

## ANÁLISIS DEL ESTADO INMUNOLÓGICO EN UNA POBLACIÓN DE ASMÁTICOS GRAVES CON REAGUDIZACIONES INFECCIOSAS DE REPETICIÓN

K. Baynova<sup>1</sup>, M.A. Romero Falcón<sup>2</sup>, S. Cimbollek<sup>1</sup>, J.F. Medina Gallardo<sup>2</sup>, F.J. Álvarez Gutiérrez<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica Alergología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

<sup>2</sup>Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

<sup>3</sup>Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Proyecto Financiado con la Beca Neumosur nº 9/2018.

### RESUMEN

**Objetivos:** analizar el estado del sistema inmunológico en una cohorte de pacientes adultos con asma grave e infecciones respiratorias frecuentes. El objetivo secundario fue evaluar las características de los pacientes asmáticos con algún tipo de disfunción inmunológica.

**Métodos:** se realizó un estudio retrospectivo observacional de 8 años de duración de adultos con asma grave en Andalucía Occidental. Se incluyeron pacientes derivados desde Atención Primaria o en seguimiento por Unidad de Asma, con historia previa de más de 2 episodios de infección respiratoria (incluida NAC) o más de 2 episodios de infección de vías altas y 1 episodio de infección respiratoria.

Se analizaron los niveles de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM y subclases de IgG-1, 2, 3, 4, IgE, IgD), niveles de MBL (lecitina de unión a manosa), subpoblaciones linfocitarias, complemento y respuesta a las vacunas frente a *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. Se valoró la presencia de bronquiectasias en aquellos con tomografía computarizada de alta resolución (TACAR). Todos los pacientes fueron evaluados según la clasificación de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), para el diagnóstico y el control del asma y de las exacerbaciones.

**Resultados:** Se analizaron un total de 57 pacientes con asma grave (42 mujeres, 15 varones) con una edad media de 47,56 años. En un 47,37% eran asmáticos atópicos y en un 52,63 % pacientes asmáticos no atópicos.

Las pruebas de laboratorio realizadas revelaron algún tipo de alteración inmunológica en el 59,65% de los casos. El déficit de las subclases de IgG (aislada o combinada) fue el fenotipo más común (38,6 %, 22/57). El déficit de IgG1 fue la alteración inmunológica más frecuentemente detectada (29,8%,17/57). En un 5,7 % de los pacientes se inició tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas después de haber realizado el estudio inmunológico.

**Conclusiones:** los resultados de nuestro análisis demostraron la prevalencia de algún tipo de alteración inmunológica en más de la mitad de pacientes asmáticos graves con infecciones recurrentes, siendo el déficit de subclases de IgG el más frecuente.

**Palabras clave:** asma bronquial, inmunodeficiencias, comorbilidad.

ANALYSIS OF THE IMMUNE STATUS IN A POPULATION OF SEVERE ASTHMATICS WITH REPETITIVE INFECTIOUS EXAMS.

### ABSTRACT

**Objectives:** to analyze the status of the immune system in a cohort of adult patients with severe asthma and frequent respiratory infections. The secondary objective was to evaluate the characteristics of asthmatic patients with some type of immune dysfunction.

**Methods:** an 8-year retrospective observational study was conducted in adults with severe asthma in Western Andalusia. Patients referred from Primary Care or being followed by an Asthma Unit were included, with a previous history of more than 2 episodes of respiratory infection (including CAP) or more than 2 episodes of upper tract infection and 1 episode of lower respiratory infection/stridor.

Levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM and subclasses of IgG-1, 2, 3, 4, IgE, IgD), MBL (mannose-binding lectin) levels, lymphocyte subpopulations, complement and response to vaccines against *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* were analyzed. The presence of bronchiectasis was assessed in those with high-resolution computed tomography (HRCT). All patients were assessed according to the Spanish Guide for Asthma Management (GEMA) classification for the diagnosis and control of asthma and exacerbations.

**Results:** a total of 57 patients with severe asthma (42 women, 15 men) with a mean age of 47.56 years were analyzed. 47.37% were atopic asthmatics and 52.63% were non-atopic asthmatics.

