

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS
BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO**

HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE CHIHUAHUA

**FRECUENCIA DE INFECCIONES Y SU ASOCIACIÓN A ERRORES INNATOS DE LA
INMUNIDAD EN EL HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DEL ESTADO DE
CHIHUAHUA**

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

PEDIATRA

ELABORA:

Dra. Alba Nora Meléndez Ortiz
Médico Residente de Tercer Año
Especialidad de Pediatría Médica

DIRECTOR DE TESIS

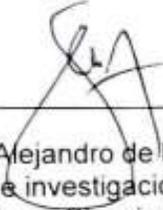
Dra. Luisa Berenise Gámez González
Médico Adscrito Servicio Inmunología Hospital Infantil Especialidades de Chihuahua

ASESORES:

M en C. Dr. Martín Cisneros Castolo.
Profesor Académico Asociado A
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas

Dr. Víctor Manuel Carrillo Rodríguez
Profesor titular de Pediatría del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

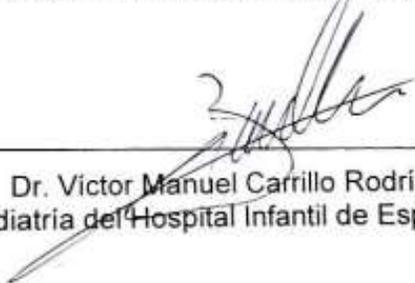
FRECUENCIA DE INFECCIONES Y SU ASOCIACIÓN A ERRORES INNATOS DE LA
INMUNIDAD EN EL HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DEL ESTADO DE
CHIHUAHUA



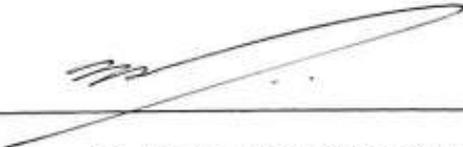
Dr. Said Alejandro de la Cruz Rey
Secretaria de investigación y postgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas. UACH.



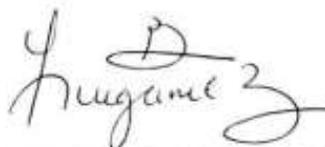
M en C. Dr. Martín Cisneros Castolo.
Profesor Académico Asociado A. Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas. UACH.



Dr. Víctor Manuel Carrillo Rodríguez
Profesor titular de Pediatría del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.



Dr. Héctor José Villanueva Clift
Jefe del departamento de enseñanza del Hospital Infantil de Especialidades de
Chihuahua.



Dra. Luisa Berenise Gámez González
Director de Tesis

INDICE

RESUMEN	5
MARCO TEÓRICO	7
MARCO CONCEPTUAL	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
OBJETIVOS: GENERAL Y ESPECIFICOS	27
HIPÓTESIS	27
JUSTIFICACIÓN	28
MATERIALES Y MÉTODOS	29
CRITERIOS DE SELECCIÓN, DE INCLUSIÓN, DE EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	29
TAMAÑO DE LA MUESTRA	29
SELECCIÓN DE LA MUESTRA	30
VARIABLES: DEPENDIENTE, INDEPENDIENTE Y TERCERAS VARIABLES	31
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	34
RECURSOS	34
CONSIDERACIONES ÉTICAS	35
METODOLOGÍA OPERACIONAL	39
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	40
RESULTADOS	41
DISCUSIÓN	56
CONCLUSIONES	58
RECOMENDACIONES	60

ANEXOS	62
BIBLIOGRAFÍA	66

RESUMEN:

Introducción: los errores innatos de la inmunidad antes conocidos como inmunodeficiencias primarias son un acopio de enfermedades donde existe un fallo en cantidad o bien la actividad del sistema inmune, predisponiendo al individuo a infecciones, autoinmunidad, autoinflamación, malignidad y alergias. La edad de la presentación clínica orienta al tipo de inmunodeficiencia primaria, sin embargo se agrupan en 10 categorías según el tipo de defecto predominante (combinado, combinado con asociación a un síndrome, anticuerpos, Disregulación inmune, fagocitos, inmunidad innata, trastornos autoinflamatorios, complemento, insuficiencia de la médula ósea y fenocopias). La sospecha diagnóstica debe comenzar con la presencia de infección de repetición a edades tempranas; los pacientes portadores de esta enfermedad deberán ser derivados a centros de atención especializada para diagnóstico genético y tratamiento oportuno.

Justificación: los pacientes portadores de errores innatos de la inmunidad, les confieren una mayor susceptibilidad a desarrollar infecciones por patógenos oportunistas, los cuales necesitan terapia no solo para el germen aislado sino para el padecimiento de base.

