
Multimed 2025; 29: e2974

Artículo original

Factores predictivos para el déficit transitorio de IgA

Predictive factors for transient IgA deficiency

Fatores preditivos para deficiência transitória de IgA

Reynel Marrón González ^I  <https://orcid.org/0000-0003-4840-5536>Lidia Cecilia Pérez Acevedo ^{II*}  <https://orcid.org/0000-0002-9477-399X>Maricarmen González-Costa ^{III}  <https://orcid.org/0000-0002-4202-5412>Misella Reyes Fajardo ^{IV}  <https://orcid.org/0000-0001-7210-2653>Bárbara de la Caridad Addine Ramírez ^{IV}  <https://orcid.org/0000-0002-4203-8387>

^I Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Hospital Provincial Universitario Carlos Manuel de Céspedes. Centro Médico Ambulatorio. Bayamo. Granma, Cuba.

^{II} Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

^{III} Hospital Provincial Pediátrico Docente General Milanés. Bayamo. Granma, Cuba.

^{IV} Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Granma, Cuba.

* Autor para la correspondencia: lidiacperez995@gmail.com

RESUMEN

La deficiencia de inmunoglobulina A, permanente o transitoria, es la inmunodeficiencia primaria más frecuente. El conocimiento de factores asociados al déficit transitorio permitiría su prevención y mejor manejo diagnóstico y terapéutico. Se realizó un estudio de casos y controles dirigido a identificar factores predisponentes para el desarrollo de déficit transitorio de IgA en Granma, en 78 pacientes (26 casos, 52 controles), atendidos



Esta obra de Multimed se encuentra bajo una licencia
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

en consulta de Inmunología entre 2012 y 2024. Se evaluaron variables clínicas y epidemiológicas, empleando Odds Ratio (OR-IC 95 %) y análisis multivariado con modelo de regresión logística. El análisis univariado arrojó como factores predisponentes: nacimiento por cesárea, ausencia de lactancia materna, consumo de medicamentos, pérdida de proteínas, presencia de enfermedad celíaca, desnutrición y presencia de disbiosis; esta última fue la variable con influencia independiente más importante en el análisis multivariado (OR 9,55-IC 95 %, $p=0,032$). La disbiosis, el nacimiento por cesárea y la ausencia de lactancia materna constituyeron factores predisponentes para padecer de déficit transitorio de IgA.

Palabras clave: Déficit transitorio de IgA; Inmunodeficiencia secundaria; Factores predisponentes; Disbiosis.

SUMMARY

Permanent or transient immunoglobulin A deficiency is the most common primary immunodeficiency. Knowledge of factors associated with transient deficit would allow its prevention and better diagnostic and therapeutic management. A case-control study was conducted to identify predisposing factors for the development of transient IgA deficiency in Granma in 78 patients (26 cases, 52 controls) seen in the Immunology clinic between 2012 and 2024. Clinical and epidemiological variables were evaluated, using Odds Ratio (OR-CI 95%) and multivariate analysis with a logistic regression model. The univariate analysis showed the following predisposing factors: cesarean birth, absence of breastfeeding, medication consumption, protein loss, presence of celiac disease, malnutrition and presence of dysbiosis; the latter was the most important variable with independent influence in the multivariate analysis (OR 9.55-95% CI, $p=0.032$). Dysbiosis, cesarean birth, and lack of breastfeeding were predisposing factors for transient IgA deficiency.



Keywords: Transient IgA deficiency; Secondary immunodeficiency; Predisposing factors; Dysbiosis.

RESUMO

A deficiência permanente ou transitória de imunoglobulina A é a imunodeficiência primária mais comum. O conhecimento dos fatores associados ao déficit transitório permitiria sua prevenção e melhor manejo diagnóstico e terapêutico. Um estudo de caso-controle foi realizado para identificar fatores predisponentes para o desenvolvimento de deficiência transitória de IgA em Granma em 78 pacientes (26 casos, 52 controles) atendidos na clínica de Imunologia entre 2012 e 2024. As variáveis clínicas e epidemiológicas foram avaliadas, por meio de Odds Ratio (OR-IC 95%) e análise multivariada com modelo de regressão logística. A análise univariada mostrou os seguintes fatores predisponentes: parto cesáreo, ausência de aleitamento materno, consumo de medicamentos, perda de proteínas, presença de doença celíaca, desnutrição e presença de disbiose; esta última foi a variável mais importante com influência independente na análise multivariada (OR IC 9,55-95%, $p=0,032$). Disbiose, parto cesáreo e falta de aleitamento materno foram fatores predisponentes para deficiência transitória de IgA.