Laboratory tests revealed some type of immunological alteration in 59.65% of cases. IgG subclass deficiency (isolated or combined) was the most common phenotype (38.6%, 22/57). IgG1 deficiency was the most frequently detected immunological alteration (29.8%, 17/57). Intravenous immunoglobulin treatment was started in 5.7% of patients after the immunological study had been performed.

**Conclusions:** the results of our analysis demonstrated the prevalence of some type of immunological alteration in more than half of severe asthmatic patients with recurrent infections, with IgG subclass deficiency being the most frequent.

**Keywords:** bronchial asthma, immunodeficiencies, comorbidity.

Recibido: 17.10.2023 Aceptado: 25.11.2023

Dra. Krasimira Baynova.  
Kras1024@yahoo.com

## INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias (ID) son trastornos que reflejan anomalías en el desarrollo, maduración o función de las células del sistema inmunitario.

Los errores innatos de la inmunidad (EII) conocidos como inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades genéticas que producen defectos cuantitativos o funcionales de diferentes moléculas del sistema inmune<sup>1</sup>. A nivel mundial, aproximadamente 1 de cada 10 000 personas se ven afectadas por IDP<sup>1</sup>, un número que probablemente se subestima debido a la dificultad del diagnóstico. En los países occidentales su prevalencia llega a ser 1:1 200<sup>2</sup>. Los pacientes con IDP tienen mayor riesgo de infecciones, alergias, enfermedades autoinmunes y neoplasias<sup>1, 3, 4, 5</sup>.

Las IDP son una comorbilidad en pacientes con asma bronquial (AB), sobre todo en la infancia. Existe un dilema clínico particularmente difícil en la primera infancia cuando la deficiencia transitoria de IgA, IgG y subclases de IgG puede estar asociada con un mayor riesgo de infección, pero que puede normalizarse con la edad<sup>5</sup>.

Las principales características clínicas de la IDP en adultos son infecciones recurrentes en varios órganos, en las que son características las infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores e inferiores, como la neumonía y la sinusitis. Suelen ser infecciones bacterianas por patógenos, como *Haemophilus influenzae*, y *Streptococcus pneumoniae*. Además, estas infecciones respiratorias se conocen como factores desencadenantes de la exacerbación del asma en adultos asmáticos<sup>6</sup>.

Las inmunodeficiencias secundarias (IDS) a otros factores como enfermedades crónicas, desnutrición, trastornos metabólicos, infecciones, uso de fármacos (inmunosupresores, corticoides, quimioterapéuticos, anticuerpos monoclonales, etc.), afectan a un huésped con un sistema inmunitario intrínsecamente normal y son mucho más frecuentes que las IDP. La principal consecuencia de las IDS es la predisposición a las infecciones.

La prevalencia de ID en los pacientes asmáticos no está bien establecida. Su diagnóstico, en ocasiones de forma tardía, suele presentarse en paciente con infecciones respiratorias de repetición y puede dar lugar a bronquiectasias y mal control de su patología asmática. Se ha demostrado que el control adecuado del asma bronquial disminuye la frecuencia de infecciones bacterianas, pero no es así cuando el paciente cursa con ID, la cual deberá ser manejada en forma conjunta con el asma bronquial<sup>7</sup>. Los pacientes que presentan infecciones

sinobronquiales recurrentes que pueden estar asociadas con la inducción y/o perpetuación de síntomas asmáticos deben ser evaluados para detectar una posible disfunción inmunitaria.

En el presente trabajo, analizamos el estado del sistema inmunológico en una cohorte de pacientes adultos con asma grave con infecciones respiratorias frecuentes. El estudio tuvo como objetivo evaluar la prevalencia y las características de los pacientes asmáticos con algún tipo de disfunción inmunológica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Para poder analizar el estado del sistema inmunológico en una cohorte de pacientes adultos con asma grave e infecciones respiratorias frecuentes, realizamos un estudio retrospectivo, observacional, transversal de 8 años de duración (de diciembre de 2013 a diciembre de 2021) de adultos con asma grave en seguimiento por Neumología y Alergia de un hospital de tercer nivel. La recogida de datos se llevó a cabo mediante valoración de la historia clínica electrónica de nuestro hospital.

