

Bronquiectasias en pacientes mayores de 65 años. Estudio de los valores séricos de las subclases de inmunoglobulina G



Miguel Ángel Martínez-García^a, Pilar Román-Sánchez^b, Miguel Perpiñá-Tordera^c, Juan José Soler-Cataluña^a, Alberto Saura-Vinuesa^c, Martín Yago^d y María José Pastor^d

^aUnidad de Neumología. ^bServicio de Medicina Interna. Hospital General de Requena. Valencia.

^cServicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

^dServicio de Laboratorio. Hospital General de Requena. Valencia. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Analizar los valores séricos de las subclases de inmunoglobulina G (IgG) en un amplio número de pacientes mayores de 65 años con bronquiectasias.

PACIENTES Y MÉTODO: De todos los pacientes mayores de 65 años diagnosticados en nuestro centro de bronquiectasias mediante tomografía computarizada de alta resolución de tórax, se recogieron de forma prospectiva datos relativos a la historia clínica, síntomas, espirometría forzada, estudio analítico, determinación de la concentración de inmunoglobulinas, incluidas las subclases de IgG, Mantoux, tinción y cultivo de esputo, radiografía/tomografía computarizada de senos paranasales y estudio etiológico específico según sospecha clínica.

RESULTADOS: Se incluyó en el estudio a 128 pacientes, con una edad media (desviación estándar) de 71,6 (5,1) años (extremos: 65-88 años); un 44,5% eran varones. El 20,3% presentó colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. La causa conocida más frecuente de bronquiectasias fue la infecciosa (28,1%), si bien el 40,6% permaneció con etiología desconocida. Dieciséis pacientes (12,5%) presentaron alguna disminución de los valores séricos de las subclases de IgG respecto a los valores de normalidad, siendo la más frecuente la disminución de los valores de IgG₂. Estos pacientes mostraron un perfil de bronquiectasias peculiar: de forma significativa, presentaron una mayor extensión pulmonar ($p = 0,02$), mayor porcentaje de formas difusas y cilíndricas ($p = 0,02$ y $0,01$, respectivamente), mayor porcentaje de formas con etiología no conocida ($p = 0,004$), mayor afectación de los senos paranasales ($p = 0,004$) y mayor prevalencia pasada de infecciones respiratorias de las vías altas de repetición ($p = 0,03$).

CONCLUSIONES: La disminución de los valores séricos de las subclases de IgG podría asociarse a la aparición de bronquiectasias con un perfil peculiar en pacientes mayores de 65 años en los que se ha descartado otra posible causa.

Palabras clave: Bronquiectasias. Subclases de IgG. *Pseudomonas aeruginosa*. Etiología. Tercera edad.

Bronchiectasis in the elderly. Study of serum levels of immunoglobulin G subclasses

BACKGROUND AND OBJECTIVE: To analyze the serum levels of immunoglobulin G (IgG) subclasses in a broad range of elderly patients with bronchiectasis.

PATIENTS AND METHOD: Data were collected from all patients who had a high-resolution chest computerized axial tomography diagnosis of bronchiectasis in our center. We gathered data related to case history, respiratory symptoms, forced spirometry, general laboratory tests, immunoglobulin concentration (including IgG subclasses), Mantoux test, sputum culture and staining, paranasal sinus X-rays/computerized axial tomography, and a specific etiologic evaluation based on the available clinical evidence.

RESULTS: A total of 128 patients were included –mean age (standard deviation): 71.6 (5.1) years; range: 65-88; 44.5% males– and 20.3% of them had chronic sputum colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. 28.1% cases had a post-infectious nature and in 40.6% the etiology was unknown. Sixteen patients (12.5%) had decreased levels of at least one of the sigG compared to normal values. The most frequent deficiency corresponded to IgG₂ levels. These subjects showed a characteristic profile of bronchiectasis with an increased lung extension of the disease ($p = 0.02$); greater presence of cylindrical and diffuse bronchiectasis ($p = 0.02$ and 0.01 , respectively), greater percentage of an unknown etiology ($p = 0.004$); greater presence of paranasal sinus X-ray abnormalities ($p = 0.004$) and increased number of past repeated upper airway infections ($p = 0.03$)

CONCLUSIONS: Decreased serum levels of IgG subclasses might be associated with a characteristic profile of bronchiectasis in elderly patients in whom other etiologies have been ruled out.

Key words: Bronchiectasis. IgG subclasses. *Pseudomonas aeruginosa*. Etiology. Elderly.

Trabajo realizado en parte gracias a la Red Respira (ISCIII RTIC 03/11).

