19.32	

* media ± DE expresado en porcentaje de los valores teóricos.

** media ± DE expresado en mg/dl.

*** media ± DE expresado en años.

4.4.4. DEFICIT COMBINADO DE SUBCLASES DE LA IgG

Un déficit combinado de subclases de la IgG fue observado en 29 pacientes, que correspondió al 8.1% de la población estudiada (6.2% de los adultos y 13.1% de los menores de 16 años). Dieciocho pacientes fueron varones y 11 mujeres, con edades comprendidas entre 7 y 74 años (edad media de 28.14 ± 21.89 años \pm DE); de los cuales, 13 pacientes fueron menores de 16 años (edad media de 10.42 ± 2.66 , rango: 7 - 15) y 16, fueron adultos (edad media de 41.44 ± 20.51 años, rango: 16 - 74).

En 28 de los 29 pacientes (96.5%), se observó un déficit de IgG2 lo que representó el 26% de todos los déficits de esta subclase. En 13 pacientes (44.9%) se observó un déficit de IgG3, lo que supuso el 48% de todos los déficits de IgG3 y un déficit de IgG4 se observó en 22 pacientes (75.6%), lo que representó el 62.8% de todos los déficits de IgG4. Los déficits combinados de las subclases de la IgG correspondieron a: déficit de IgG2-IgG3 en 7 pacientes, déficit de IgG2-IgG4 en 16, déficit de IgG3-IgG4 en un paciente y déficit de IgG2-IgG3-IgG4 en 5 pacientes (Tabla 4.12). La distribución de las frecuencias de los niveles de la IgG2 y de la IgG3 se muestran en la Tabla 4.13a y 4.13b respectivamente.

TABLA 4.12 DEFICITS COMBINADOS DE SUBCLASES SEGUN LA POBLACION DE ESTUDIO

Déficits			<u>Menores de 16 años</u>		<u>Adultos</u>	
	Número	%	Número	%	Número	%
IgA	2	6.9	-	-	2	12.5
.....
IgG2-IgG3	7	24.1	2	15.3	5	31.2
IgG2-IgG4	16	55.2	8	61.5	8	50.0
IgG3-IgG4	1	3.4	-	-	1	6.2
IgG2-IgG3-IgG4	5	17.2	3	23.1	2	12.5
	<hr/>		<hr/>		<hr/>	
	29	100.0	13	100.0	16	100.0

Tabla 4.13a DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DE LA IgG2 EN PACIENTES CON DEFICITS

COMBINADOS DE SUBCLASES DE IgG

Niveles en mg/dl			<u>Menores de 16 años</u>		<u>Adultos</u>	
	Número	%	Número	%	Número	%
0 - 10	-	-	-	-	-	-
11 - 20	-	-	-	-	-	-
21 - 30	3	10.3	2	15.3	1	6.2
31 - 40	-	-	-	-	-	-
41 - 50	3	10.3	3	23.1	-	-
50 - 60	2	6.9	1	7.7	1	6.2
61 - 70	5	17.2	1	7.7	4	25.0
70 - 80	4	13.8	2	15.3	2	12.5
80 - 90	1	3.4	1	7.7	-	-
90 - 100	3	10.3	1	7.7	2	12.5
101 - 110	3	10.3	2	15.3	1	6.2
< 112	4	13.8	-	-	4	25.0
≥ 112	1	6.9	-	-	1	6.2
	<hr/>		<hr/>		<hr/>	
	29	100.0	13	100.0	16	100.0

TABLA 4.13b DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DE LA IgG3 EN PACIENTES CON DEFICITS

COMBINADOS DE SUBCLASES

Niveles en mg/dl			<u>Menores de 16 años</u>		<u>Adultos</u>	
	Número	%	Número	%	Número	%
0 - 5	-	-	-	-	-	-
6 - 10	1	3.4	1	7.7	-	-
11 - 15	4	13.8	2	15.3	2	12.5
16 - 20	5	17.2	2	15.3	3	18.7
< 22	3	10.3	1	7.7	2	12.5
≥ 22	16	55.2	7	53.9	9	56.2
	<hr/>		<hr/>		<hr/>	
	29	100.0	13	100.0	16	100.0

En 2 pacientes se observó un déficit asociado de otras clases de inmunoglobulinas, que se correspondieron con sendos déficits de IgA.

Entre las características clínicas que mostraron los pacientes (Tabla 4.14), destacaron la presencia de asma bronquial en 12 casos (41.4%), de los cuales en 3 pacientes se asociaba atopia. Dentro de la patología infecciosa destacaron las infecciones respiratorias recurrentes en 16 pacientes (55.2%); neumonía en 11 pacientes (37.9%) de los cuales, en 7 pacientes los episodios de neumonía fueron recurrentes; sinusitis en 9 (31%) y otitis en 2 pacientes. La presencia de una bronconeumopatía crónica fue detectada en 12 pacientes (41.4%) que correspondió en 7 casos (24.1%) a bronquiectasias y en los otros 5 (17.2%) a EPOC de los cuales en 3 pacientes existió antecedente de tabaquismo. A un paciente de 33 años de edad con déficit de IgG2-IgG4, se le detectó la presencia de un linfoma intestinal y PTT tras 3 años del diagnóstico y haber realizado tratamiento irregular con gammaglobulina humana.

Cuando se compararon las características clínicas entre pacientes menores de 16 años y los adultos, se observó que éstos últimos presentaron una mayor prevalencia de bronconeumopatía crónica ($p < 0.001$).

TABLA 4.14. CARACTERISTICAS CLINICAS DEL DEFICIT COMBINADO DE SUBCLASES#\\$

Inmunodeficiencias	Menores de 16 años		Adultos		Número	%	p
	Número	%	Número	%			
Déficit IgA	2	6.9	-	-	2	12.5	ns
<u>Patología</u>							
Asma	12	41.4	6	46.1	6	37.5	ns
Atopia	3	10.3	3	23.0	-	-	ns
Bronquiectasias	7	24.1	2	15.3	5	31.25	ns
IRR*	16	55.2	7	53.8	9	56.25	ns
Neumonías	11	37.9	3	23.1	8	50.0	ns
Neumonías Repetición	7	24.1	2	15.3	5	31.2	ns
EPOC	5	17.2	-	-	5	31.25	< 0.04
EPOC/Sin Tabaquismo	3	10.3	-	-	3	18.75	ns
Sinusitis	9	31.0	2	15.3	7	43.75	ns
Rinitis	2	6.9	-	-	2	12.5	ns
Otitis	2	6.9	1	7.69	1	6.25	ns
Corticoterapia	3	10.3	1	7.69	2	12.5	ns
Gastroenteritis	2	6.9	-	-	2	12.5	ns
Otros&	2	6.9	-	-	2	12.5	ns

= Déficit IgG2-IgG3 (7) + Déficit IgG2-IgG4 (16) + Déficit IgG3-IgG4 (1) + Déficit IgG2-IgG3-IgG4 (5)

\$ = N° Total pacientes, 29 (13, menores de 16 años; 16, adultos).

*IRR = Infecciones respiratorias recurrentes.

& = PTT (1), Linfoma (1).

El estudio de la espirometría forzada (Tabla 4.15) mostró valores significativamente inferiores de FVC, FEV1 y FEV1% ($p < 0.02$, $p < 0.05$ y $p < 0.04$ respectivamente) en los pacientes adultos respecto a los menores de 16 años.

La valoración cuantitativa de las diferentes clases y subclases de inmunoglobulinas mostró valores séricos significativamente inferiores para la IgA entre los pacientes menores de 16 años ($p < 0.02$) y para la IgG1 entre los adultos ($p < 0.001$) (Tabla 4.15).

Además, en los pacientes adultos de este grupo, el valor sérico medio de la IgG1 y de la IgE fueron significativamente menores con respecto a los valores de las poblaciones adultas de pacientes con déficit selectivo de IgG2, IgG3 e IgG4 respectivamente.

