

Prevalencia de bronquiectasias en pacientes con errores innatos de la inmunidad

Prevalence of bronchiectasis in patients with inborn errors of immunity

Karla Korkowski-Uviña^{1*} , Noemí Gómez-Hernández¹ , Antonio Quintero-Ramos² , Felipe de J. Contreras-Rodríguez³ , Margarita Ortega-Cisneros¹ 

¹ Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital General Regional No. 180, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México

² Unidad de Investigación Biomédica 02, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México

³ Departamento de Neumología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México

⁴ Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Guadalajara, México

Fecha de recepción: 12/12/2023

Fecha de aceptación: 15/08/2024

Fecha de publicación: 30/12/2024

*Correspondencia: Karla Korkowski Uviña. drakarla_korkowski@hotmail.com

Resumen

Objetivos: Establecer la prevalencia de bronquiectasias, correlacionar la dosis de inmunoglobulina IgG por vía intravenosa o subcutánea y estimar las concentraciones de IgG sérica con el puntaje total de la escala de Bhalla y la gravedad de las bronquiectasias, además de asociar los valores de IgG sérica con los procesos infecciosos pulmonares en pacientes con diagnóstico de errores innatos de la inmunidad.

Métodos: Estudio descriptivo, observacional y transversal, llevado a cabo en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de errores innatos de la inmunidad. Se revisaron los expedientes clínicos y las tomografías computadas de cada caso.

Resultados: Se registraron 38 pacientes con diagnóstico de errores innatos de la inmunidad. La prevalencia de bronquiectasia fue del 36.8%. Respecto a la correlación de los procesos infecciosos pulmonares con concentraciones de IgG sérica, se encontró diferencia en los pacientes entre los años 2020 y 2022 ($p = 0.002, 0.054$ y 0.030 , respectivamente). Al efectuar la correlación de severidad de bronquiectasias, el puntaje total de escala de Bhalla, las dosis de inmunoglobulina IgG (intravenosa o subcutánea) y las concentraciones séricas de IgG, mediante la prueba Rho de Spearman, se encontró significación estadística.

Conclusión: Es importante solicitar estudios de tomografía de tórax cada 3 a 4 años en pacientes con errores innatos de la inmunidad para detectar oportunamente bronquiectasias, instaurar un tratamiento temprano y mejorar la calidad de vida y las tasas de supervivencia de los pacientes, y con ello disminuir los costos hospitalarios.

Palabras clave: Bronquiectasias; IgG, Escala de Bhalla; Errores innatos de la inmunidad; Calidad de vida.

Abstract

Objective: To establish the prevalence of bronchiectasis, correlate the IgG IV or SC immunoglobulin dose and serum IgG levels with the total Bhalla score and the severity of bronchiectasis and associate serum IgG levels with the development of pulmonary infectious processes in patients with diagnosis of innate errors of immunity.

Methods: A descriptive, observational, cross-sectional study with patients over 18 years of age diagnosed with IBD. Clinical records and computed axial tomography were reviewed.

Results: 38 patients with IBD were included, where the prevalence of bronchiectasis was 36.8%. (Regarding the correlation of pulmonary infectious processes with serum IgG levels, a difference was found in patients from 2020 to 2022 ($p = 0.002, 0.054, 0.030$ respectively). The correlation of severity of bronchiectasis, total score of Bhalla scale, IgG IV or SC immunoglobulin dose and serum IgG levels by Spearman's Rho test I were found to be significantly correlated.

Conclusion: It is important to perform chest tomography studies every 3-4 years in patients with IBD to detect timely bronchiectasis, initiate treatment in time, improving patients' quality of life and survival rates, and reducing hospital costs.

Keywords: Bronchiectasis; IgG, Bhalla score; Inborn errors of immunity; Quality of life.