Correspondencia: Dr. M.A. Martínez-García.
Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Requena.
Paraje Casa Blanca, s/n. 43230 Valencia. España.
Correo electrónico: med013413@nacom.es

Recibido el 11-7-2006; aceptado para su publicación el 14-11-2006.

Las bronquiectasias son dilataciones crónicas de los bronquios y bronquiolos, cuyo mecanismo fisiopatológico se basa en un círculo vicioso de infección, inflamación y reparación de la pared bronquial, que termina lesionándola de forma irreversible^{1,2}. Si bien su incidencia ha disminuido en las últimas décadas gracias a una mejor prevención y tratamiento de las infecciones respiratorias, la aparición de nuevos métodos diagnósticos, como la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR), ha supuesto en los últimos años un aumento del número de casos diagnosticados en pacientes adultos que, hasta entonces, se consideraban y trataban como afectados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)³ o de asma de difícil control⁴.

La pirámide poblacional está cambiando en las últimas décadas. Salvo en unidades especializadas que se ocupan de grupos muy concretos de individuos, los pacientes que acuden a nuestra consulta médica habitual presentan progresivamente una edad más avanzada. En estos pacientes la aparición de bronquiectasias se ha relacionado con otras enfermedades pulmonares crónicas más propias de la tercera edad, como la EPOC⁵, además de la ya conocida elevada incidencia de formas infecciosas⁶. De este modo, Nicotra et al⁷ encontraron que la prevalencia de bronquiectasias entre sus pacientes presentaba una distribución bimodal y que más del 60% de los casos correspondía a individuos mayores de 60 años. En cualquier caso, en el 50% de las ocasiones la etiología de las bronquiectasias permanece desconocida⁷. Algunos autores defienden que parte de este porcentaje de formas idiopáticas en el adulto podría atribuirse a defectos selectivos o larvados del sistema inmunitario humoral, de los que el déficit de subclases de inmunoglobulina (Ig) G ha sido objeto de estudio en los últimos años⁸. Sin embargo, la participación de esta alteración inmunitaria en la génesis o progresión de las bronquiectasias continúa siendo obje-

to de controversia por la falta de un método estándar de determinación y por la presencia, no infrecuente, de disminuciones no patológicas de la concentración sérica de algunas de estas Ig en personas sanas⁹.

El objetivo del presente estudio ha sido analizar los valores séricos de subclases de IgG en un amplio grupo de personas mayores de 65 años con bronquiectasias no debidas a fibrosis quística y en un grupo de controles sanos, ajustados por edad y sexo, así como caracterizar al grupo de pacientes que presentaron una disminución de la concentración de alguna de dichas subclases.

Pacientes y método

Se estudió de forma prospectiva y consecutiva a todos los pacientes mayores de 65 años, enviados a nuestro centro entre 1993 y 2004, en quienes se confirmó el diagnóstico de bronquiectasias clínicamente activas, es decir, con la presencia de al menos un síntoma respiratorio atribuible a ellas que fuera la causa de su consulta. Se excluyó a aquéllos con bronquiectasias por tracción secundaria a procesos fibróticos, fibrosis quística o aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). También se excluyó a los pacientes con antecedentes pulmonares de interés como procesos neumónicos, tuberculosis o cualquier otro capaz de provocar la aparición de bronquiectasias posteriormente. Se seleccionó además a 19 controles sanos, ajustados por edad y sexo. Se consideró controles sanos a los individuos que nunca habían fumado, con espirometría y radiografía de tórax normales y que no presentaban ni habían presentado síntomas crónicos de carácter respiratorio o no respiratorio. El Comité Ético local aprobó el estudio y se informó del propósito de éste a todos los pacientes.

Diagnóstico de bronquiectasias

El diagnóstico de bronquiectasias se realizó mediante TACAR de tórax en todos los casos. Para ello se efectuaron cortes de 1 mm a intervalos de 10 mm en inspiración mantenida y reconstrucción posterior. Un radiólogo y un clínico con amplia experiencia en el diagnóstico de bronquiectasias evaluaron todas las TACAR de forma independiente. Se consideró válido el diagnóstico de bronquiectasias cuando fueron confirmadas por ambos observadores. El diagnóstico de bronquiectasias se estableció a partir de los criterios descritos por Naidich et al¹⁰, mientras que su extensión se estableció mediante una modificación simplificada de la puntuación descrita por Bhalla et al¹¹, que se resume de la siguiente forma: a cada lóbulo pulmonar (entendiendo la lingula como un lóbulo independiente) se le asignó 0 puntos en caso de no haber bronquiectasias; 1 punto en caso de bronquiectasias cilíndricas en un solo segmento pulmonar; 2 puntos si aparecían en más de un segmento pulmonar, y 3 puntos ante la existencia de bronquiectasias quísticas. La máxima puntuación fue, por lo tanto, de 18 puntos. El valor final de la puntuación se obtuvo de la media aritmética simple de los valores proporcionados por ambos observadores. Se consideraron bronquiectasias difusas aquellas que aparecían en más de un lóbulo pulmonar, ya fueran uni o bilaterales, mientras que se consideraron localizadas aquellas que tan sólo afectaban a un lóbulo pulmonar.