Se analizaron pacientes asmáticos con los siguientes criterios de inclusión: historia tabáquica inferior a 10 cigarrillos/día derivados desde Atención Primaria o en seguimiento en Unidad de Asma, con historia previa de infecciones respiratorias de repetición: más de 2 episodios de infección respiratoria (incluida NAC-neumonía adquirida en la comunidad) o más de 2 episodios de infección de vías altas y 1 episodio de infección respiratoria. Se analizaron los niveles de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM y subclases de IgG-1, 2, 3, 4, IgE, IgD), niveles de MBL (lecitina de unión a manosa), subpoblaciones linfocitarias, complemento, respuesta vacunal a las vacunas frente a *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. Se valoró la presencia de bronquiectasias mediante tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) en los casos donde había indicación. Todos los pacientes fueron evaluados según la clasificación de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) en la edición activa 4.3 de ese periodo, para el diagnóstico y el control del asma y de las exacerbaciones.

Se excluyeron aquellos pacientes en los que no se podía constatar las infecciones o no se disponía del estudio inmunológico completo.

El estudio inmunológico se realizó según la siguiente metodología:

1. Extracción de muestra de sangre periférica en EDTA, así como de suero, en los Centros de seguimiento de los pacientes.

2. En las siguientes 48 horas se realizaron los siguientes estudios de laboratorio:

Hemograma.

Cuantificación de inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM, IgE, IgD) y subclases de IgG, así como componentes del complemento (C1q, C3, C4, C5 y CH50):

Cuantificación del vía de las lectinas del complemento: Determinación de MBL (lecitina de unión a manosa) mediante ELISA.

Cuantificación de las principales subpoblaciones linfocitarias (valores totales y relativos): B, T helper (Th), T citotóxico (Tc) y las células natural killer (NK) en el sistema automatizado de citometría de flujo (Beckmann-Coulter®)

Cuantificación de la respuesta vacunal frente a Haemophilus y neumococo mediante ELISA (Binding site®): Determinación de anticuerpos frente a IgG2 específica de 23 serotipos de polisacárido capsular de neumococo e IgG específica frente a Haemophilus influenzae.

Cuantificación relativa mediante citometría de flujo (FACSCalibur de Becton-Dickinson®) de las siguientes poblaciones linfocitarias:

Células B: Memoria (con y sin cambio de isotipo), vírgen, transicionales, plasmablastos y CD21low.

Células T: Memoria, vírgen y activadas (tanto para Th como Tc), Th17 y T reguladoras.

Los valores de referencia de las variables en el estudio inmunológico están reflejados en **tabla.1**.

**Análisis estadístico:**

Se realizó estadística descriptiva de las variables del estudio. Para ello se usaron frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas y cuantitativas mediante Med±SD (media, desviación estándar) y P50 [P25 - P75] (mediana, rango intercuartílico) respectivamente.

Se realizó análisis de los grupos de estudio mediante test  $\chi^2$  para las variables cualitativas. La comparación de las variables cuantitativas según los dos grupos de estudio se efectuó mediante la t- Student y U-Mann-Whitney (según sigan o no distribución normal).

El nivel de significación estadística se establecerá en  $p < 0,05$ .

El análisis estadístico se realizó con el paquete IBM SPSS Statistic versión 20.0.