Palavras-chave: Deficiência transitória de IgA; Imunodeficiência secundária; Fatores predisponentes; Disbiose.

Recibido: 5/10/2024

Aprobado: 20/02/2025

Introducción



Esta obra de Multimed se encuentra bajo una licencia
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

La deficiencia de inmunoglobulina A (DIgA) puede pasar desapercibida ocasionando falsos diagnósticos y provocar reacciones inexplicables a hemoderivados. La definición actual considera DIgA cuando se presenta IgA en suero menor a 7mg/dL para el déficit total y 7-78 mg/dl para el parcial con concentraciones séricas de los isotipos de inmunoglobulinas IgM e IgG normales. Se diagnostica en niños después de los 4 años de edad y en adultos, en quienes se han excluido otras causas de hipogammaglobulinemia. ⁽¹⁾

La frecuencia del DIgA es de 1: 3000 de la población general, con mayor frecuencia en hombres. En individuos caucásicos se presenta con una incidencia aproximada de 1 en 600, y es más baja en africanos y japoneses. ^(1,2)

El DIgA puede ser primario o transitorio y desaparecer o incluso ser secundario e instalarse luego de haberse constatado valores normales de IgA. En las décadas de los 60, 70 y 80, el déficit transitorio y las edades de reversión de los valores bajos de inmunoglobulina A que aparecen en la infancia fueron ampliamente estudiados. La edad más aceptada para la reversión del déficit transitorio es 4 años, ⁽³⁾ aunque hay estudios que sugieren los 7 años y otros los 10 años o inicio temprano de la adolescencia. ⁽⁴⁾ Los resultados de estas investigaciones demostraron que la maduración retardada de los sistemas productores de IgA ocurre frecuentemente.

Frente a niños con valores bajos de IgA, antes de la edad que se asume para la posible reversión, los profesionales de la salud no tienen definidos elementos que les indiquen si se trata de un déficit transitorio o si este persistirá en el tiempo. Los investigadores, a su vez inmunólogos clínicos, consideran que el conocimiento de los factores asociados a déficit no permanente permitiría su prevención, economizar medios diagnósticos escasos y además ayudar en la toma de decisiones terapéuticas, elementos que motivaron la realización de la presente investigación, que tiene como objetivo identificar los factores predisponentes para el desarrollo de déficit transitorio de IgA en Granma.

Métodos

Se realizó un estudio analítico, de casos y controles, en el Hospital Provincial Carlos Manuel de Céspedes de Bayamo, Granma, entre 2012 y 2024. El universo estuvo conformado por los pacientes que habían recibido atención por Inmunología y que tuvieran recogido en historia clínica los datos necesarios para la investigación. La muestra fue de 78 pacientes separados en dos grupos.

El grupo de casos quedó constituido por los 26 pacientes con DIgA, diagnosticado luego del año de edad o antes, que mantuvieron esta condición después de los 12 meses, en los cuales el déficit hubiera desaparecido antes del momento del estudio. Por cada paciente con diagnóstico de DIgA se parearon dos pacientes que no tuvieran esta condición seleccionados por muestreo aleatorio simple entre los miembros del universo que tenían los datos completos (52 pacientes - grupo control).

Variable dependiente: presencia de déficit de IgA. En el grupo casos se describió la edad de desaparición del déficit.

Variables independientes: presencia de disbiosis, nacimiento por cesárea, ausencia de lactancia materna (LM), presencia de enfermedad celiaca (EC), presencia de pérdidas de proteínas, consumo de medicamentos (carbamazepina, esteroides, fenitoina, ácido valproico), y desnutrición proteico energética.

El análisis de los datos se realizó en SPSS 25. Se emplearon frecuencias absolutas y relativas. Se realizaron análisis univariado, evaluándose: Odds Ratio (OR) con (IC 95 %) y un análisis multivariado con un modelo de regresión logística.

Se cumplió con los principios éticos de la investigación científica.