TABLA 4.15. DEFICIT COMBINADO DE SUBCLASES

	<u>Menores 16 años</u>	<u>Adultos</u>	<u>p</u>
<u>Espirometría*</u>			
FVC	99.56 ± 11.27	80.51 ± 20.54	< 0.02
FEV1	90.63 ± 13.32	67.56 ± 30.37	< 0.05
FEV1%	82.54 ± 14.11	67.56 ± 30.37	< 0.04
<u>Inmunoglobulinas**</u>			
IgG	724.50 ± 312.34	982.12 ± 566.09	ns
IgA	84.80 ± 55.11	209.62 ± 221.09	< 0.02
IgM	126.00 ± 67.49	110.75 ± 49.54	ns
IgE	105.00 ± 89.54	95.12 ± 119.68	ns
IgG1	843.83 ± 201.24	510.62 ± 219.78	< 0.001
IgG2	68.00 ± 25.92	94.31 ± 53.00	ns
IgG3	31.96 ± 17.99	35.25 ± 27.91	ns
IgG4	2.75 ± 1.13	14.12 ± 28.17	ns
<u>Edad***</u>			
	10.42 ± 2.66	41.44 ± 20.51	

* media ± DE expresado en porcentaje de los valores teóricos.

** media ± DE expresado en mg/dl.

*** media ± DE expresado en años.

4.5. SUBCLASES DE LA IgG EN LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS DE PREDOMINIO HUMORAL

4.5.1. SUBCLASES DE LA IgG EN EL DEFICIT DE IgA

Entre los 25 pacientes con déficit de IgA estudiados, en 12 (48%) (9 varones y 3 mujeres) se observaron uno o más déficits de subclases asociados que correspondieron a un déficit de IgG2 en 6 pacientes, un déficit de IgG3 en 1, un déficit de IgG4 en 4 y un déficit combinado en el restante (déficit IgG2-IgG4). Por otra parte, en 6 pacientes se asoció un déficit de IgE (2 pacientes con déficit de SIgG).

Las características clínicas y sus diferencias entre pacientes con y sin déficit asociado de subclases de la IgG se muestran en la Tabla 4.16. Entre las diferencias que se observaron, destacaron un número significativamente superior de pacientes con infecciones respiratorias recurrentes ($p < 0.03$) y con episodios neumónicos de repetición ($p < 0.04$) en pacientes con déficit de SIgG. Sin embargo, no existieron diferencias en relación a la edad, presencia de asma, atopia, sinusitis, otitis ni gastroenteritis. Tampoco se observaron diferencias en relación a la prevalencia de bronconeumopatía crónica (EPOC o bronquiectasias), aunque

TABLA 4.16 CARACTERISTICAS CLINICAS DEL DEFICIT DE IgA\$

Inmunodeficiencia			<u>Sin déficit subclases</u>		<u>Con déficit de subclases</u>		p
	Número	%	Número	%	Número	%	
Déficit IgE	6	24.0	4	30.7	2	16.6	ns
<u>Patología</u>							
Edad < 16 años	13	52	6	46.1	7	58.3	ns
Asma	12	48.0	5	38.4	7	58.3	ns
Atopia	11	44.0	5	38.4	6	50.0	ns
Bronquiectasias	2	8.0	-	-	2	16.6	ns
IRR*	15	60.0	5	38.4	10	83.3	< 0.03
Neumonías	14	56.0	7	53.8	7	58.3	ns
Neumonías Repetición	9	36.0	2	15.3	7	58.3	< 0.04
Sinusitis	8	32.0	4	30.7	4	33.3	ns
Otitis	1	4.0	-	-	1	8.3	ns
EPOC	4	16.0	1	7.6	3	25.0	ns
Gastroenteritis	5	20.0	2	15.3	3	25.0	ns

\$ = Nº Total de pacientes, 25 (13, sin déficits de subclases; 12, con déficit de subclases)

*IRR = Infecciones respiratorias recurrentes.

ésta fue superior en pacientes con déficit de SIgG asociado ($p = 0.063$).

El estudio de la espirometría forzada (Tabla 4.17) mostró unos valores de FEV1 significativamente inferiores en pacientes con déficit de SIgG asociado con respecto a los pacientes sin déficit ($p < 0.04$).

El estudio cuantitativo del resto de clases y subclases de inmunoglobulinas mostró valores séricos de IgG e IgG1 significativamente superiores en pacientes sin déficit de SIgG asociado ($p < 0.01$ y $p < 0.02$ respectivamente) y valores de IgE superiores entre los pacientes con déficit de SIgG ($p < 0.04$) (Tabla 4.17).

Cuando se estudiaron las características clínicas de los pacientes con déficit de IgA asociado a déficit de SIgG en relación a la edad (menores de 16 años y adultos), se observó una prevalencia superior de bronconeumopatía crónica en pacientes adultos ($p < 0.002$) (Tabla 4.18). El estudio de la espirometría forzada demostró valores de FEV1 inferiores en los pacientes adultos ($p < 0.01$) (Tabla 4.19).

TABLA 4.17. DEFICIT DE IgA

	<u>Sin déficit SIgG</u>	<u>Con déficit SIgG</u>	<u>p</u>
<u>Espirometría*</u>			
FVC	97.43 ± 15.45	94.93 ± 11.68	ns
FEV1	87.60 ± 25.21	78.20 ± 15.47	< 0.04
FEV1%	77.36 ± 16.18	78.75 ± 9.08	ns
<u>Inmunoglobulinas**</u>			
IgG	1816.15 ± 531.45	1243.08 ± 431.62	< 0.01
IgM	139.23 ± 53.42	114.08 ± 51.43	ns
IgE	94.75 ± 241.06	353.50 ± 425.84	< 0.04
IgG1	1032.81 ± 205.83	835.75 ± 206.22	< 0.02
IgG2	193.53 ± 60.78	125.83 ± 84.19	< 0.02
IgG3	78.30 ± 25.45	49.91 ± 24.76	< 0.01
IgG4	48.75 ± 26.55	17.75 ± 21.27	< 0.01
<u>Edad***</u>			
	18.46 ± 11.47	18.16 ± 13.12	ns

* media ± DE expresado en porcentaje de los valores teóricos.

** media ± DE expresado en mg/dl.

*** media ± DE expresado en años.

TABLA 4.18 CARACTERISTICAS CLINICAS DEL DEFICIT DE IgA ASOCIADO A DEFICIT DE SUBCLASES\$

Inmunodeficiencia			<u>Menores de 16 años</u>		<u>Adultos</u>		p
	Número	%	Número	%	Número	%	
Déficit IgE	2	16.6	1	14.3	1	20.0	ns
Déficit IgG2	8	66.7	5	71.4	3	60.0	ns
Déficit de IgG3	1	8.3	-	-	1	20.0	ns
Déficit de IgG4	5	41.7	2	28.6	3	60.0	ns
<u>Patología</u>							
Asma	7	58.3	5	71.4	2	40.0	ns
Atopia	6	50.0	4	57.1	2	40.0	ns
IRR*	10	83.3	5	71.4	5	100	ns
Neumonía	7	58.3	4	57.1	3	60.0	ns
Neumonías de Repetición	7	58.3	4	57.1	3	60.0	ns
Sinusitis	4	33.3	2	28.6	2	20.0	ns
EPOC	3	25.0	-	-	3	60.0	< 0.05
Gastroenteritis	3	25.0	2	28.6	2	20.0	ns

\$ = N° Total de pacientes, 12 (7, menores de 16 años; 5, adultos)

*IRR = Infecciones respiratorias recurrentes

TABLA 4.19. DEFICIT DE IgA ASOCIADO A DEFICIT DE SIgG

	<u>Menores 16 años</u>	<u>Adultos</u>	<u>p</u>
<u>Espirometría*</u>			
FVC	99.48 ± 10.69	88.10 ± 10.72	ns
FEV1	86.95 ± 9.08	65.07 ± 14.08	< 0.01
FEV1%	82.00 ± 8.74	73.87 ± 8.22	ns
<u>Inmunoglobulinas**</u>			
IgG	1291.85 ± 458.28	1174.80 ± 432.76	ns
IgM	89.57 ± 51.35	148.40 ± 28.23	< 0.03
IgE	406.75 ± 442.37	300.25 ± 468.91	ns
IgG1	811.14 ± 202.74	870.20 ± 229.67	ns
IgG2	136.71 ± 88.71	110.60 ± 84.81	ns
IgG3	53.28 ± 16.33	45.20 ± 35.20	ns
IgG4	19.85 ± 22.16	14.80 ± 22.11	ns
<u>Edad***</u>			
	12.28 ± 3.03	26.40 ± 17.72	

* media ± DE expresado en porcentaje de los valores teóricos.