**Tabla 1:** Valores de referencia de laboratorio. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Variable	Valor de referencia
Leucocitos	3,8-11,5x10 <sup>9</sup> /L
Neutrófilos	2,5- 7,5 x10 <sup>9</sup> /L
Linfocitos	1,0 - 2,8 x10 <sup>9</sup> /L
Eosinófilos	0,05 - 0,5 xx10 <sup>9</sup> /L
Inmunoglobulina G	700 - 1.600 mg/dl
Inmunoglobulina D	7,7 - 132,1 mg/l
Inmunoglobulina A	70-400 mg/dl
Inmunoglobulina M	40-230 mg/dl
Inmunoglobulina G1	490-1140 mg/dl o 4.900 - 11.400mg/l*
Inmunoglobulina G2	150-660 mg/dl o 1.500 - 6.600 mg/l
Inmunoglobulina G3	20-110 mg/dl o 200 - 1.100 mg/l
Inmunoglobulina G4	8 - 140 mg/dl o 80 - 1.400 mg/l
Inmunoglobulina E	0 - 100 kU/l
IgG2 frente a polisacárido capsular de neumococo	> 11 mg/L
IgG frente a Haemophilus B	Nivel mínimo protector: 0,15 mg/L Nivel óptimo protector: 1,00mg/L
Lecitina de unión a manosa (MBL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit severo: 0 - 100 ng/ml</li> <li>• Respondedor bajo: 100 - 500 ng/ml</li> <li>• Normal: &gt;500 ng/ml</li> </ul>
C1q	10 - 25 mg/dl
C3	10 - 40 mg/dl
C4	10 - 25 mg/dl
C5	4 - 15 mg/ dl
CH50	> 50
B-linfocitos**	100 - 500 células/ ml
B-linfocitos CD21**	< 10%
T-linfocitos**	600 - 1.200 células/ ml
T-linfocitos CD4**	300 - 1.400 células/ ml
T-linfocitos CD8**	200 - 1.200 células/ ml
Células naturalkiller (NK)**	100 - 500 células/ ml

\* según los criterios al inicio del estudio.

\*\* percentil 5-95.

El proyecto de investigación fue aprobado por el comité de ética, sin precisar firma de consentimiento informado por parte del paciente, por tratarse de un estudio anonimizado retrospectivo descriptivo.

## RESULTADOS

Se analizaron un total de 57 pacientes con asma grave (42 mujeres, 15 varones) con una edad media de 47,56 años. El valor medio del índice de masa corporal (IMC) fue de 28.25 (sobrepeso). En un 47,37% (n = 27) se trataba de asmáticos atópicos y en un 52,63 % de pacientes asmáticos no atópicos. En un 5,7 % de los pacientes se inició tratamiento con Inmunoglobulinas intravenosas después de haber realizado el estudio inmunológico.

Las pruebas de laboratorio realizadas revelaron algún tipo de alteración inmunológica en 59,65% de los casos. El análisis de sangre periférica reveló normalidad en la fórmula leucocitaria en 73,7% de los casos. El valor medio de los leucocitos fue de  $7,61 \times 10^9/L$ ; de los linfocitos  $2,30 \times 10^9/L$  y de los eosinófilos  $0,70 \times 10^9/L$ . Se detectó neutropenia en 7% de los casos y linfopenia en un 3,5%.

En el estudio de subpoblaciones linfocitarias (SPL) se observaron alteraciones en 21,05% (n = 12). Las alteraciones más frecuentes en las SPL fueron déficit de linfocitos B y déficit de células NK.

En los niveles de MBL se objetivaron- normalidad en un 84,2%, bajo respondedor en 7% y déficit severo en 8,8% de los casos. De los pacientes bajos respondedores y con déficit severo, puro déficit de MBL tuvieron 3 pacientes.

Se realizó análisis de los grupos de estudio mediante test  $\chi^2$  para las variables cualitativas. La comparación de las variables cuantitativas según los dos grupos de estudio se efectuó mediante la t- Student y U-Mann-Whitney (según sigan o no distribución normal).

Los valores medios de las inmunoglobulinas fueron: IgA 243.5 mg/dL; Ig G 1060,24 mg/dL; IgM 116,59 mg/dL; y el de la IgE total fue de 231,71 kU/l. En el cálculo del valor medio de IgE total no se incluyeron 2 pacientes. En uno se detectó síndrome de hiper-IgE, con un valor medio de IgE total de 8111 kU/l, y el otro se diagnosticó de Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), con un valor medio de IgE total de 3799 kU/l.

Se detectó déficit aislado de IgD únicamente en 1 paciente.

La deficiencia de las subclases de IgG, aislada o combinada, fue el fenotipo más común (38,6 %, 22/57). El déficit de IgG1 ha sido la alteración inmunológica más frecuentemente detectada en nuestra cohorte de pacientes (29,8%,17/57).