ANTECEDENTES

Los errores innatos de la inmunidad, también llamadas inmunodeficiencias primarias, son enfermedades hereditarias generalmente causadas por alteraciones monogénicas de la línea germinal, que resulta en pérdida o ganancia de la función de una proteína. Estos defectos genéticos desencadenan alteraciones en los mecanismos de defensa mediados por los componentes de la inmunidad innata y adaptativa. La incidencia global de los errores innatos de la inmunidad se ha estimado en 1:10,000 nacimientos,¹ y comprenden un grupo heterogéneo de más de 406 trastornos, con 430 defectos genéticos diferentes. Se dividen principalmente en 10 grupos diferentes, dependiendo del fenotipo clínico e inmunológico;² sin embargo, hasta la fecha se desconoce la prevalencia específica de este tipo de alteraciones en Jalisco. Las estimaciones recientes sugieren 52 casos por cada 100,000 habitantes en todo el mundo,³ pero en México existe escasa información al respecto. Las bronquiectasias son complicaciones producidas por los errores innatos de la inmunidad, y se definen como una dilatación bronquial, con uno o más de los siguientes criterios: índice bronquioarterial >1 cm, ausencia de adelgazamiento en la periferia, visibilidad del bronquio a 1 cm de la pleura costal o contacto con la pleura mediastinal.⁴ Desde el punto de vista clínico, es un síndrome caracterizado por tos crónica, producción de esputo e infecciones respiratorias recurrentes, debido al inadecuado aclaramiento de los agentes patógenos y moco, lo que provoca inflamación persistente e infecciones, con subsiguiente reducción de la calidad de vida.⁵ Los pacientes con deficiencia de anticuerpos tienen mayor riesgo de bronquiectasias, porque son sensibles a las infecciones y tienen respuesta inflamatoria anormal. Las inmunodeficiencias primarias, o errores innatos de la inmunidad, suponen del 12-34% de las bronquiectasias no asociadas con fibrosis quística.⁶ En pacientes adultos con bronquiectasias, la mortalidad ajustada por edad es dos veces más alta que la de la población en general. Los pacientes con bronquiectasias manifiestan exacerbaciones frecuentes, con riesgo de insuficiencia respiratoria, incluso en 30 a 36% de los casos.⁷ Debido a la alta morbilidad y mortalidad, además de la repercusión negativa en la calidad de vida, es importante su identificación, para iniciar el tratamiento o establecer medidas generales para disminuir o controlar los síntomas.

Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue: establecer la prevalencia de bronquiectasias, correlacionar la dosis de inmunoglobulina IgG por vía intravenosa o subcutánea y estimar las concentraciones de IgG sérica con el puntaje total de la escala de Bhalla y la gravedad de las bronquiectasias, además de asociar los valores de IgG sérica con los procesos infecciosos pulmonares en pacientes con diagnóstico de errores innatos de la inmunidad.

MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo, llevado a cabo en derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, mayores de 18 años, atendidos en el Hospital de Especialidades, Unidad Médica de Alta especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente, mediante muestreo no probabilístico, con algún diagnóstico de

error innato de la inmunidad, y que contaron con tomografía computarizada, medición de IgG sérica, expediente clínico completo y que recibieran tratamiento con sustitución de inmunoglobulina G humana, que acudieron a la consulta externa entre enero de 2020 a enero 2023.

La cantidad de pacientes a incluir en el estudio se determinó mediante la estimación de proporciones en poblaciones infinitas, intervalo de confianza del 95% bilateral y error de precisión del 3%, con un total de 38 individuos.

La información de los datos sociodemográficos y clínicos se obtuvieron mediante la revisión del expediente clínico electrónico y evaluación de las tomografías computadas del sistema de imagen, con la intención de determinar las características de las bronquiectasias y calcular el puntaje total de la escala de severidad de bronquiectasias de Bhalla.⁸ Para ello, la puntuación global es de 25, que corresponde al menor daño pulmonar y 0 puntos supone un mayor daño. Para determinar la severidad, según la escala de Bhalla, se calculó el diámetro de la luz bronquial contra el diámetro del vaso adyacente, y se divide en 3 categorías: leve (1 punto), moderado (2 puntos), grave (3 puntos).

En cuanto a las variables cuantitativas, los datos se estimaron con promedio \pm desviación estándar (DE) o mediana (percentiles 25 a 75%), las variables nominales en número o porcentaje. Para evaluar la asociación de variables se utilizaron las pruebas de Correlación de Spearman o de Pearson, dependiendo de la distribución de los datos. Se consideró significativo el valor de $p < 0.05$. Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS v22.

Responsabilidades éticas

Este estudio cumple con los principios de equidad, justicia e imparcialidad de acuerdo con las directrices del Informe Belmont. Se realizó de acuerdo con el código de Nuremberg y Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial sobre Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos, en su última actualización en octubre de 2013. Además, se procedió de acuerdo con la Ley General de Salud, Capítulo 1, artículo 17 y el Reglamento del IMSS corresponde a categoría I, clasificándose en un estudio sin riesgo para el paciente. Número de Registro Institucional ante el Comité Local de Investigación en Salud 1301: R-2023-1301-149.