** media ± DE expresado en mg/dl.

*** media ± DE expresado en años.

Cuando se compararon las características clínicas de los pacientes adultos con y sin déficit de IgG asociado (7 y 5 pacientes respectivamente), éstas fueron similares en ambos grupos. El estudio de la espirometría forzada mostró valores de FEV1 significativamente inferiores entre los pacientes con déficit de SIgG:

	<u>Sin déficit SIgG&</u>	<u>Con déficit SIgG&</u>	<u>p</u>
<u>Espirometría*</u>			
FVC	96.28 ± 19.91	88.10 ± 10.72	ns
FEV1	83.34 ± 32.81	65.07 ± 14.08	< 0.01
FEV1%	71.37 ± 19.41	73.87 ± 8.22	ns
<u>Edad**</u>			
	24.85 ± 12.38	26.40 ± 17.72	ns

* media ± DE expresado en porcentaje de los valores teóricos.

** media ± DE (años).

& Pacientes sin déficit SIgG, 7; con déficit SIgG, 5.

4.5.2. DEFICIT DE IGE

Entre los 14 pacientes estudiados con déficit de IgE, todos adultos y sin déficit de IgA (8 varones y 6 mujeres), 5 (35.8%) presentaron uno o más déficits de SIgG asociado, que correspondieron a un déficit de IgG2 en 2 pacientes, un déficit de IgG3 en 2 pacientes y un déficit de IgG4 en el paciente restante.

El estudio de las características clínicas se muestran en la Tabla 4.20. Entre ellas destaca una alta prevalencia de pacientes con bronquiectasias, neumonías y de bronconeumopatía crónica en ambos grupos y en especial entre los pacientes con déficit de SIgG.

El estudio espirométrico entre pacientes con y sin déficit de SIgG no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 4.21).

TABLA 4.20. CARACTERISTICAS CLINICAS DEL DEFICIT DE IgE\$

Patología	<u>Sin déficit subclases</u>		<u>Con déficit de subclases</u>		p		
	Número	%	Número	%			
Edad < 16 años	3	21.4	2	22.2	1	20.0	ns
Asma	6	42.9	3	33.3	3	60.0	ns
Bronquiectasias	5	35.0	3	33.3	2	40.0	ns
IRR*	9	62.3	5	55.5	4	80.0	ns
Neumonías	6	42.9	3	33.3	3	60.0	ns
Neumonías Repetición	6	42.9	3	33.3	3	60.0	ns
Sinusitis	4	28.6	1	11.1	3	60.0	ns
Broncopatía crónica	8	57.1	4	44.4	4	80.0	ns

\$ = N° Total de pacientes, 14 (9, sin déficits de subclases; 5, con déficit de subclases)

*IRR = Infecciones respiratorias recurrentes.

TABLA 4.21. DEFICIT DE IgE

	<u>Sin déficit SIgG</u>	<u>Con déficit SIgG</u>	<u>p</u>
<u>Espirometría*</u>			
FVC	87.00 ± 17.04	84.68 ± 5.18	ns
FEV1	77.71 ± 26.63	76.62 ± 11.81	ns
FEV1%	74.05 ± 14.96	69.92 ± 11.62	ns
<u>Inmunoglobulinas**</u>			
IgG	1096.66 ± 438.63	1108.80 ± 454.22	ns
IgA	216.66 ± 83.75	142.20 ± 117.42	ns
IgM	108.44 ± 32.52	97.80 ± 47.97	ns
IgG1	826.22 ± 411.22	693.60 ± 383.18	ns
IgG2	271.77 ± 180.80	180.60 ± 86.21	ns
IgG3	120.88 ± 91.46	24.63 ± 35.20	< 0.02
IgG4	43.66 ± 27.75	15.80 ± 16.34	< 0.04
<u>Edad***</u>			
	37.77 ± 22.53	40.40 ± 14.36	ns

* media ± DE expresado en porcentaje de los valores teóricos.

** media ± DE (mg/dl).

*** media ± DE (años)

4.6. SUBCLASES DE IgG EN PATOLOGIA RESPIRATORIA

4.6.1. BRONQUIECTASIAS DE ETIOLOGIA DESCONOCIDA

De los 65 pacientes estudiados con bronquiectasias de etiología desconocida, 31 pacientes (8 de 9 pacientes menores de 16 años y 23 de los 54 adultos) (47.7%) presentaron uno o más déficits de SIgG que correspondieron a un déficit de IgG2 en 19 casos, un déficit de IgG3 en 2, un déficit de IgG4 en 3 y un déficit combinado en 7 pacientes (déficit de IgG2-IgG3 en 1 paciente, déficit de IgG2-IgG4 en 4, déficit de IgG3-IgG4 en 1 y déficit de IgG2-IgG3-IgG4 en 1 paciente). Un déficit de IgE fue hallado en 2 pacientes con déficit de SIgG. De los 31 pacientes con déficit asociado de SIgG, 16 fueron varones y 15 mujeres.

La edad media de los pacientes con déficit de SIgG asociado (edad media de 34.25 ± 19.84 , rango 10-74) fue significativamente inferior con respecto a los no tenían déficit de SIgG asociado (edad media 43.70 ± 15.13 , rango 16-68) ($p < 0.02$). Por otra parte, todos los pacientes con bronquiectasias menores de 16 años excepto uno tenían un déficit asociado de SIgG ($p < 0.01$).

El estudio de las características clínicas de los

pacientes con déficit asociado de SIgG y su comparación con los que no la presentaron se muestra en la Tabla 4.22. Entre éstas, destaca una mayor prevalencia de pacientes con episodios neumónicos de repetición entre los pacientes con déficit asociado de SIgG ($p < 0.04$). Por el contrario, la presencia de asma, atopia, infecciones respiratorias recurrentes, sinusitis y otitis fueron similares en ambos grupos.

El estudio de la espirometría forzada no mostró diferencias entre ambos grupos (Tabla 4.23).

El análisis cualitativo de las diferentes clases y subclases de inmunoglobulinas (Tabla 4.22), mostró que entre los pacientes con bronquiectasias sin déficit asociado de SIgG existió una mayor prevalencia de niveles por encima del límite superior de referencia para la IgG total ($p = 0.056$) y la IgG2 ($p < 0.002$), no observándose diferencias con respecto a la IgG1, IgG3 e IgG4 entre ambos grupos.

Por otra parte, el análisis cuantitativo de los valores séricos de las diferentes clases y subclases de las inmunoglobulinas mostró que para la IgG total, IgA, IgG2, IgG3 e IgG4 los valores fueron significativamente superiores entre los pacientes sin déficit de SIgG asociado (Tabla 4.23).

TABLA 4.22 CARACTERISTICAS CLINICAS DE: BRONQUIECTASIAS CON Y SIN DEFICIT DE SUBCLASES DE LA IgG

Inmunoglobulinas	Sin déficit Subclases		Con déficit Subclases		p		
	Número	%	Número	%			
Déficit IgE	5	7.6	3	8.8	2	6.4	ns
IgG > 1600 mg/dl&	10	15.3	8	23.5	2	6.4	ns
IgG1 > 1081 mg/dl&	3	4.6	1	2.9	2	6.4	ns
IgG2 > 408 mg/dl&	9	13.8	9	26.4	-	-	< 0.002
IgG3 > 288 mg/dl&	1	1.5	1	2.9	-	-	ns
IgG4 > 156 mg/dl&	2	3.0	2	5.8	-	-	ns
<u>Patología</u>							
Asma	9	13.8	4	11.7	5	16.1	ns
Atopia	7	10.7	3	8.8	4	12.9	ns
IRR*	53	81.5	29	85.2	24	77.4	ns
Neumonías	32	49.2	15	44.1	17	54.8	ns
Neumonías Repetición	21	32.3	7	20.5	14	45.1	< 0.04
Sinusitis	15	23.0	7	20.5	8	25.8	ns
Otitis	3	4.6	1	2.9	2	6.4	ns

§ = N^o Total de pacientes, 65 (31, con déficit de SIgG; 34, sin déficit de SIgG)

*IRR = Infecciones respiratorias recurrentes.