Resultados

El análisis de los valores de IgA en los 26 pacientes del grupo caso los ubican en déficit



parcial de la inmunoglobulina.

El Gráfico muestra la edad de desaparición del DIgA. Los niveles de IgA volvieron a la normalidad a los 4 años en 16 pacientes.

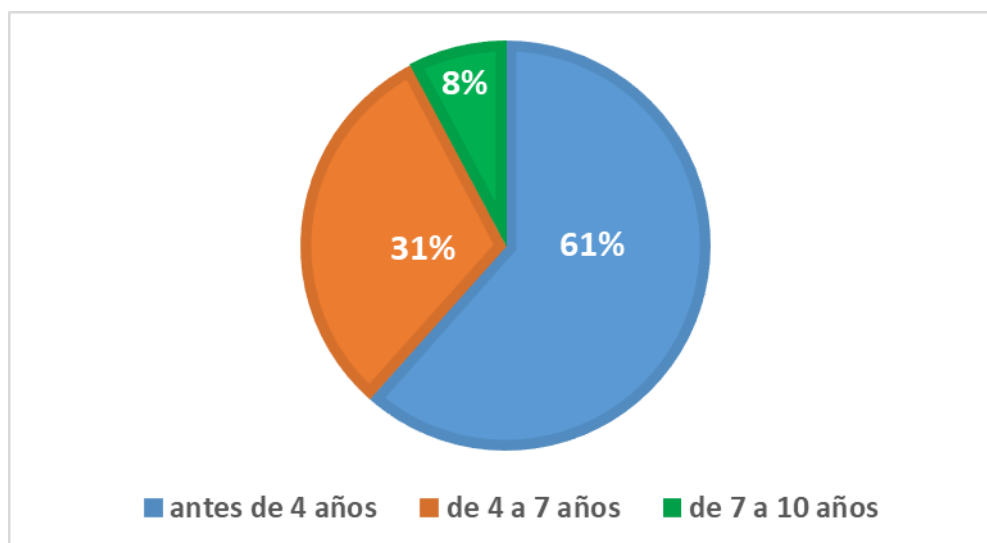


Gráfico. Distribución de pacientes con déficit de IgA transitorio según edad de desaparición del mismo.

En la Tabla 1, se expone el resultado del análisis estadístico univariado. La presencia de disbiosis se reportó en el 84,61 % de los pacientes con la inmunodeficiencia y en el 21,15 % de los inmunocompetentes. El nacimiento por cesárea apareció en el 76,92 % de los casos y en el 15,38 % de los controles. Entre los pacientes con DIgA transitorio la desnutrición estuvo presente en el 65,38 %. El 61,53 % de los pacientes con déficit inmunológico no recibió LM y entre los controles el 13,46 % tampoco la recibió. En todos los casos los factores se asociaron con significación estadística al déficit transitorio de IgA.

Tabla 1. Análisis univariado. Factores modificables predisponentes para déficit transitorio de IgA.

Factores modificables	Casos (26)	Controles (52)	Total (78)	OR	P

		No	%	No	%	No	%		
Nacimiento por césarea	Sí	20	76,92	8	15,38	28	35,89	14,93	0,000
	No	6	23,07	44	84,61	50	64,10		
Ausencia de lactancia materna	Sí	16	61,53	7	13,46	23	29,48	9,075	0,000
	No	10	38,46	45	86,53	55	70,51		
Presencia de disbiosis	Sí	22	84,61	11	21,15	43	55,12	17,18	0,000
	No	4	15,38	41	78,84	45	57,69		
Consumo de medicamentos	Sí	12	46,15	3	5,76	15	19,23	16,20	0,000
	No	14	53,84	49	94,23	63	80,76		
Desnutrición	Sí	17	65,38	4	7,69	21	26,92	10,24	0,000
	No	9	34,61	48	92,30	57	73,03		

Fuente: Historias clínicas.

La presencia de enfermedad celíaca (EC) se asoció de manera significativa al déficit transitorio de IgA (OR 8,30; p 0,007) al igual que las enfermedades con pérdidas de proteínas (OR 13,21; p 0,006). El análisis de univariado de ambos factores no modificables se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Análisis univariado. Factores no modificables predisponentes para déficit transitorio de IgA.