RESULTADOS

Se registraron 38 pacientes con diagnóstico de error innato de la inmunidad y de estos 14 (36.8%) manifestaron bronquiectasias (**Figura 1**). La prevalencia de bronquiectasias en pacientes con errores innatos de la inmunidad fue del 36.8% para la población de Jalisco.

De los pacientes con bronquiectasias, 17 (44.7%) fueron mujeres y 21 (55.3%) varones; 8 pacientes (57.1%) corresponden al sexo masculino siendo el más prevalente, y 6 pacientes (42.9%) corresponden al sexo femenino. Cuatro (28.6%) pacientes se encontraron entre los 30-35 años y 4 de 47 años.

El tipo de bronquiectasia más frecuente fue la tubular en 12 (31.6%) casos.

Respecto a la cantidad de lóbulos pulmonares, 5 (13.2%) pacientes tuvieron afectación de 5 lóbulos. Los 14 pacientes



Figura 1. Prevalencia de bronquiectasias.

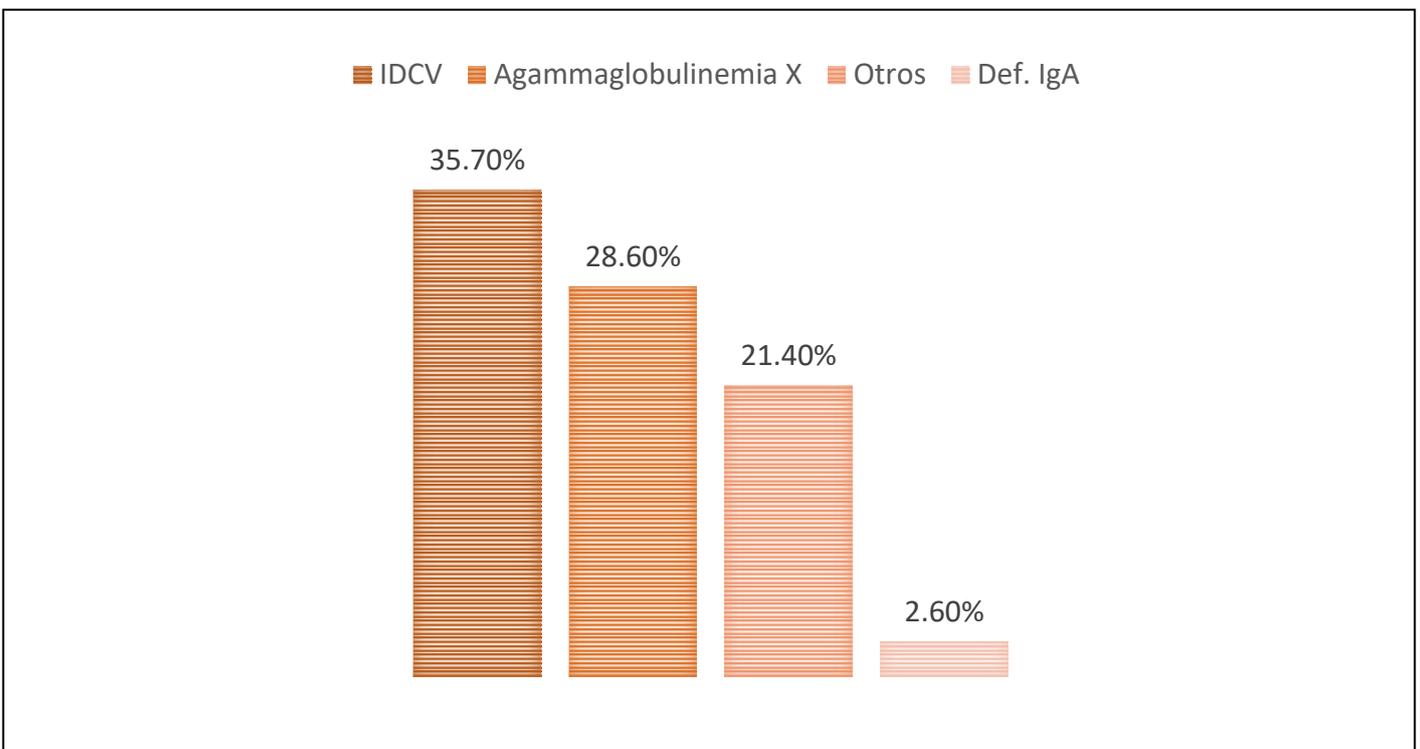


Figura 2. Tipos de errores innatos de la inmunidad.

con bronquiectasias tuvieron afectación simultánea de múltiples lóbulos pulmonares, sobre todo el lóbulo inferior derecho (13 casos).