& = Límite superior de referencia de los niveles séricos.

Tabla 4.23 Bronquiectasias

	<u>Sin déficit SIgG</u>	<u>Con déficit SIgG</u>	<u>p</u>
<u>Espirometría*</u>			
FVC	77.63 ± 23.58	79.07 ± 15.80	ns
FEV1	67.94 ± 25.51	65.04 ± 24.95	ns
FEV1%	68.34 ± 13.86	65.72 ± 22.65	ns
<u>Inmunoglobulinas**</u>			
IgG	1470.84 ± 519.10	1144.14 ± 370.62	< 0.005
IgA	312.51 ± 203.99	232.59 ± 141.62	< 0.03
IgM	150.51 ± 71.44	136.51 ± 102.48	ns
IgE	177.50 ± 116.58	257.18 ± 346.07	ns
IgG1	904.43 ± 456.00	807.96 ± 336.08	ns
IgG2	322.57 ± 154.66	93.46 ± 62.74	< 0.0001
IgG3	107.78 ± 73.07	54.66 ± 34.22	< 0.001
IgG4	61.58 ± 89.29	24.73 ± 28.34	< 0.02
<u>Edad***</u>			
	43.70 ± 15.13	34.25 ± 19.80	< 0.02

* media ± DE expresado en porcentaje de los valores teóricos.

** media ± DE expresado en mg/dl.

*** media ± DE expresado en años.

El estudio comparativo entre pacientes adultos con y sin déficit asociado de SIgG mostró las mismas diferencias (características clínicas, diferencias cualitativas y cuantitativas de las diferentes clases y subclases de inmunoglobulinas y estudio de la espirometría forzada) que las halladas entre pacientes con déficit y sin déficit de SIgG asociado sin tener en cuenta la edad.

Cuando se estudiaron los pacientes con déficit de SIgG asociado y se compararon sus características clínicas en relación a la edad (menores de 16 años y adultos) (Tabla 4.24), se halló una mayor prevalencia de asma bronquial entre los pacientes menores de 16 años ($p < 0.001$), siendo similar en ambos grupos la prevalencia de atopia, neumonía, neumonías de repetición, infecciones recurrentes del tracto respiratorio, otitis, sinusitis, así como la necesidad de tratamiento con corticoesteroides.

El estudio de la espirometría forzada mostró valores medios de FEV1% inferiores entre los pacientes adultos ($p < 0.007$), (Tabla 4.25).

El estudio cuantitativo de las diferentes clases y subclases de inmunoglobulinas tan sólo evidenció niveles de IgE superiores en los pacientes menores de 16 años ($p < 0.003$), (Tabla 4.25).

TABLA 4.24 DEFICIT DE SUBCLASES EN BRONQUIECTASIAS SEGUN EDAD\$*

Inmunodeficiencias			<u>Menores de 16 años</u>		<u>Adultos</u>		p
	Número	%	Número	%	Número	%	
Déficit IgE	2	6.4	-	-	2	8.7	ns
<u>Patología</u>							
Asma	5	16.1	4	50.0	1	4.3	< 0.001
Atopia	3	9.6	2	25.0	2	8.7	ns
IRR*	24	77.4	5	62.5	19	82.6	ns
Neumonías	17	54.8	6	75.0	11	47.8	ns
Neumonías Repetición	14	45.1	5	62.5	9	39.1	ns
Sinusitis	8	25.8	2	25.0	6	26.1	ns
Otitis	2	6.4	-	-	2	8.7	ns
Corticoterapia	2	6.4	-	-	2	8.7	ns

\$ = N° Total de pacientes, 31 (8, menores de 16 años; 23, adultos).

*IRR = Infecciones respiratorias recurrentes.

Tabla 4.25 Bronquiectasia con déficit de SIgG asociado

	<u>Menores 16 años</u>	<u>Adultos</u>	<u>p</u>
<u>Espirometría*</u>			
FVC	78.45 ± 17.63	75.32 ± 16.11	ns
FEV1	77.11 ± 21.34	62.80 ± 26.27	ns
FEV1%	86.46 ± 10.34	61.63 ± 22.00	< 0.007
<u>Inmunoglobulinas**</u>			
IgG	1102.33 ± 191.60	1156.09 ± 410.75	ns
IgA	178.50 ± 97.94	248.04 ± 150.16	ns
IgM	195.83 ± 198.57	119.57 ± 49.39	ns
IgE	505.50 ± 387.86	108.20 ± 224.20	< 0.003
IgG1	801.33 ± 200.52	802.35 ± 386.62	ns
IgG2	83.33 ± 64.82	99.85 ± 65.91	ns
IgG3	65.50 ± 31.04	51.52 ± 36.09	ns
IgG4	24.00 ± 26.10	24.38 ± 30.00	ns
<u>Edad***</u>			
	44.57 ± 14.47	40.69 ± 17.88	ns

* media ± DE expresado en porcentaje de los valores teóricos.

** media ± DE expresado en mg/dl.

*** media ± DE expresado en años.

4.6.2. NEUMONIA DE REPETICION

De los 45 pacientes estudiados con más de un episodio neumónico de etiología no aclarada, en 28 (62.2%) se observaron uno o más déficits de SIgG, que correspondieron a un déficit de IgG2 en 18 casos, de IgG3 en 2, de IgG4 en 2 y a un déficit combinado en 6 pacientes (déficit de IgG2-IgG3 en un paciente y déficit de IgG2-IgG4 en 5 pacientes). En ningún caso se hallaron déficits asociados de otras clases de inmunoglobulinas (IgA, IgM o IgE). De los 28 pacientes con neumonías de repetición y déficit de SIgG, 14 fueron varones y 14 mujeres.

La edad media de los pacientes con déficit de SIgG asociado (edad media de 22.21 ± 16.50 , rango entre 7 y 62 años) fue significativamente inferior a la de los pacientes sin déficit (edad media 40.43 ± 21.47 , rango entre 8 y 75 años) ($p < 0.002$). Por otra parte, entre los 14 pacientes con edad inferior a los 16 años, 12 de ellos se asociaron a un déficit de SIgG ($p < 0.03$) (Tabla 4.26).

El estudio de las características clínicas de los pacientes con déficit asociado de SIgG y su comparación con los que no la presentaron se muestra en la Tabla 4.26.

TABLA 4.26 CARACTERISTICAS CLINICAS DE: NEUMONIAS DE REPETICION CON Y SIN DEFICIT SIgG\$

Inmunoglobulinas			<u>Sin Déficit Subclases</u>		<u>Con Déficit Subclases</u>		p
	Número	%	Número	%	Número	%	
IgGA > 408 mg/dl&	6	13.3	5	29.4	1	3.5	< 0.03
<u>Patología</u>							
Menores 16 años	14	31.1	2	11.8	12	42.9	< 0.03
Asma	13	28.9	2	11.8	10	35.7	ns
Atopia	9	20.0	1	5.8	8	28.6	ns
IRR*	30	66.7	11	64.7	19	67.8	ns
Sinusitis	11	24.4	3	17.6	7	25.0	ns
Otitis	4	8.9	1	5.8	3	10.7	ns
EPOC	8	17.8	6	35.3	2	7.4	< 0.03
EPOC/Tabaquismo	7	15.6	6	35.5	1	3.5	< 0.01
Corticoterapia	2	4.4	1	5.8	1	3.5	ns
Gastroenteritis	2	4.4	-	-	2	7.1	ns

\$ = N° Total de pacientes, 45 (17, sin déficit; 28 con déficit de subclases)

*IRR = Infecciones respiratorias recurrentes

& Límite superior del valor sérico de referencia

El número medio de episodios de neumonía por paciente fue similar en ambos grupos (3.14 ± 1.77 , rango entre 2 y 6 neumonías/paciente y 3.29 ± 1.45 , rango entre 2 y 7 neumonías/paciente respectivamente). Aunque no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la prevalencia de asma bronquial, atopia y sinusitis, que fueron más frecuentes entre los pacientes con déficit de SIgG. Al contrario, en los pacientes sin déficit de SIgG existió una prevalencia significativamente superior en relación a la presencia de EPOC ($p < 0.03$) y de EPOC/Tabaquismo ($p < 0.01$) (Tabla 4.26).