Factores no modificables		Casos (26)		Controles (52)		Total (78)		OR	P
		No	%	No	%	No	%		
Enfermedades con pérdida de proteínas	Sí	6	23,07	2	3,84	8	10,25	13,21	0,006
	No	20	76,92	50	96,15	70	89,74		
Presencia de enfermedad celíaca	Sí	9	34,61	3	5,76	12	15,38	8,300	0,007
	No	17	65,38	49	94,23	66	84,61		

Fuente: Historias clínicas.

La Tabla 3 expone el resultado de la regresión logística binaria. Se demostró que la

presencia de disbiosis fue el factor que mayor influencia independiente tuvo en el desarrollo de déficit transitorio de IgA, factor que elevó 11 veces más el riesgo la posibilidad (OR 11,917; IC 95 %; $p=0,011$). Continuó en significación el consumo de medicamentos (OR 8,68; IC 95 %; $p=0,047$). El resto de los factores no fueron significativamente relevantes.

Tabla 3. Análisis multivariado. Resultado del ajuste del modelo con las variables seleccionadas.

Factores	Exp B	P	IC	
			Inferior	superior
Nacimiento por cesárea	2,920	0,392	0,251	33,907
Ausencia de lactancia materna	0,253	0,310	0,018	3,579
Presencia de Disbiosis	11,917	0,011	1,745	81,374
Consumo de medicamentos	8,687	0,047	1,026	73,517

Discusión

El DIgA se asocia con trastornos en las células T reg, los genes del HLA y el estado de metilación de algunos genes. Estos argumentos relacionan al déficit en cuestión con trastornos epigenéticos susceptibles de ser modificados, por lo que sirven de bases a acciones que incidan sobre los factores ambientales y explican la posible reversión.⁽⁵⁾

En la presente investigación la totalidad de los casos con déficit transitorio de IgA eran parciales. Estos resultados coinciden con Plebani A que estudió 80 niños con déficit selectivo de IgA. El 50% de las deficiencias parciales alcanzaron valores normales de IgA alrededor de 14 años de edad. Ningún individuo con deficiencia total revirtió. Se concluyó que en la infancia el déficit parcial es frecuentemente transitorio.⁽⁶⁾

La edad de reversión del DIgA no fue homogénea, una parte resolvió alrededor de los 4 años, pero algunos lo hicieron entre 4 y 7 y otros en edades superiores a los 7 años. Se

coincide con Lim CK y colaboradores, que estudiaron 654 pacientes encontrando variabilidad entre las edades de resolución del DIgA. Plantean que se debe asumir la de 10 años o adolescencia temprana. ⁽⁴⁾ Un estudio realizado en Polonia en 2020 asume como edad de diagnóstico para la DIgA transitoria los 4 años por considerarla la más frecuente para la reversión. ⁽³⁾ En el estudio llevado a cabo por Nurkic J de un total de 91 pacientes con niveles bajos de IgA en 77 casos ocurrió reversión cercana a los 7 años. ⁽⁵⁾

El DIgA se asocia HLA-DQB1*02 que es también un factor predisponente para desarrollar enfermedad celíaca, esto explica en parte la frecuencia con la que ambas enfermedades concomitan. ⁽⁷⁾ El hallazgo de la secreción elevada de IL-12 en pacientes con DIgA avala la prevalencia de patrón Th 1. ⁽⁸⁾ Esto trae aparejado una disminución del Th2 y puede llevar a déficit IgA por disminución de IL-5. ⁽⁶⁾ Vosughimotlagh y colaboradores, en un metanálisis que incluyó 40 estudios sobre el déficit de IgA, reportaron una prevalencia acumulada de enfermedad celíaca en el 6.57 % y el 6.66 % de los casos con DIgA total y parcial, respectivamente. ⁽⁹⁾ La presente investigación muestra mayores niveles de asociación. Swain reportó una proporción significativamente más elevada de pacientes con EC y DIgA comparadas con individuos con valores normales de IgA (67 % vs 23 %, P = 0.03, and 29 % vs 12 %, P = 0.0081). ⁽¹⁰⁾

El DIgA puede adquirirse como resultado del uso de medicamentos como fenitoina, carbamazepina, ácido valproico, sales de oro, penicilamina, hidroxiclороquina y drogas antiinflamatorias no esteroideas. La explicación es particular atendiendo a los mecanismos de acción de cada fármaco. Matsuda encontró que, de 78 pacientes con DIgA transitorio, en 33 (42,30 %) se asoció al uso de medicamentos. ⁽¹¹⁾ Estos resultados son similares a los obtenidos en el presente estudio.