El diagnóstico (tipo de error innato de la inmunidad) más frecuente en pacientes con bronquiectasias (Figura 2) fue inmunodeficiencia común variable en 5 (35.7%), seguida de agammaglobulinemia de Bruton en 4 (28.6%) y otras inmunodeficiencias en 3 (21.4%) pacientes, incluidas: inmunodeficiencia combinada no grave por deficiencia de TNRT1, inmunodeficiencia por actinopatía ARPC1B, deficiencia de anticuerpos contra polisacáridos, deficiencia selectiva de IgM, deficiencia de GATA2, síndrome de Hiper IgM, deficiencia selectiva de IgG4 y deficiencia de CD4. Por último, se registraron 2 (14.3%) casos con deficiencia selectiva de IgA.

Al realizar la correlación de severidad de bronquiectasias, puntaje total de escala de Bhalla, dosis de inmunoglobulina IgG (intravenosa o subcutánea) y concentraciones séricas

de IgG mediante la prueba Rho de Spearman, no se encontró significación estadística en la asociación de cada una de estas variables.

Respecto a la correlación de los procesos infecciosos pulmonares con las concentraciones séricas de IgG, se informó significancia estadística con los valores de IgG entre los años 2020 al 2022 ($p = 0.002, 0.054$ y 0.030 , respectivamente).

Al encontrar correlación positiva considerable y fuerte, se sugiere que a mayor cantidad de procesos infecciosos pulmonares aumentan las concentraciones séricas de IgG.

De los pacientes con bronquiectasias, 10 (26.3%) obtuvieron una puntuación total en la escala de severidad de Bhalla de 11-20 (menor severidad) y 4 (10.5%) reportaron 0-10 puntos (mayor severidad). Sin embargo, 9 (23.7%) casos tuvieron hasta la cuarta generación bronquial afectada, seguido de 3 (7.9%) con afectación hasta la sexta generación

bronquial y distal y 2 (5.3%) con afectación hasta la quinta generación bronquial.

Tres (7.9%) pacientes tuvieron formación de bullas, 2 (5.3%) hasta 4 bullas (de localización unilateral) y 1 (2.6%) manifestó, incluso, 5 o más bullas. No se encontró ningún paciente con enfisema o atelectasias-consolidación.

Cinco (13.2%) tuvieron menos de dos procesos infecciosos, 4 (10.5%) manifestaron dos a tres infecciones, 3 (7.9%) no expresaron ningún proceso infeccioso. Solo 2 (5.3%) casos informaron más de tres procesos infecciosos durante el período de estudio.

DISCUSIÓN

Hasta la fecha existen pocos estudios acerca de la prevalencia de bronquiectasias en pacientes con errores innatos de la inmunidad. El estudio de Vivas-Rosales y colaboradores, emprendido en pacientes mexicanos con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable, informó una prevalencia de bronquiectasias del 40%.⁹

El ensayo de Hernández-Ojeda y su grupo¹⁰ reportó una prevalencia de bronquiectasias del 40.6%. En el presente estudio se encontró una prevalencia de bronquiectasias en pacientes con errores innatos de la inmunidad del 36.8% (n = 14), similar a lo reportado por Vivas-Rosales et al. y Hernández-Ojeda et al.^{9,10} Esta similitud de resultados puede atribuirse a que solo se incluyeron pacientes adultos, pero la cantidad de sujetos del estudio fue similar a la del nuestro, aunque ambos incluyeron solo pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable. En el presente estudio, 19 pacientes cursaron con este tipo de error innato de la inmunidad.⁸⁻¹⁰