El estudio de la espirometría forzada mostró valores significativamente inferiores para la FVC, FEV1 y FEV1% en los pacientes sin déficit de SIgG asociado ($p < 0.01$, $p < 0.02$ y $p < 0.03$ respectivamente) (Tabla 4.27).

El estudio cuantitativo de los niveles séricos de las diferentes clases y subclases de inmunoglobulinas (Tabla 4.27) mostró unos valores significativamente superiores de IgG1 en pacientes con déficit de SIgG. En pacientes sin déficit de SIgG se observó una mayor prevalencia de valores séricos para la IgA por encima de los límites superiores de referencia ($p < 0.03$).

Tabla 4.27 NEUMONIAS DE REPETICION

	<u>Sin déficit SIgG</u>	<u>Con déficit SIgG</u>	<u>p</u>
<u>Espirometría*</u>			
FVC	73.83 ± 20.03	91.77 ± 14.78	< 0.01
FEV1	66.84 ± 26.45	87.23 ± 20.08	< 0.02
FEV1%	66.73 ± 22.90	81.81 ± 15.97	< 0.03
<u>Inmunoglobulinas**</u>			
IgG	983.21 ± 273.08	998.20 ± 385.33	ns
IgA	256.50 ± 146.69	196.28 ± 175.74	ns
IgM	144.00 ± 99.41	122.28 ± 58.06	ns
IgE	71.33 ± 116.52	230.06 ± 362.04	ns
IgG1	636.86 ± 233.17	793.71 ± 196.13	< 0.02
IgG2	241.47 ± 105.48	87.07 ± 63.64	< 0.0001
IgG3	62.80 ± 32.30	56.32 ± 40.59	ns
IgG4	43.93 ± 32.62	21.25 ± 25.97	< 0.04
<u>Edad***</u>			
	40.43 ± 21.47	22.21 ± 16.50	< 0.002

* media ± DE expresado en porcentaje de los valores teóricos.

** media ± DE expresado en mg/dl.

*** media ± DE expresado en años.

Dado el importante número de pacientes menores de 16 años existente entre los pacientes asociados a un déficit de subclases de la IgG (12 de los 28 pacientes) frente a tan sólo 2 de los 17 pacientes entre los que no se asociaban a déficit de SIgG, se compararon las características clínicas, la espirometría y el análisis cuantitativo de las inmunoglobulinas entre pacientes con y sin déficits de SIgG en relación a la edad adulta (Tablas 4.28 y 4.29).

Entre los resultados observados destacaron que los pacientes con déficit de SIgG asociado tenían una edad inferior ($p < 0.03$), y que los valores espirométricos fueron significativamente inferiores en los pacientes sin déficit de SIgG asociado (FVC, $p < 0.04$; FEV1, $p < 0.05$; FEV1%, $p < 0.02$). Entre las características clínicas destacaron una mayor prevalencia de tabaquismo en los pacientes sin déficit de SIgG asociado ($p < 0.02$) así como de EPOC, aunque la diferencia no fue significativa. Al contrario, entre los pacientes con déficit de SIgG existió una mayor prevalencia de asma, IRR y sinusitis aunque las diferencias no llegaron a ser significativas.

Cuando se estudiaron los pacientes con déficit de SIgG asociado y se compararon las características clínicas, espirométricas y el análisis cuantitativo de las inmunoglobulinas en relación a la edad (menores de 16 años y adultos), tan sólo se observó una mayor prevalencia de asma

TABLA 4.28 CARACTERISTICAS CLINICAS DE: NEUMONIAS DE REPETICION CON Y SIN DEFICIT SIgG EN PACIENTES ADULTOS\$

Patología	Sin Déficit Subclases		Con Déficit Subclases		p		
	Número	%	Número	%			
Asma	5	16.3	2	13.3	3	18.7	ns
Atopia	4	12.9	1	6.6	3	18.7	ns
IRR*	20	64.5	8	53.3	12	75.0	ns
Sinusitis	8	22.6	2	13.3	6	37.5	ns
EPOC	8	25.8	6	40.0	2	12.5	ns
EPOC/Tabaquismo	7	22.6	6	40.0	1	6.2	< 0.04
Corticoterapia	2	6.4	1	13.3	1	6.2	ns

\$ = N^o Total de pacientes, 31 (15, sin déficit; 16 con déficit de subclases)

*IRR = Infecciones respiratorias recurrentes

Tabla 4.29 NEUMONIAS DE REPETICION: PACIENTES ADULTOS

	<u>Sin déficit SIgG</u>	<u>Con déficit SIgG</u>	<u>p</u>
<u>Espirometría*</u>			
FVC	72.17 ± 22.36	88.63 ± 16.85	< 0.04
FEV1	62.20 ± 28.59	84.77 ± 23.96	< 0.05
FEV1%	59.22 ± 20.46	78.81 ± 18.32	< 0.02
<u>Inmunoglobulinas**</u>			
IgG	970.27 ± 306.70	1065.56 ± 364.72	ns
IgA	270.90 ± 158.51	220.12 ± 209.50	ns
IgM	130.27 ± 106.58	123.31 ± 53.12	ns
IgE	80.12 ± 121.33	213.20 ± 356.53	ns
IgG1	642.75 ± 250.54	746.43 ± 173.38	ns
IgG2	257.47 ± 107.08	104.50 ± 78.52	< 0.001
IgG3	65.66 ± 34.43	64.18 ± 46.74	ns
IgG4	50.58 ± 33.03	25.31 ± 31.06	< 0.01
<u>Edad***</u>			
	44.78 ± 19.20	32.18 ± 15.42	< 0.03

* media ± DE expresado en porcentaje de los valores teóricos.

** media ± DE expresado en mg/dl.

*** media ± DE expresados en años

entre los pacientes menores de 16 años (7 de 12 pacientes frente a 3 de 16 pacientes respectivamente, $p < 0.03$), aunque los valores espirométricos fueron inferiores entre los pacientes adultos, éstos no mostraron diferencias significativas. Tampoco se observaron diferencias en relación a los niveles séricos de las diferentes clases y subclases de inmunoglobulinas entre ambos grupos (Tabla 4.30 Y Tabla 4.31).

TABLA 4.30 CARACTERISTICAS CLINICAS DE: NEUMONIAS DE REPETICION EN PACIENTES CON DEFICIT DE SIgG\$

Patología			<u>Menores de 16 años</u>		<u>Adultos</u>		p
	Número	%	Número	%	Número	%	
Asma	10	35.7	7	58.3	3	18.7	< 0.03
Atopia	8	28.6	5	41.6	3	18.7	ns
IRR*	19	67.8	7	58.3	12	75.0	ns
Sinusitis	7	25.0	1	1.3	6	37.5	ns
EPOC	2	7.4	-	-	2	12.5	ns
Corticoterapia	1	3.5	-	-	1	6.2	ns

\$ = N° Total de pacientes, 28 (12, menores de 16 años y 16, adultos)

*IRR = Infecciones respiratorias recurrentes

Tabla 4.31 NEUMONIAS DE REPETICION: PACIENTES CON DEFICIT DE SIgG ASOCIADO

	<u>Menores 16 años</u>	<u>Adultos</u>	<u>p</u>
<u>Espirometría*</u>			
FVC	97.02 ± 9.05	88.63 ± 16.85	ns
FEV1	91.34 ± 10.72	84.77 ± 23.96	ns
FEV1%	86.98 ± 9.88	78.81 ± 18.32	ns
<u>Inmunoglobulinas**</u>			
IgG	878.44 ± 413.29	1065.56 ± 364.72	ns
IgA	153.88 ± 84.84	220.12 ± 209.50	ns
IgM	120.44 ± 69.39	123.31 ± 53.12	ns
IgE	263.80 ± 413.05	213.20 ± 356.53	ns
IgG1	856.75 ± 214.12	746.43 ± 173.38	ns
IgG2	63.83 ± 22.42	104.50 ± 78.52	ns
IgG3	45.83 ± 29.24	64.18 ± 46.74	ns
IgG4	15.83 ± 16.84	25.31 ± 31.06	ns
<u>Edad***</u>			
	8.91 ± 2.50	32.18 ± 15.43	ns

* media ± DE expresado en porcentaje de los valores teóricos.