La homeostasis intestinal está influida tanto por la IgA mucosal como por la sérica y en caso de su disminución se afecta la microbiota. Una disbiosis lleva a la ausencia o disminución de folículos organizados en el colón y/o al poco desarrollo de las placas de Peyer en el intestino y por tanto disminuye la producción de IgA, ⁽¹²⁾ estableciéndose un



círculo dañino para la homeostasis. La microbiota madura y bien proporcionada es capaz de reducir la producción de IL-10 y esto es esencial en la generación adecuada de IgA.

(13,14)

Un estudio realizado en 2019 midió la presencia en heces fecales de la microbiota y se describió una disminución de la diversidad de la microbiota en los pacientes con DlgA (medida como alfa diversidad). El estudio realizado por el colectivo de autores se limitó a medir la presencia de disbiosis o no, o sea, al predominio de bacterias según clasificación de Gram. ⁽¹⁵⁾ Está descrito que la disminución de IgA no afecta la diversidad alfa de la microbiota, sin embargo la disminución o cambio en la microbiota, vía afectación de la formación de la placas de Peyer sí afecta la producción de IgA, tanto mucosal como sérica.

(13)

En términos generales la LM, el nacimiento vaginal y una infancia precoz saludables contribuyen al establecimiento de la microbiota inicial. ⁽¹⁶⁾ De esta relación previamente establecida se desprende que la justificación en el caso de la influencia de la LM y el nacimiento por cesárea en el DlgA pasa por la afectación que ambos factores producen en el correcto establecimiento de la microbiota. En 2020, Galazzo y colaboradores demostraron que la composición de la microbiota temprana de los lactantes es fuertemente afectada por la vía de parto hasta la semana 13 después del nacimiento. También se evidenció que a las 31 semanas los nacidos por vía vaginal mantenían una diversidad significativamente mayor de la microbiota, con niveles superiores de *Bacteroidetes*, que los nacidos por cesárea, independientemente del tipo de lactancia recibida. ⁽¹⁶⁾ Esto sugiere que la influencia positiva descrita para la LM en el establecimiento de la microbiota no compensa el impacto del nacimiento por cesárea.

En Cuba, en una investigación en pacientes desnutridos, el 63,06 % de los estudiados presentaron cifras disminuidas de IgA. ⁽¹⁷⁾ Recientes estudios han mostrado la importancia en la síntesis de IgA de factores ambientales adicionales como la vitamina A. Se describió que la deficiencia concurrente de zinc y vitamina A suprime la producción de IgA sérica y



en menor medida la de IgA mucosal. Reconocen que los trastornos nutricionales se asociaron al DIgA pero lo demostraron con significación estadística en el caso de la medición de estos dos elementos. ⁽¹²⁾

La pérdida de proteínas lleva a la disminución de aminoácidos esenciales, que influye negativamente en la síntesis de las Inmunoglobulinas. Matsuda y colaboradores en el estudio antes mencionado, encontraron entre los factores asociados la pérdida de proteína en 10 pacientes, que representaron el 12,82 %. ⁽¹¹⁾ Estos resultados son inferiores a los que el colectivo de autores muestra en el presente artículo.

Conclusiones

La disbiosis, la desnutrición, el uso de medicamentos, el nacimiento por cesárea y la ausencia de lactancia materna se identificaron como factores predisponentes para padecer de déficit transitorio de IgA, se reconocen la disbiosis y el uso de medicamentos como la influencia predominante.

Referencias bibliográficas

1. Morawska I, Kurkowska S, Bębnowska D, Hryniewicz R, Becht R. The Epidemiology and Clinical Presentations of Atopic Diseases in Selective IgA Deficiency. J Clin Med. 2021; 10(17):3809.
2. Méndez Loayza de los A, Arriola Spátola MA, Gonzáles de Campos AL, Montenegro Pucci C, Olano Gossweiler C. Prevalencia y características de la deficiencia selectiva de IgA en pacientes celíacos. Rev Gastroenterol Peru. 2021; 41(1):11-5.
3. Tąpolska-Jóźwiak K, Szczawińska-Popłonyk A. Selective IgA deficiency does partial mean negligible? Pediaatria Polska - Polish J. Paediatrics. 2020; 95(1):1-5.