En la valoración del estado vacunal frente Haemophilus B, se detectaron niveles de Ig específica por debajo del mínimo óptimo protector en 2 pacientes, que tras la revacunación tuvieron respuesta vacunal adecuada.

Niveles disminuidos de IgG2 específica frente a polisacárido capsular del neumococo se detectaron en 4 pacientes y tuvieron respuesta vacunal adecuada tras la revacunación.

En el análisis del complemento se detectó déficit de CH50 en un único caso, el resto de los estudios del complemento no se detectó déficit. Cabe destacar que en un 45,24% se detectaron niveles elevados de los distintos componentes del sistema de complemento.

Se detectaron un total de 20 (35,08 %) aislamientos microbiológicos en esputo. El microorganismo más frecuentemente aislado en esputo fue Pseudomonas aeruginosa (35% de los aislamientos), seguido por levaduras e Haemophilus influenzae. Otros aislamientos fueron Staphylococcus aureus, Stenotrophomonas maltophilia, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter asburiae, Moraxella catarrhalis, E.coli, Candida spp., Str. pneumoniae, Mycobacterium spp., Scedosporium spp y Aspergillus niger.

A los pacientes que se realizaron TAC de Tórax de Alta Resolución (TCAR), en un 45% de los casos, se detectó en un 33,3% la presencia de bronquiectasias. Y de éstos, en un 84% hubo alteración en estudio de inmunodeficiencia, siendo la alteración inmunológica más frecuente detectada el déficit de subclase de IgG1-aislado o en combinación con otras alteraciones.

Se compararon las características de los pacientes con asma grave sin y con bronquiectasias (**tabla 3**).

**Tabla. 2:** Hallazgos en los pacientes donde se detectó alteración en el estudio de inmunodeficiencias. Los valores patológicos de las inmunoglobulinas fueron considerados por debajo del percentil 5.

Paciente	Tipo de alteración
1	Neutropenia, déficit de IgA e IgM
2	Déficit de IgG1, niveles elevados de linfocitos B CD 21
3	Déficit de IgG1
4	IgE>8000 kU/l*
5	Déficit de IgG1, déficit de CH50, déficit de MBL, niveles elevados de linfocitos B CD21
6	Déficit de IgG4, déficit de MBL, déficit de células NK
7	Déficit de MBL, déficit de IgG específica frente a Haemophilus influenzae B
8	Linfopenia, déficit de IgG1, IgG2 e IgG4, déficit de IgG2 frente a polisacárido capsular de neumococo
9	Linfopenia
10	Déficit de IgM
11	Déficit de IgM, IgG total, IgG1
12	Déficit de IgG1
13	Déficit de IgG total, IgG1, IgG2 frente a polisacárido capsular de neumococo, déficit de IgG específica frente a Haemophilus B
14	Déficit de NK
15	Déficit de MBL
16	Déficit de IgD, déficit IgG1
17	Neutropenia, déficit de IgG1, déficit de MBL
18	Déficit de IgM
19	Déficit de IgG1
20	Déficit de IgG1
21	Déficit de IgG2
22	Déficit de IgG total, IgG1, IgM
23	Déficit de IgG total, IgG1, déficit de MBL
24	Déficit de IgA, IgG1, déficit de Linfocitos B, déficit de IgG específica frente a Haemophilus B
25	Déficit de IgM
26	Neutropenia
27	Déficit de IgG total, déficit de IgG1
28	Déficit de IgG1
29	Déficit de IgG1, déficit de MBL, déficit de células NK, IgG2 frente a polisacárido capsular de neumococo
30	Déficit de IgM
31	Déficit de IgM, déficit de IgG1, déficit IgG4, déficit de MBL, fenotipo MBL
32	Déficit de MBL, IgG2 frente a polisacárido capsular de neumococo
33	Déficit de IgM, déficit de IgG3, déficit de linfocitos B
34	Leucopenia, neutropenia, déficit de NK

\*el paciente fue diagnosticado de síndrome de hiper-IgE de herencia autosómico recesivo