** media ± DE expresado en mg/dl.

*** media ± DE expresado en años.

4.6.3. NEUMONIA UNICA

De los 18 pacientes estudiados con un único proceso neumónico (8 varones y 10 mujeres), sólo en un paciente de 12 años de edad se observaron valores de IgG2 por debajo de los límites de referencia (102 mg/dl). Las características clínicas, espirométricas y el estudio de las inmunoglobulinas se muestran en la Tabla 4.32 y Tabla 4.33.

TABLA 4.32. CARACTERISTICAS CLINICAS DE NEUMONIAS

<u>Patología</u>	<u>Número</u>	<u>%</u>
Menores de 16 años	4	22.2
Adultos	14	77.8
Déficit IgG2	1	5.5
Asma	2	11.1
Atopia	3	26.7
IRR*	-	-
Sinusitis	-	-
EPOC	2	11.1
EPOC/Tabaquismo	2	11.1
Corticoterapia	-	-

\$ = N° Total de pacientes, 18 (10 mujeres, 8 varones).

*IRR = Infecciones respiratorias recurrentes.

TABLA 4.33 NEUMONIA UNICA

Espirometría*

FVC	98.47 ± 14.14	(r. 76.0 - 121.0)
FEV1	92.57 ± 10.69	(r. 77.0 - 107.0)
FEV1%	80.82 ± 7.88	(r. 65.0 - 94.0)

Inmunoglobulinas**

IgG	1049.40 ± 223.40	(r. 610 - 1400)
IgA	140.70 ± 69.35	(r. 78 - 293)
IgM	122.80 ± 54.86	(r. 50 - 225)
IgE	286.00 ± 324.51	(r. 24 - 649)
IgG1	764.27 ± 285.94	(r. 384 - 1127)
IgG2	239.55 ± 98.38	(r. 104 - 400)
IgG3	75.50 ± 26.94	(r. 38 - 126)
IgG4	67.90 ± 47.47	(r. 24 - 174)

EDAD***

30.00 ± 23.34 (r. 10 - 78)

* media ± DE expresado en porcentaje de los valores teóricos, (rango).

** media ± DE expresado en mg/dl, (rango).

*** media ± DE expresado en años, (rango).

4.6.4. ASMA CRONICA

De los 53 pacientes estudiados con asma crónica de difícil control y/o con episodios recurrentes de infecciones del tracto respiratorio, en 23 (43.3%) se observó uno o más déficits de subclases de la IgG que correspondieron a un déficit de IgG2 en 15 casos, de IgG3 en 3 y a un déficit combinado en 5 casos (déficit de IgG2-IgG3 en un paciente, déficit de IgG2-IgG4 en uno y déficit de IgG2-IgG3-IgG4 en 3 pacientes). En ningún caso se observaron déficits asociados de otras clases de inmunoglobulinas.

La edad media de los pacientes con déficit de SIgG fue inferior, pero no de forma significativa, a la de los pacientes sin déficit de SIgG (edad media 31.34 ± 21.89 , r. 7-69 años; y edad media 38.67 ± 16.63 , r. 12-78 años respectivamente). Sin embargo, entre la población estudiada menor de 16 años, la prevalencia de déficits de SIgG fue significativamente superior (11 de 23 pacientes con déficit de SIgG frente a sólo 3 de 30 pacientes sin déficit de SIgG, $p < 0.01$).

El estudio de las características clínicas entre pacientes con y sin déficit de SIgG se muestran en la Tabla 4.34. Entre éstas, destaca una mayor prevalencia, con

TABLA 4.34 CARACTERISTICAS CLINICAS DE: ASMA CRONICA EN PACIENTES CON Y SIN DEFICIT DE SIgG\$

Inmunoglobulinas	Sin déficit SIgG		Con déficit SIgG		p		
	Número	%	Número	%			
IgG < 850 mg/dl#	15	28.3	3	10.0	12	52.2	< 0.003
IgA < 75 mg/dl#	8	15.1	-	-	8	34.8	< 0.001
IgM < 58 mg/dl#	2	3.9	-	-	2	8.7	ns
<u>Patología</u>							
Menores 16 años	14	26.4	3	10.0	11	47.8	< 0.01
Atopia	29	54.7	16	53.3	13	56.5	ns
IRR*	19	35.9	7	23.3	12	52.1	< 0.04
Neumonía	6	11.3	1	3.3	5	21.7	< 0.05
Sinusitis	13	24.5	6	20.0	7	30.4	ns
Rinitis	8	15.1	6	20.0	2	8.7	ns
Corticoterapia	7	13.2	1	3.3	6	26.0	< 0.03
Tabaquismo	7	13.2	3	10.0	4	17.3	ns

\$ = Nº Total de pacientes, 53 (30, sin déficit SIgG y 23, con déficit SIgG)

*IRR = Infecciones respiratorias recurrentes.

Límite inferior del valor sérico de referencia.

significación estadística, de infecciones respiratorias de repetición ($p < 0.04$), de neumonías ($p < 0.05$) y de corticoterapia ($p < 0.03$) entre los pacientes con déficits de SIgG asociado.

El estudio de la espirometría forzada mostró valores similares para el FEV1 y FEV1%, siendo el FVC menor en los pacientes sin déficit de SIgG aunque dentro de los valores de normalidad ($p < 0.01$) (Tabla 4.35).

El estudio cuantitativo de las diferentes clases y subclases de las inmunoglobulinas se muestran en la Tabla 4.35, observándose valores séricos significativamente inferiores entre los pacientes con déficit de SIgG para la IgG ($p < 0.01$), IgA ($p < 0.001$) e IgM ($p < 0.01$). Asimismo, se pudo observar una prevalencia significativa de valores séricos por debajo de los límites inferiores de referencia para la IgG e IgA en los pacientes con déficit de SIgG (Tabla 4.34).

Cuando se compararon las características clínicas, espirométricas y el análisis cuantitativo de las inmunoglobulinas entre los pacientes adultos con y sin déficit de SIgG (12 y 27 pacientes respectivamente), se pudo constatar una mayor prevalencia de corticoterapia ($p < 0.01$) entre los pacientes con déficit de SIgG así como de infecciones respiratorias recurrentes y neumonías aunque no fueron significativas (Tabla 4.36). En cuanto a los valores espirométricos (Tabla 4.37), no se apreciaron diferencias

Tabla 4.35 ASMA CRONICA: PACIENTES CON Y SIN DEFICIT DE SIgG ASOCIADO

	<u>Sin déficit SIgG</u>	<u>Con déficit SIgG</u>	<u>p</u>
<u>Espirometría*</u>			
FVC	85.03 ± 21.27	102.91 ± 14.67	< 0.01
FEV1	65.94 ± 22.71	75.92 ± 14.02	ns
FEV1%	59.64 ± 12.41	62.64 ± 10.34	ns
<u>Inmunoglobulinas**</u>			
IgG	1126.56 ± 278.84	903.04 ± 295.32	< 0.01
IgA	246.78 ± 122.25	133.40 ± 107.95	< 0.001
IgM	155.39 ± 53.35	117.18 ± 43.46	< 0.01
IgE	319.26 ± 346.44	458.92 ± 311.13	ns
IgG1	809.04 ± 313.59	757.04 ± 380.69	ns
IgG2	269.53 ± 118.29	90.78 ± 59.39	< 0.0001
IgG3	73.22 ± 29.86	51.21 ± 45.45	< 0.01
IgG4	44.76 ± 32.94	27.39 ± 19.72	< 0.04
<u>Edad***</u>			
	38.67 ± 16.63	31.34 ± 21.89	ns

* media ± DE expresado en porcentaje de los valores teóricos.

** media ± DE expresado en mg/dl.

*** media ± DE expresado en años.

TABLA 4.36 CARACTERISTICAS CLINICAS DE: ASMA CRONICA EN PACIENTES ADULTOS CON Y SIN

DEFICIT DE SIgG\$.