Recogida de datos

Se citó a los pacientes en 3 ocasiones en el plazo de los 3 meses siguientes a su inclusión en el estudio para la recogida de la información pertinente y la realización de las pruebas complementarias necesarias. Se efectuaron una historia clínica y exploración física detalladas, recogiendo información sobre infecciones respiratorias o del área otorinolaringológica pasadas –procesos neumónicos confirmados, otitis, sinusitis o

bronquitis de repetición (≥ 3 episodios anuales diagnosticados mediante datos clínicos y/o radiológicos)–, tuberculosis, inhalación de gases tóxicos o cuerpos extraños, consumo de tabaco (en paquetes-año) o drogas ilícitas, inmunodeficiencias primarias o secundarias conocidas, factores de riesgo para el virus de la inmunodeficiencia humana, conectivopatías u otras enfermedades sistémicas y antecedentes familiares de enfermedades genéticas transmisibles. También se recabó información sobre la clínica respiratoria, incluida la cuantificación de la disnea mediante la escala MRC (Medical Research Council)¹², presencia de tos o sibilancias habituales ($> 50\%$ de los días), presencia de hemoptisis y características macroscópicas del esputo. Se realizó una intradermoreacción de Mantoux, así como cultivo-tinción de esputo y radiografía de senos paranasales (en caso de alteración ésta, se confirmó mediante la realización de una tomografía computarizada). Si la prueba de la tuberculina era negativa, se repitió al cabo de 7-15 días para valorar el efecto de refuerzo. Para el análisis microbiológico de esputo se recogieron en cada paciente 2 muestras mensuales, válidas durante 6 meses. Se realizaron tinciones de Gram, de Ziehl-Neelsen y fúngica, además de cultivo en medios ordinarios (agar sangre, chocolate o McConkey) y Sabouraud. En caso de sospecha de algún microorganismo atípico se efectuaron la tinción y el cultivo pertinentes. Se consideró que había colonización crónica por algún microorganismo patógeno cuando éste se aisló en el cultivo en al menos 2 esputos de 3 muestras diferentes correspondientes a meses distintos, con un número de colonias suficiente según microorganismo (generalmente más de 10^5 unidades formadoras de colonias/ml). La espirometría forzada y la prueba broncodilatadora se realizaron siguiendo las directrices de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)¹³. Consideramos la presencia de obstrucción al flujo aéreo en caso de que el cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada fuera inferior al 70%. Los diagnósticos de EPOC o asma bronquial se basaron en normativas internacionales: Global Obstructive Lung Disease (GOLD)¹⁴ y Global Initiative for Asthma (GINA), respectivamente¹⁵. Por último, a criterio del investigador, se realizaron otras pruebas complementarias para el estudio de la etiología de las bronquiectasias, entre las que se incluyeron: serología para el virus de la inmunodeficiencia humana y otros virus, determinación de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y otros anticuerpos específicos para el estudio de enfermedades sistémicas¹⁶, valores de alfa-1-antitripsina, pruebas cutáneas, estudio serológico y cultivo de esputo específico de *Aspergillus fumigatus* para el estudio de ABPA, estudio de función y morfología ciliares (prueba de la sacarina y biopsia nasal) para el estudio de discinesia ciliar, estudio broncoscópico en caso de sospecha de aspiración de cuerpo extraño o alteración morfológica del árbol bronquial, biopsia intestinal en el caso de sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal y acidimetría ante la sospecha de aspiración del contenido gástrico. Por último se efectuaron los estudios de imagen pertinentes para el diagnóstico de enfermedades congénitas capaces de generar bronquiectasias o para apoyar el resto de diagnósticos clínicos o analíticos de sospecha. Los diagnósticos de las distintas entidades se establecieron siguiendo los protocolos diagnósticos validados que se emplean habitualmente en nuestro centro y que se basan en criterios clínicos, analíticos y morfológicos. Por otra parte, las posibles etiologías de las bronquiectasias se definieron según los criterios descritos por nuestro propio grupo en otro estudio¹⁷. A los pacientes en quienes no pudo demostrarse la etiología de las bronquiectasias con las pruebas complementarias comentadas se les realizó una prueba del sudor con pilocarpina, para descartar fibrosis quística, según directrices publicadas¹⁸, a pesar de la conocida mínima prevalencia de esta enfermedad en la tercera edad¹⁹.