**Tabla. 3:** Características de los pacientes con y sin bronquiectasias.

Variable	Asma grave sin bronquiectasias	Asma grave con bronquiectasias
Edad, años	46,5	49,7
Sexo	M:H 15: 4	M:H 38: 10
Frecuencia de las exacerbaciones	6,7/año	7,1/ año
Frecuencia de infecciones respiratorias	1,8/ año	3,4/ año
Prevalencia de inmunodeficiencias	45,95%	84,21 %
Alteración inmunológica más frecuente hallada	Déficit de subclase IgG1*	Déficit de subclase IgG1*

\* Aislado o en combinación con otras alteraciones

## DISCUSIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias caracterizada por su heterogeneidad debida a la complejidad de su fisiopatología.

La asociación de asma e infecciones respiratorias es bien conocida y la asociación de infecciones respiratorias virales y asma ha sido ampliamente estudiada<sup>5</sup>. Las infecciones del tracto respiratorio asociadas con un mayor riesgo de asma, especialmente cuando ocurren en los primeros meses de vida, también representan la causa más común de exacerbaciones del asma. La asociación entre el asma y el aumento de la frecuencia de infecciones y la disbiosis de la microbiota podría explicarse por un mecanismo común, como un defecto del sistema inmunitario subyacente<sup>7</sup>.

Los diferentes estudios sobre comorbilidades sugieren que el asma se asocia con trastornos innatos<sup>8-10</sup> y de la inmunidad adaptativa<sup>11</sup>, lo que explica una mayor susceptibilidad a la infección.

Las IDP son una comorbilidad grave en asmáticos adultos que tienen exacerbaciones frecuentes, y suele requerir reemplazo mensual de inmunoglobulinas vía intravenosa o subcutánea. En los pacientes con déficit humoral primario los estados carenciales se presentan con frecuencia con infecciones sinobronquiales purulentas<sup>1, 3, 4, 5</sup>. Una de las principales consecuencias a largo plazo de estas infecciones recurrentes es el daño pulmonar crónico y las bronquiectasias pulmonares. El tratamiento con gammaglobulinas por vía i.v. podría prevenir potencialmente una infección grave y el posterior deterioro de la función pulmonar.

Kim et al. Publicaron una serie en la que la deficiencia de la subclase de inmunoglobulina G3 (IgG3) era el tipo más común de IDP asociada con la exacerbación del asma en 55 adultos asmáticos en los que la terapia mensual con inmunoglobulina intravenosa fue beneficiosa para



prevenir la exacerbación del asma<sup>12</sup>.

Aunque el déficit de anticuerpos es una causa bien conocida de infecciones respiratorias recurrentes, existen pocos datos sobre su impacto en adultos con asma. Tiotiu et al. compararon el tratamiento con azitromicina o inmunoglobulinas subcutáneas (SCIg) en adultos con asma grave sin bronquiectasias y exacerbaciones asmáticas infecciosas frecuentes en un periodo de 1 año. Los pacientes fueron tratados durante un año con azitromicina (250 mg en días alternos) o SCIg (0,4 - 0,6 g/kg/mes, semanalmente).

Concluyeron que el tratamiento del déficit de anticuerpos con SCIg mejoró drásticamente los resultados del control del asma con infecciones frecuentes<sup>13</sup>.

La hipogammaglobulinemia parece ser más prevalente en pacientes asmáticos (12%) que en la población general<sup>13</sup>, y las personas con asma tienen más probabilidades de ser diagnosticadas de déficit selectiva de inmunoglobulina A /inmunodeficiencia común variable (IDCV) que las personas sin asma<sup>14</sup>. Dos estudios recientes han demostrado que la deficiencia de la subclase de IgG se asocia con un alto riesgo de exacerbación del asma<sup>2,15</sup>.

En este sentido, el déficit de IgG1 aislado o combinado ha sido la alteración inmunológica más frecuentemente detectada en nuestra cohorte de pacientes con asma grave (n = 17, 29.8%). En 3 de estos casos se ha iniciado tratamiento con gammaglobulina i.v. con evolución favorable. La detección de una deficiencia de IgG y/o de sus subclases debe realizarse en sujetos con asma grave que tengan infecciones respiratorias recurrentes, y considerar si es necesario el tratamiento con inmunoglobulinas por vía i.v.