Inmunoglobulinas	Sin déficit SIgG		Con déficit SIgG		p		
	Número	%	Número	%			
IgG < 850 mg/dl#	10	25.6	3	11.1	7	58.3	< 0.01
IgA < 75 mg/dl#	1	2.5	-	-	1	8.3	ns
<u>Patología</u>							
Atopia	21	53.9	14	51.9	7	58.3	ns
IRR*	12	30.8	6	22.2	6	50.0	ns
Neumonía	3	7.7	1	3.7	2	16.7	ns
Sinusitis	7	17.9	5	18.5	2	16.7	ns
Rinitis	7	17.9	5	18.5	2	16.7	ns
Corticoterapia	6	15.4	1	3.7	5	41.7	< 0.01
Tabaquismo	7	17.9	3	11.1	4	33.3	ns

\$ = N^o Total de pacientes, 39 (27, sin déficit SIgG y 12, con déficit SIgG)

*IRR = Infecciones respiratorias recurrentes.

= Límite inferior del valor sérico de referencia.

Tabla 4.37 ASMA CRONICA: PACIENTES ADULTOS CON Y SIN DEFICIT DE SIgG

	<u>Sin déficit SIgG</u>	<u>Con déficit SIgG</u>	<u>p</u>
<u>Espirometría*</u>			
FVC	85.03 ± 21.27	92.40 ± 11.22	ns
FEV1	65.94 ± 22.71	71.95 ± 11.99	ns
FEV1%	59.64 ± 12.41	58.21 ± 9.82	ns
<u>Inmunoglobulinas**</u>			
IgG	1148.95 ± 286.20	867.45 ± 347.04	< 0.01
IgA	259.70 ± 125.51	177.72 ± 124.40	< 0.02
IgM	150.55 ± 51.79	112.90 ± 57.65	ns
IgE	340.23 ± 369.40	418.85 ± 306.94	ns
IgG1	814.09 ± 295.70	584.00 ± 337.02	< 0.03
IgG2	278.29 ± 118.83	110.66 ± 75.41	< 0.0001
IgG3	74.50 ± 29.08	55.41 ± 46.77	< 0.03
IgG4	44.27 ± 31.81	27.83 ± 16.32	< 0.02
<u>Edad***</u>			
	41.68 ± 14.95	49.41 ± 14.41	ns

* media ± DE expresado en porcentaje de los valores teóricos.

** media ± DE expresado en mg/dl.

*** media ± DE expresado en años.

entre ambos grupos. En pacientes con déficits de SIgG se observaron valores medios de inmunoglobulinas inferiores en relación a los pacientes sin déficits (IgG, $p < 0.01$; IgA, $p < 0.02$ e IgM, $p < 0.01$); sin embargo, sólo para la IgG se observó un número significativamente inferior de pacientes con niveles séricos por debajo de los valores de referencia (Tabla 4.36).

Cuando se estudiaron por separado a los pacientes con déficit de SIgG asociado y se compararon las características clínicas, espirométricas e inmunológicas según la edad (menores de 16 años y adultos), no se observaron diferencias significativas con respecto a las características clínicas entre ambos grupos, si bien, la prevalencia de corticoterapia fue superior en los adultos (Tabla 4.38).

En el estudio de los parámetros espirométricos, los pacientes adultos mostraron valores significativamente inferiores con respecto al FEV1 y FEV1% ($p < 0.03$ y $p < 0.01$ respectivamente) (Tabla 4.39).

El estudio de las clases y subclases de inmunoglobulinas (Tabla 4.39) demostró niveles de IgA inferiores en los pacientes menores de 16 años ($p < 0.01$) que se correspondió con una mayor prevalencia de pacientes con niveles séricos por debajo del límite de referencia (Tabla

TABLA 4.38 CARACTERISTICAS CLINICAS DE: ASMA CRONICA EN PACIENTES CON DEFICIT DE SIgG

SEGUN GRUPOS DE EDAD\$.

Inmunoglobulinas	Menores 16 años		Adultos		p		
	Número	%	Número	%			
IgG < 850 mg/dl#	12	52.2	5	45.4	7	58.3	ns
IgA < 75 mg/dl#	8	34.8	7	63.6	1	8.3	< 0.01
<u>Patología</u>							
Atopia	13	56.5	6	54.5	7	58.3	ns
IRR*	12	52.1	6	54.5	6	50.0	ns
Neumonía	5	21.7	3	27.3	2	16.7	ns
Sinusitis	7	30.4	5	54.5	2	16.7	ns
Rinitis	2	8.7	5	54.5	2	16.7	ns
Corticoterapia	6	26.0	1	9.1	5	41.7	ns
Tabaquismo	4	17.3	-	-	4	33.3	ns

\$ = Nº Total de pacientes, 39 (27, sin déficit SIgG y 12, con déficit SIgG)

*IRR = Infecciones respiratorias recurrentes.

= Límite inferior de valor sérico de referencia.

Tabla 4.39 ASMA CRONICA: PACIENTES CON DEFICIT DE SigG

	<u>Menores 16 años</u>	<u>Adultos</u>	<u>p</u>
<u>Espirometría*</u>			
FVC	108.92 ± 17.08	92.40 ± 11.29	ns
FEV1	81.21 ± 15.46	71.95 ± 11.99	< 0.03
FEV1%	68.54 ± 8.12	58.21 ± 9.82	< 0.01
<u>Inmunoglobulinas**</u>			
IgG	938.63 ± 244.80	867.45 ± 347.04	ns
IgA	89.08 ± 68.37	177.72 ± 124.40	< 0.01
IgM	121.45 ± 24.54	112.90 ± 57.65	ns
IgE	505.66 ± 338.25	418.85 ± 306.94	ns
IgG1	945.81 ± 344.63	584.00 ± 337.02	< 0.02
IgG2	69.09 ± 22.63	110.66 ± 75.41	ns
IgG3	46.63 ± 45.76	55.41 ± 46.77	ns
IgG4	26.90 ± 23.70	27.83 ± 16.32	ns
<u>Edad***</u>			
	11.63 ± 2.69	49.41 ± 14.41	

* media ± DE expresado en porcentaje de los valores teóricos.

** media ± DE expresado en mg/dl.

*** media ± DE expresado en años.

4.38). Por otra parte, los pacientes adultos mostraron niveles séricos de IgG1 significativamente inferiores ($p < 0.02$).

4.6.5. ASMA BRONQUIAL SIMPLE

De los 50 pacientes estudiados con asma bronquial simple (26 varones, 24 mujeres) y edades comprendidas entre 7 y 58 años (edad media de 20.97 ± 14.62 años \pm DE), dos tenían un déficit de SIgG asociado, que correspondieron a un déficit de IgG2 (73 mg/dl) en un paciente de 9 años de edad y a un déficit de IgG4 (< 5 mg/dl) en uno de 16 años de edad.

Los estudios espirométricos y de las clases y subclases de las inmunoglobulinas se muestran en la Tabla 4.40.

TABLA 4.40 ASMA BRONQUIAL SIMPLE

Espirometría*

FVC	100.96 ± 15.16	(r. 70.0 - 136.0)
FEV1	97.32 ± 13.44	(r. 71.5 - 125.0)
FEV1%	82.86 ± 8.53	(r. 70.0 - 100.0)

Inmunoglobulinas**

IgG	1146.80 ± 359.70	(r. 661 - 1960)
IgA	149.70 ± 72.90	(r. 78 - 368)
IgM	138.10 ± 57.22	(r. 50 - 321)
IgE	296.13 ± 342.45	(r. 24 - 999)
IgG1	772.53 ± 250.91	(r. 310 - 1200)
IgG2	265.80 ± 139.92	(r. 73 - 680)
IgG3	76.78 ± 46.58	(r. 28 - 304)
IgG4	46.73 ± 37.23	(r. 4 - 184)

EDAD***

	20.97 ± 14.62	(r. 7 - 58)
--	---------------	-------------

* media ± DE expresado en porcentaje de los valores teóricos, (rango).

** media ± DE expresado en mg/dl, (rango).

*** media ± DE expresado en años, (rango).

4.6.6. BNCO

De los 43 pacientes estudiados con BNCO (35 varones y 8 mujeres), en 10 (23.2%) se observaron uno o más déficits de SIgG que correspondieron a un déficit de IgG2 en 3 pacientes, a un déficit de IgG3 en 3, a un déficit de IgG4 en uno y a un déficit combinado en 3 pacientes (déficit de IgG2-IgG3 en 2 pacientes y déficit de IgG2-IgG4 en un paciente). De los 10 pacientes con déficit de SIgG, 9 fueron varones y uno mujer.