Hipótesis: los errores innatos de la inmunidad son un problema de salud frecuente dentro de la población del estado de Chihuahua; por lo cual, es necesario el diagnóstico a edades tempranas no solo para iniciar tratamiento oportuno sustitutivo con gammaglobulina o bien trasplante de médula ósea para proporcionar consejería genética debido a que un significativo número de estas enfermedades son transmitidas por

herencia y contribuir a disminuir la mortalidad de los pacientes y/o comorbilidades asociadas, que llevan a una disminución de costos a nivel hospitalario y familiar.

Objetivo: determinar la asociación entre los errores innatos de la inmunidad y las infecciones en pacientes pediátricos de 0 a 15 años de edad.

Metodología: se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectivo y longitudinal, con una muestra total de 90 pacientes, los cuales cursaron con infecciones de repetición comparando los pacientes con error innato de la inmunidad y sin error, se realizó un análisis de datos mediante la chi-cuadrada y odds ratio.

Variable dependiente: presencia de infección

Variable independiente: presencia de error innato de la inmunidad

Resultados: el error innato de la inmunidad más prevalente fue el de anticuerpos, el sexo masculino es el más afectado; la edad predominante de presentación fue de 1 a 5 años de edad, sin embargo los pacientes que fallecieron fue a edades cortas entre los 0 a 6 meses, la principal causa fue a causa de infecciones severas que ameritaron estancia en la unidad de terapia intensiva. La supervivencia máxima fue de 12 años debido a un diagnóstico y tratamiento sustitutivo oportuno.

PALABRAS CLAVE: Inmunodeficiencia, Anticuerpos, Infección, Inmunoglobulina

MARCO TEÓRICO

Los errores innatos de la inmunidad antes conocidos como inmunodeficiencias primarias son una agrupación de alteraciones del tipo genético donde existe un fallo en una o varias partes del sistema inmune, confiriendo susceptibilidad a infecciones, autoinmunidad, autoinflamación, malignidad y alergia.¹

Abarcan un conjunto de más de 400 trastornos hereditarios, que, a menudo debido a mutaciones de un gen, otorga como resultado el deterioro específico del desarrollo y la función inmune normal. La prevalencia de estas afecciones es de aproximadamente 1 en 1000 a 5 en 1000, donde la manifestación clínica de los Errores Innatos de la Inmunidad (EII) es variable.^{2,3}

El punto clave a recordar es que las infecciones que indican Error Innato de la Inmunidad pueden ser de un solo tipo, el virus del papiloma o el virus de Epstein-Barr por mencionar alguno; y que la autoinmunidad o la autoinflamación se reconocen cada vez más como signos iniciales de las Inmunodeficiencias primarias.

Existen tablas de clasificación en donde la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (UISI) pretende expresar las presentaciones asociadas comunes con el tipo de defecto en el sistema Inmunológico. Sin embargo, existen varios casos en los que diferentes variantes patogénicas en un solo gen causan fenotipos específicos o defectos en diferentes genes tienen un fenotipo similar (por ejemplo, los genes de inmunodeficiencia combinada severa [SCID]), o la mutación idéntica se expresa de manera diferente incluso en una familia.^{2,3}

El comité de expertos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas ha clasificado a los EII en 9 categorías según el segmento del sistema inmunitario afectado

desde 1999 ². Además cuenta con una décima categoría que comprende imitadores de anticuerpos y variantes somáticas que también imitan las condiciones mendelianas de la línea germinal, las cuales se describen de la siguiente manera:

Categoría I, inmunodeficiencias Combinadas o que afectan la inmunidad celular y

la humoral: Se dividen en dos subcategorías: inmunodeficiencias combinadas graves (SCID), definidas por linfopenia de células T CD3, e inmunodeficiencias combinadas (CID), generalmente menos profundas que la inmunodeficiencia combinada grave. Las células T representan el componente principal del sistema inmunitario celular y son necesarias para la defensa contra infecciones del tipo viral, fúngica y/o bacterianas, incluidas infecciones oportunistas (*Pneumocystis jirovecii*) e infecciones por vacunas vivas (sarampión, parotiditis, rubeola y varicela). El ejemplo más grave es SCID, donde los pacientes nacen casi sin Linfocitos T. Aunque muchos pacientes con SCID tienen células B, la producción de anticuerpos está ausente porque no existe ayuda de células T. clínicamente dentro de los primeros meses de vida con presentan infecciones potencialmente mortales. Los pacientes con inmunodeficiencias de células T pueden tener defectos combinados (células T más células B/anticuerpo) debido a la "ayuda" deficiente de las células T requerida para la generación de anticuerpos a partir de células B (B+) o debido a defectos en las propias células B (B-). Sin una terapia curativa mediante el trasplante de células hematopoyéticas o terapia génica, los pacientes suelen morir de antes del año de edad ^{4, 5}. Los CID se distinguen de SCID en que típicamente no conducen a la muerte en el primer año de vida y tienen números y función de células T más altos en comparación con Inmunodeficiencia Combinada Severa.