Vivas-Rosales y su equipo de trabajo incluyeron 26 pacientes (65.4% mujeres y 34.6% hombres), con 76.9% pacientes menores de 50 años.⁹ En el presente estudio, de los 14 casos con bronquiectasias, 57.1% correspondieron al género masculino y 42.9% al femenino, comparado con el estudio realizado por Vivas-Rosales et al.,⁹ lo que resulta interesante porque en la inmunodeficiencia común variable no hay predominio de género; sin embargo, en nuestro estudio se incluyeron otros tipos de errores innatos de la inmunidad, por ejemplo: agammaglobulinemia de Bruton, que en la mayoría de los casos está ligada al cromosoma X, por lo que se expresa en varones, y esto supone una explicación del mayor porcentaje de varones afectados. El 28.6% de los pacientes entre 30-35 años y el 28.6% de los mayores de 47 años (límites más frecuentes) se relacionan con inflamación e infección crónica causada por la dilatación bronquial desde edades tempranas de la vida, lo que provoca un daño progresivo.

En cuanto al tipo de bronquiectasias, el estudio de Hernández-Ojeda y colaboradores¹⁰ señala que las cilíndricas son las más frecuentes (38.4%). En la cohorte de King y su grupo,¹¹ 31.6% manifestaron bronquiectasias cilíndricas, lo que coincide con el trabajo anterior.^{10,11} Se informan bronquiectasias cilíndricas como las más frecuentes y menos graves, debido a los pocos episodios de exacerbaciones infecciosas de los pacientes y al tratamiento oportuno en los procesos infecciosos pulmonares que las agravan. Respecto a la cantidad de lóbulos afectados, Vivas-Rosales et al.⁹ informan tras lóbulos (15.4%), al igual que

Hernández-Ojeda y colaboradores⁹ (46.1%). En contraste con los datos de nuestro estudio, reportamos 5 lóbulos afectados en 13.2% de los casos. Por su parte, King y su equipo de trabajo¹¹ señalan que la forma más común de afectación de las bronquiectasias es la generalizada, lo que coincide con nuestros resultados.

De acuerdo con el estudio de Hernández-Ojeda y su grupo,¹⁰ la localización más frecuente de lóbulos pulmonares afectados fue el medio y el inferior derecho en ocho pacientes. Sin embargo, en el presente estudio se encontró afectación múltiple, y los más frecuentemente afectados fueron el lóbulo inferior derecho (n = 13) y medio (n = 12). Según King y colaboradores,¹¹ las bronquiectasias se localizan más frecuentemente en los lóbulos inferiores, lo que se relaciona con la gravedad de la retención de moco infectado.¹¹

El estudio de Mogica-Martínez y su grupo,¹² en que incluyeron 24 pacientes con errores innatos de la inmunidad, reportó 15 (62.5%) casos con inmunodeficiencia común variable, lo que coincide con nuestro estudio, con la inmunodeficiencia más frecuente (35.7%). Este tipo de error innato de la inmunidad es el más frecuente, debido a que es el más sintomático en la edad adulta.

Hasta el momento no se han emprendido estudios que informen la correlación de severidad de las bronquiectasias, puntaje total de escala de Bhalla, dosis de inmunoglobulina IgG (intravenosa o subcutánea) y concentraciones séricas de IgG. No encontramos correlación significativa en la asociación de cada variable, aunque de los 14 pacientes con bronquiectasias, 4 tuvieron puntuación total en la escala de severidad de Bhalla de 0-10, lo que corresponde a mayor daño pulmonar, y solo 2 casos con daño severo. Tres pacientes ameritaron dosis de sustitución de IgG mayor de 0.6 g/kg/mes. En cuanto a la dosis inicial de IgG sérica, 6 (15.8%) pacientes tuvieron concentraciones \geq 800 mg/dL, y al momento de la tomografía 8 casos tenían valores mayores de 800 mg/dL. Por lo anterior, llama la atención que aunque algunos pacientes recibieron dosis elevadas de IgG como terapia de sustitución y expresaron concentraciones elevadas de IgG sérica, hayan manifestado bronquiectasias. Lo anterior puede deberse a factores adicionales, por ejemplo: procesos infecciosos prolongados de vías respiratorias bajas, alteración en las pruebas de función pulmonar, dificultad para mantener tratamiento de sustitución con IgG, CD4 mayor de 700 células/L, bajas concentraciones de células B o de memoria y, en caso de IDCIV, concentraciones muy bajas de IgA (< 7 mg/dL) e IgM.