Entre las características clínicas, espirométricas e inmunológicas (Tabla 4.41 y Tabla 4.42) destacaron una edad media en el momento del diagnóstico y una edad media al inicio de los síntomas significativamente menor en los pacientes con déficit de SIgG asociado ($p < 0.002$ y $p < 0.03$ respectivamente). Asimismo, se detectó una mayor prevalencia de corticoterapia entre los pacientes con déficit de SIgG ($p < 0.05$). El estudio de los parámetros espirométricos mostró valores similares en ambos grupos. El estudio de los niveles séricos de las diferentes clases y subclases de las inmunoglobulinas sólo mostró diferencias significativas con respecto a la IgG2 e IgG3 cuyos valores fueron inferiores en los pacientes con déficit asociado ($p < 0.0001$ y $p < 0.03$, respectivamente).

TABLA 4.41 CARACTERISTICAS CLINICAS DE: BNCO EN PACIENTES CON Y SIN DEFICIT DE SIgG\$.

Patología	Número	%	<u>Sin déficit SIgG</u>		<u>Con déficit SIgG</u>		p
			Número	%	Número	%	
Atopia	4	9.3	4	12.2	-	-	ns
IRR*	16	37.2	10	30.3	6	60.0	ns
Neumonía	10	23.3	7	21.2	3	30.0	ns
Sinusitis	3	7.0	1	3.0	2	20.0	ns
Gastroenteritis	2	4.6	-	-	2	20.0	< 0.05
Corticoterapia	2	4.6	-	-	2	20.0	< 0.05
Tabaquismo	33	76.7	27	81.9	6	60.0	ns

\$ = N° Total de pacientes, 43 (33, sin déficit SIgG y 10, con déficit SIgG)

*IRR = Infecciones respiratorias recurrentes.

Tabla 4.42 BNCO: PACIENTES CON Y SIN DEFICIT DE SIgG

	<u>Sin déficit SIgG</u>	<u>Con déficit SIgG</u>	<u>p</u>
<u>Espirometría*</u>			
FVC	77.03 ± 17.56	72.59 ± 18.93	ns
FEV1	55.66 ± 22.84	55.95 ± 20.99	ns
FEV1%	52.97 ± 15.90	55.96 ± 13.43	ns
<u>Inmunoglobulinas**</u>			
IgG	983.15 ± 309.86	890.88 ± 165.14	ns
IgA	210.63 ± 79.65	234.00 ± 100.72	ns
IgM	99.31 ± 54.42	123.88 ± 76.32	ns
IgE	205.20 ± 342.52	210.85 ± 306.94	ns
IgG1	747.78 ± 303.83	781.90 ± 499.71	ns
IgG2	260.45 ± 114.43	112.60 ± 58.59	< 0.0001
IgG3	90.44 ± 41.01	39.10 ± 36.70	< 0.001
IgG4	35.56 ± 25.04	28.30 ± 30.54	ns
<u>Edad***</u>			
Diagn.	60.57 ± 10.00	48.00 ± 11.26	< 0.01
I.S.	47.28 ± 21.94	21.00 ± 19.20	< 0.03

* media ± DE expresado en porcentaje de los valores teóricos.

** media ± DE expresado en mg/dl.

*** media ± DE expresado en años (Diagn. = edad del diagnóstico; I.S. = inicio síntomas).

4.6.7. INFECCIONES RESPIRATORIAS RECURRENTES

De los 43 pacientes estudiados con procesos respiratorios recurrentes, en 26 (60.45%) se observaron uno o más déficits de SIgG que correspondieron a un déficit de IgG2 en 16 pacientes, de IgG3 en 3, de IgG4 en 2 pacientes y a un déficit combinado en 5 pacientes (déficit de IgG2-IgG3 en un paciente, de IgG2-IgG4 en 3 y déficit de IgG2-IgG3-IgG4 en un paciente). Asimismo, un déficit de IgE fue observado en 2 pacientes con déficit de SIgG. De los 26 pacientes con déficit de SIgG, 20 fueron varones y 6 mujeres.

Las características clínicas, espirométricas e inmunológicas se muestran en las Tablas 4.43 y 4.44. Entre las características clínicas destacaron una edad media inferior entre los pacientes con déficit de SIgG ($p < 0.02$); una prevalencia significativamente superior de hiperreactividad bronquial y sinusitis entre los pacientes con déficit de SIgG asociado ($p < 0.03$ y $p < 0.04$ respectivamente). Además se observó una mayor prevalencia, aunque sin significación estadística, de atopia, neumonía, infecciones graves, así como un predominio de pacientes con edades inferiores a los 16 años (Tabla 4.43).

TABLA 4.43 CARACTERISTICAS CLINICAS DE: IRR EN PACIENTES CON Y SIN DEFICIT DE SIgG\$.

Inmunoglobulinas	Número	%	<u>Sin déficit SIgG</u>		<u>Con déficit SIgG</u>		p
			Número	%	Número	%	
IgG < 850 mg/dl#	12	27.9	2	11.7	10	38.4	ns
Déficit IgE	2	4.6	-	-	2	7.7	ns
<u>Patología</u>							
Edad < 16 años	15	34.9	3	17.6	12	46.1	ns
Hiperreactividad Bronquial	16	37.2	3	17.6	13	50.0	< 0.03
Atopia	12	27.9	2	11.7	10	38.4	ns
Bronquitis aguda	29	67.4	11	64.7	18	69.2	ns
Neumonía	11	25.6	2	11.7	9	34.6	ns
Sinusitis	10	23.3	1	5.9	9	34.6	< 0.04
Otitis	2	4.6	-	-	2	7.7	ns
Infecciones Graves**	2	4.6	-	-	2	7.7	ns
Tabaquismo	7	16.3	4	23.5	3	11.5	ns

\$ = Nº total de pacientes 46 (17 sin déficit de SIgG y 26, con déficit SIgG)

= Límite inferior del valor sérico de referencia

** Infecciones graves: 1 meningitis, 1 septicemia

Tabla 4.44 IRR: PACIENTES CON Y SIN DEFICIT DE SIgG

	<u>Sin déficit SIgG</u>	<u>Con déficit SIgG</u>	<u>p</u>
<u>Espirometría*</u>			
FVC	97.35 ± 12.05	96.85 ± 15.43	ns
FEV1	95.76 ± 11.20	98.17 ± 12.67	ns
FEV1%	82.78 ± 11.84	85.80 ± 8.55	ns
<u>Inmunoglobulinas**</u>			
IgG	1017.25 ± 215.93	949.30 ± 342.73	ns
IgA	225.83 ± 101.28	169.86 ± 140.94	< 0.02
IgM	146.91 ± 71.66	116.73 ± 65.11	ns
IgE	285.40 ± 324.62	215.55 ± 316.44	ns
IgG1	696.53 ± 360.04	744.19 ± 305.29	ns
IgG2	283.58 ± 103.92	93.11 ± 42.19	< 0.0001
IgG3	77.86 ± 54.01	49.11 ± 26.52	0.0508
IgG4	42.06 ± 22.10	18.03 ± 15.78	< 0.001
<u>Edad***</u>			
	37.17 ± 18.20	25.08 ± 16.36	< 0.02

* media ± DE expresado en porcentaje de los valores teóricos.

** media ± DE expresado en mg/dl.

*** media ± DE expresado en años.

El estudio de la espirometría forzada no evidenció diferencias entre ambos Grupos (Tabla 4.44).

El estudio de las diferentes clases y subclases de inmunoglobulinas mostró niveles séricos de IgA significativamente inferiores, aunque sin poder definirse como déficits de IgA, entre los pacientes con déficit de SIgG asociado. Por otra parte, en pacientes con déficit de SIgG, existió una mayor prevalencia de pacientes con niveles séricos de IgG por debajo de los límites de referencia aunque sin significación estadística, como tampoco la hubo al comparar los valores séricos medios en ambos grupos (Tabla 4.44).

La comparación de las características clínicas entre pacientes adultos con y sin déficit de SIgG tan sólo se observó que la edad fue inferior, sin significación estadística y una mayor prevalencia de sinusitis e hiperreactividad bronquial ($p < 0.03$ y $p < 0.04$ respectivamente) entre los pacientes con déficits de SIgG. El estudio inmunológico mostró niveles de IgG2 aumentados entre los pacientes sin déficits de SIgG.