Categoría II, combinadas asociadas con características sindrómicas: en esta categoría se incluyen 10 subgrupos de síndromes genéticos con características clínicas únicas y defectos inmunitarios subyacentes bien definidos de los cuales se dividen en:

- Trombocitopenia congénita: los trastornos de esta subcategoría se caracterizan por Coagulación Intravascular Diseminada con plaquetas bajas como característica clínica clave. Tanto el síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) como la deficiencia de la proteína que interactúa con la proteína (WIP) se caracterizan por trombocitopenia con plaquetas pequeñas, diarrea sanguinolenta y eccema. Los pacientes con deficiencia de la subunidad B (ARPC1B) del complejo 2/3 de la proteína relacionada con la actina (MIM n.º 617718) tienen trombocitopenia leve con plaquetas de tamaño normal, colitis y vasculitis ⁶.
- Defectos de reparación del ADN distintos de las formas de Inmunodeficiencia combinada Severa: existe la reparación defectuosa del ADN lo cual, es esencial para que la recombinación V (D) J genere células T/células B y para una recombinación de cambio de clase eficaz ⁷. Los defectos de reparación del ADN pueden provocar anomalías en las células T y B. Además de un fenotipo CID, muchas de estas condiciones se caracterizan por otras características clínicas como la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y asimetría faciales. Como Ataxia-telangiectasia, Síndrome de Bloom o Síndrome de rotura de Nijmegen.
- Defectos tímicos con anomalías congénitas adicionales: los precursores de células T requieren tejido tímico para terminar el desarrollo en células T funcionales maduras. Los trastornos genéticos que dan como resultado un

desarrollo deficiente del timo pueden provocar inmunodeficiencia combinada. Uno de los síndromes más conocido (1:3000 nacidos vivos) y mejor caracterizado con inmunodeficiencia subyacente es el síndrome de Di George (delección 22q11.2). Este síndrome se caracteriza por defectos cardíacos estructurales, hipoparatiroidismo (que da como resultado hipocalcemia), rasgos faciales característicos de inmunodeficiencia de células T debido a un desarrollo deficiente del timo⁸. Aproximadamente el 10% de los pacientes con síndrome de delección 22q11.2 también tienen deficiencia de anticuerpos. El síndrome CHARGE debido a variantes patogénicas en el gen de la proteína 7 de unión al ADN de cromodominio helicasa (CHD7) puede presentarse de manera similar a los pacientes con delección 22q11.2, pero también sufren de colobomas oculares, atresia de coanas y anomalías en los oídos ⁹.

- Displasias immuno-óseas: estos trastornos se caracterizan por características de CID con anomalías esqueléticas. Los pacientes con hipoplasia de cartílago-cabello tienen enanismo de extremidades cortas. Los pacientes con displasia immunoósea de Schimke tienen baja estatura, displasia espondiloepifisaria y restricción del crecimiento intrauterino.
- Síndromes de hiper-IgE (HIES): todos estos trastornos se caracterizan por CID e inmunoglobulina E (IgE) elevada. La deficiencia del transductor de señal y activador de la transcripción (STAT) 3 autosómico dominante se caracteriza por eccema, articulaciones hiperextensibles, dientes primarios retenidos, rasgos faciales toscos y fracturas por traumatismo mínimo. Los pacientes con síndrome de Netherton tienen ictiosis congénita, pelo de bambú y aumento de la atopia.

Los pacientes con deficiencia de fosfoglucomutasa 3 (PGM3) tienen atopia severa y autoinmunidad.¹⁰

Categoría III, deficiencias predominantes de anticuerpos: este grupo que representan el tipo más común. Las células B se diferencian en células plasmáticas que producen anticuerpos o inmunoglobulinas como la inmunoglobulina G (IgG), la inmunoglobulina A (IgA) y la IgM ¹¹. Los anticuerpos se unen a los patógenos y los opsonizan para facilitar la fagocitosis y activar el complemento. Los anticuerpos representan una parte importante de memoria inmunológica, algo que aprovechamos mucho en forma de vacunas. Por ejemplo, cuando un paciente recibe una vacuna contra el tétanos, se producen anticuerpos contra el tétanos de larga duración que permanecen en circulación durante muchos años y ayudan a prevenir enfermedades.