4. Lim CK, Dahle C, Elvin K, Andersson BA, Rönnelid J, Melén E, Bergström A. Reversal of Immunoglobulin A Deficiency in Children. *J Clin Immunol*. 2015; 35(1):87-91.
5. Nurkic J, Numanovic F, Arnautalic L, Tihic N, Halilovic D, Jahic M. Diagnostic Significance of Reduced IgA in Children. *Med Arch*. 2015; 69(4):236-9.
6. Plebani A, Ugazio AG, Monafo V, Burgio GR. Clinical heterogeneity and reversibility of selective immunoglobulin A deficiency in 80 children. *Lancet*. 1986; 1(8485): 829-31.
7. Poddighe D, Capittini C. The Role of HLA in the Association between IgA Deficiency and Celiac Disease. *Dis Markers*. 2021; 2021: 8632861.
8. Ernest Andersen MC, Sander SD, Madsen G, Lillevang ST, Murray J, Husby S. Pediatric Celiac Disease and Selective IgA Deficiency: Unexpected Sequence of Events. *J Clin Immunol*. 2022; 42(6):1342-1346.
9. Vosughimotlagh A, Rasouli SE, Rafiemanesh H, Safarirad M, Sharifinejad N, Madanipour A, et al. Clinical manifestation for immunoglobulin A deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2023; 19(1): 75.
10. Swain S, Selmi C, Gershwin ME, Teuber SS. The clinical implications of selective IgA deficiency. *J Transl Autoimmun*. 2019; 2: 100025.
11. Matsuda KM, Arioka H, Kobayashi D. Risk factors of partial IgA deficiency among low serum IgA patients: a retrospective observational study. *Cent Eur J Immunol*. 2020; 45(2):189-94.
12. Abokor AA, McDaniel GH, Golonka RM, Campbell C, Brahmandam S, Yeoh BS, et al. Immunoglobulin A, an Active Liaison for Host-Microbiota Homeostasis. *Microorganisms*. 2021; 9(10):2117.
13. Galant-Swafford J. Selective Immunoglobulin A Deficiency and the Microbiome. *Crit Rev Immunol*. 2021; 41(6):1-12.
14. Guo J, Ren C, Han X, Huang W, You Y, Zhan J. Role of IgA in the early-life establishment of the gut microbiota and immunity: Implications for constructing a healthy start. *Gut Microbes*. 2021; 13(1): 1-21.



-
15. Catanzaro JR, Strauss JD, Bielecka A, Porto AF, Lobo FM, Urban A, et al. IgA-deficient humans exhibit gut microbiota dysbiosis despite secretion of compensatory IgM. *Sci Rep*. 2019; 9(1):13574.
 16. Galazzo G, van Best N, Bervoets L, Dapaah IO, Savelkoul PH, Hornef MW, et al. Development of the Microbiota and Associations With Birth Mode, Diet, and Atopic Disorders in a Longitudinal Analysis of Stool Samples, Collected From Infancy Through Early Childhood. *Gastroenterology*. 2020; 158(6):1584-96.
 17. Crespo Venega M, Montejil Rogers I, Mirabal Sánchez H, Carbonell Montiel Y, Abreu Rivero Y, Leal Yanes J. Alteraciones del sistema inmune en menores de cinco años con desnutrición proteicocalórica. *Mediciego*. 2022; 28(1): e2975.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Contribución de autoría

Conceptualización Ideas: Bárbara de la Caridad Addine Ramírez, Reynel Marrón González.

Investigación: Lidia Cecilia Pérez Acevedo, Maricarmen González Costa.

Metodología: Bárbara de la Caridad Addine Ramírez, Reynel Marrón González.

Redacción – borrador original: Reynel Marrón González, Bárbara de la Caridad Addine Ramírez.

Redacción – revisión y edición: Lidia Cecilia Pérez Acevedo, Maricarmen González Costa, Misella Reyes Fajardo.

Yo, Reynel Marrón González, en nombre de todos los coautores declaro la veracidad del contenido del artículo Factores predictivos para el déficit transitorio de IgA.