Respecto a la correlación de los procesos infecciosos pulmonares con las concentraciones séricas de IgG, tampoco existen estudios al respecto. En el presente ensayo se encontró diferencia estadísticamente significativa con los valores séricos de IgG. Al encontrar una correlación positiva considerable y fuerte, se sugiere que a mayor cantidad de procesos infecciosos pulmonares, mayores concentraciones séricas IgG. Lo anterior coincide con lo encontrado en la bibliografía, pues señala que en pacientes con bronquiectasias, las concentraciones óptimas de IgG sérica deben mantenerse \geq 800 mg/dL y si el paciente manifiesta tres o más infecciones por año, deberá incrementarse la dosis de IgG de sustitución.^{13,14}

Las fortalezas del estudio son: haber incluido pacientes con cualquier tipo de error innato de la inmunidad y que a la

fecha no existe ninguna investigación donde hayan efectuado este tipo de correlaciones en la población mexicana; por tanto, supone un parteaguas para llevar a cabo estudios adicionales acerca de factores asociados con la gravedad de las bronquiectasias en este tipo de pacientes. Por su parte, una limitante fue que el estudio de elección para detectar bronquiectasias fue la tomografía computada de alta resolución, y en esta investigación los pacientes solo contaban con tomografía computada.

CONCLUSIONES

Es importante solicitar tomografías de tórax cada 3-4 años en pacientes con errores innatos de la inmunidad, con la intención de identificar complicaciones pulmonares, como las bronquiectasias, e instaurar el tratamiento oportuno. Para ello deberán ajustarse las dosis de IgG, para obtener las concentraciones séricas adecuadas, prevenir la progresión del daño pulmonar y evitar agudizaciones de procesos infecciosos pulmonares, incluso mejorar calidad de vida y las tasas de supervivencia, y de esta forma disminuir los costos por hospitalización.

Conflictos de interés

Los autores de este artículo declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento

El presente artículo no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o con ánimo de lucro.

REFERENCIAS

1. Bonilla F, Khan D, Ballas Z, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136 (5): 1186-205.e1-78. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.049>
2. Hill A, Sullivan A, Chalmers J, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax* 2018; 74: 1-69. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212463>
3. Imam JS, Duarte A. Non-CF bronchiectasis: Orphan disease no longer. *Resp Med* 2020; 166: 105940. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105940>
4. Velásquez-Ortiz María Guadalupe, O'Farrill-Romanillos Patricia María, Berrón-Ruiz Laura. Conceptos generales de las inmunodeficiencias humorales. *Rev Alergia Méx* 2020; 67 (2): 142-164. <https://doi.org/10.29262/ram.v67i2.763>
5. Chalmers J, Hill A. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol Immunol* 2013; 55 (1): 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2012.09.011>
6. Lonni S, Chalmers J, Goeminne P, et al. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12 (12): 1764-70. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201507-472OC>
7. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al. Derivation and validation of the bronchiectasis severity index: an international multicentre observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 576-585.
8. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179 (3): 783-8. <https://doi.org/10.1148/RADIOLOGY.179.3.2027992>
9. Vivas-Rosales IJ, Hernández-Ojeda M, O'Farrill-Romanillos PM, Herrera-Sánchez DA, et al. Severidad de bronquiectasias en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Alergia Méx* 2018; 65 (3): 242-249. <https://doi.org/10.29262/ram.v65i3.399>
10. Hernández-Ojeda M, Vivas-Rosales IJ, Mendoza-Reyna LD, Múzquiz-Zermeño D, et al. Tipo y localización de bronquiectasias en una cohorte de adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Méd IMSS* 2017; 55 (4): 414-418.
11. King P. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 411-419. <https://doi.org/10.2147/COPD.S6133>
12. Mogica MM, García LS, Silva VR, Montañó VB, Cruz MA. Neumopatías en pacientes con inmunodeficiencias primarias en tratamiento con gammaglobulina intravenosa. *Rev Alerg Mex* 2007; 54 (1): 14-19.
13. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood* 2010; 116 (1): 7-15. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-254417>
14. Wall L, Wisner EL, Gipson K, Sorensen R. Bronchiectasis in Primary Antibody Deficiencies: A Multidisciplinary Approach. *Front Immunol* 2020; 11: 522. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00522>