Todas las pruebas se realizaron en fase de estabilidad clínica de al menos 4 semanas, es decir, fuera de un período de agudización, definida como la presencia de al menos 3 síntomas respiratorios o incremento de los síntomas basales (tos, disnea, hemoptisis y purulencia o volumen del esputo) de al menos 24 h de evolución, independientemente de la presencia de fiebre o alteraciones radiográficas²⁰.

Determinación de las concentraciones séricas de subclases de Ig G

Para el estudio de la inmunidad humoral se realizó, tanto en los pacientes como en el grupo de controles sanos, la determinación de las concentraciones séricas de IgG e IgA mediante cinética nefelométrica según el procedimiento habitual, así como de las subclases de IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃ e IgG₄) mediante una técnica de inmunonefelometría (Dade Behring BN ProSpec, EE.UU.). Este procedimiento presenta una elevada sensibilidad (entre 131 mg/l para IgG₁ y 1,9 mg/l para IgG₄), con unos coeficientes medios intra e interanálisis de 3,9 y 4,4, respectivamente, y un coeficiente de correlación de 0,97 con la cantidad de IgG total y de 0,99 con los valores obtenidos de cada una de las concentraciones de las subclases de IgG con otro método de cuantificación como la inmunodifusión radial. La alteración de cualquier valor se comprobó un mes después con una nueva extracción sanguínea, siempre en período de estabilidad clínica. En caso de confirmarse, éste se consideraba válido. En estos casos, y para posteriores cálculos estadísticos, se tomó como medida válida la media aritmética simple de ambas determinaciones. Se consideraron valores de normalidad los publicados en España para una población de adultos, basados en la media y el intervalo entre los percentiles 5 y 95 para las concentraciones de IgG₁ (1.120-4.080 mg/l), IgG₂ (220-2.880 mg/l) e IgG₄ (50-1.560 mg/l), al no seguir una distribución normal, y la media con un intervalo de 2 desviaciones estándar para las concentraciones de IgG₃ (2.620-10.810 mg/l), que seguía una distribución normal²¹. La distribución de las distintas subclases de IgG fue semejante en nuestro estudio, por lo que utilizamos estos valores de referencia, que, en cualquier caso, no fueron diferentes de los aportados por la propia casa comercial del reactivo utilizado para la inmunonefelometría. Para los valores normales de IgG e IgA total se consideraron asimismo los aportados por la casa comercial correspondiente (IgG total: 7.000-16.000 mg/l; IgA: 700-4.000 mg/l).

Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico comercial SPSS versión 11.0 (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.). Los datos se expresaron como media (desviación estándar) para las variables cuantitativas o como valor absoluto (porcentaje sobre el total) en el caso de las variables cualitativas. La normalidad de las variables se valoró mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de 2 medias se utilizó la prueba de la t de Student para medidas independientes en caso de que siguieran una distribución normal, o la prueba de la U de Mann-Whitney en caso contrario, mientras que para la comparación de 2 variables cualitativas se utilizaron la prueba de la χ^2 y la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario. Para la comparación de 3 medias se utilizó la prueba de ANOVA de una vía con la corrección de Bonferroni o la prueba de Friedman en caso de no seguir una distribución normal. En cualquier caso se consideró estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0,05 de 2 colas.

Resultados

Finalmente se incluyó en el estudio a 128 pacientes, con una edad media (desviación estándar) de 71,6 (5,1) años (extremos: 66-88 años), tras excluir a 16 pacientes con bronquiectasias por tracción y a otros 5 con ABPA. En 38 casos (29,7%) las bronquiectasias fueron localizadas; en este grupo, el lóbulo medio (34,2%) y la lingula (28,9%) fueron los más frecuentemente afectados. Habían presentado al menos un proceso neumónico previo 72 pacientes (48,4%); 38 (29,7%) tenían EPOC, y 15 (11,7%) fueron diagnosticados de asma bronquial no asociada a ABPA. Las características generales, clínicas y funcionales de los pacientes aparecen en la tabla 1.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3801924>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3801924>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)