Dado que este estudio es un análisis retrospectivo, mostró algunas limitaciones, como la disponibilidad de pruebas de imagen (TCAR) sólo en un subgrupo de los pacientes incluidos.

En conclusión, nuestros resultados demostraron la existencia de algún tipo de alteración inmunológica en más de la mitad de los pacientes asmáticos graves con infecciones recurrentes, siendo el déficit de subclases de IgG el más frecuente. Su detección temprana, el tratamiento con inmunoglobulinas por vía i.v. Y la vacunación, pueden ser fundamentales para prevenir un daño pulmonar crónico. Dado nuestro pequeño tamaño muestral son necesarios más estudios que confirmen estos resultados.

## CONFLICTOS DE INTERESES

La presente investigación ha recibido beca de Neumosur. No ha recibido ayudas específicas del sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. No presentamos conflicto de intereses en relación con este artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022; 42(7): 1.473-1.507. doi:10.1007/s10875-022-01289-3.
2. Lee SH, Ban GY, Kim SC et al. Association between primary immunodeficiency and asthma exacerbation in adult asthmatics. *Korean J Intern Med.* 2020; 35(2): 449-456. doi:10.3904/kjim.2018.413.
3. Abraham RS, Butte MJ. The New "Wholly Trinity" in the Diagnosis and Management of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(2): 613-625. doi:10.1016/j.jaip.2020.11.044
4. Notarangelo LD, Bacchetta R, Casanova JL, Su HC. Human inborn errors of immunity: An expanding universe. *Sci Immunol.* 2020; 5(49): eabb1662. doi:10.1126/sciimmunol.abb1662.
5. Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies: An overview. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 127(6): 617-626. doi: 10.1016/j.anaai.2021.08.413.
6. Montanaro A. Asthma and immune deficiency syndromes. *J Asthma.* 1994; 31(4): 227-229. doi:10.3109/02770909409089470.
7. Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIHet et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(1): 116-126. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1077.
8. Christou EAA, Giardino G, Stefanaki E, Ladomenou F. Asthma: An Undermined State of Immunodeficiency. *Int Rev Immunol.* 2019; 38(2): 70-78. doi:10.1080/08830185.2019.1588267.
9. Marenholz I, Kerscher T, Bauerfeind A et al. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123(4): 911-916. doi: 10.1016/j.jaci.2009.01.051.
10. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(5): 1.203-1.209.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.014
11. Habibzay M, Saldana JI, Goulding J, Lloyd CM, Hussell T. Altered regulation of Toll-like receptor responses impairs antibacterial immunity in the allergic lung. *Mucosal Immunol.* 2012; 5(5): 524-534. doi:10.1038/mi.2012.28.
12. Schneider LC, Weinberg A, Boguniewicz M et al. Abnormal immune response to varicella vaccine in subjects with atopic dermatitis compared to non-atopic controls. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(2 suppl 1): S272-S273. doi:10.1016/j.jaci.2007.12.1080.
13. Kim JH, Park HJ, Choi G et al. Immunoglobulin G subclass deficiency is the major phenotype of primary immunodeficiency in a Korean adult cohort. *J Korean Med Sci.* 2010; 25(6): 824-828. doi:10.3346/jkms.2010.25.6.824.
14. Tiotiu A, Salvator H, Jaussaud R et al. Efficacy of immunoglobulin replacement therapy and azithromycin in severe asthma with antibody deficiency. *Allergol Int.* 2020; 69(2): 215-222. doi: 10.1016/j.alit.2019.10.011.
15. Kim JH, Park S, Hwang YI, Jang SH, Jung KS, Sim YS, Kim CH, Kim C, Kim DG. Immunoglobulin G Subclass Deficiencies in Adult Patients with Chronic Airway Diseases. *J Korean Med Sci.* 2016 Oct; 31(10): 1560-1565. <https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.10.1560>.