Los pacientes con deficiencia de anticuerpos suelen presentar infecciones bacterianas recurrentes de vías respiratorias superiores e inferiores (otitis, sinusitis y neumonía) principalmente por bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* ¹². Sin embargo, pueden ocurrir infecciones bacterianas más invasivas, como sepsis, meningitis y osteomielitis ^{13,14}. Hay dos subtipos en esta categoría:

- Hipogammaglobulinemia: que a su vez se dividen en Células B ausentes, esta categoría incluye defectos genéticos que provocan la detención completa del desarrollo de las células B, como la agammaglobulinemia autosómica recesiva y ligada al cromosoma X y Células B >1%, fenotipo de inmunodeficiencia variable común (CVID): esta categoría incluye pacientes con un fenotipo CVID (reducción severa en al menos dos isotipos de inmunoglobulina sérica o números bajos de

células B) sin un defecto genético especificado o con un solo gen defectos como fosfatidilinositol 3-quinasa, ganancia de función catalítica, delta (PIK3CD), deficiencia de CD19 o deficiencia del factor nuclear kappa-B1), entre otros como Reducción severa de IgG e IgA séricas con IgM normal o elevada, hiper-IgM: los pacientes en esta categoría tienen una reducción severa de las IgG e IgA séricas con IgM normal a elevada y cantidades normales de células B o deficiencias de isotipo, la cadena ligera o funcionales con cantidades generalmente normales de células B: esta categoría incluye defectos caracterizados por deficiencias específicas en los niveles de inmunoglobulina o una respuesta de anticuerpos específicos alterada.

La detección inicial de sospecha de deficiencia de anticuerpos debe incluir la medición de inmunoglobulinas cuantitativas (IgG, IgA e IgM) y títulos de vacunas para inmunizaciones como tétanos, difteria y neumococo.

Categoría IV, Enfermedades de desregulación inmunitaria: las inmunodeficiencias presentes en este grupo, se caracterizan por defectos en la autotolerancia de origen central o periférica, que dan como resultado una enfermedad autoinmune con o sin infecciones recurrentes ^{15,16}. Hay dos subgrupos principales: Linfocitosis hemofagocítica (LHH) y susceptibilidad al virus de Epstein-Barr (EBV):

- Linfocitosis hemofagocítica (LHH) con hipopigmentación: los pacientes de esta categoría desarrollan episodios recurrentes es potencialmente mortal, pero también tienen hipopigmentación de la piel o el cabello. Los ejemplos en esta

categoría incluyen el síndrome de Chediak-Higashi, el síndrome de Griscelli tipo 2 y el síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2.

- Síndromes de Linfocitosis hemofagocítica familiar (FHL): los pacientes de esta categoría desarrollan episodios recurrentes de HLH que amenazan la vida con fiebre y hepatoesplenomegalia. Las pruebas inmunitarias revelan una reducción o ausencia de la actividad de los linfocitos T citotóxicos (CTL) y del asesino natural (NK) reducido o ausente. Los ejemplos en esta categoría incluyen deficiencias de perforina, Munc13-4, sintaxina 11 y Munc18-2.
- Susceptibilidad al virus de VEB: los pacientes conducir a la linfoproliferación como: quinasa de células T inducida por IL-2 [ITK], transportador de magnesio 1 [MAGT1] y proteína quinasa C delta [PRKCD] o HLH (por ejemplo, enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X debida a variantes patogénicas en la proteína 1A del dominio de homología 2 de Src [SH2D1A] o inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X [XIAP]).

Esta categoría es a menudo la más difícil de definir clínicamente y de diagnosticar sin una secuenciación extensa, ya que existe una superposición fenotípica significativa entre las diferentes causas genéticas, la evolución de las características a lo largo del tiempo y la heterogeneidad fenotípica, incluso en las mismas familias. La autoinmunidad de inicio temprano, la que involucra múltiples órganos, la autoinmunidad en combinación con la susceptibilidad a la infección o la linfoproliferación significativa sugieren un defecto de desregulación inmunitaria.

Categoría V, Defectos congénitos del número de fagocitos, función o ambos: los fagocitos, como los neutrófilos, actúan como primera línea de defensa para proteger el cuerpo de bacterias y hongos mediante la ingestión y destrucción de estos patógenos a través de la activación de enzimas proteolíticas. Los pacientes con alteración de la inmunidad fagocitaria presentan infecciones y/o abscesos bacterianos y fúngicos en la piel, sistema respiratorio y los ganglios linfáticos. Las inmunodeficiencias fagocíticas incluyen defectos del número de fagocitos (p. ej., ausencia de neutrófilos en la neutropenia congénita grave), defectos de la función de los fagocitos (p. ej., ausencia del estallido oxidativo en la enfermedad granulomatosa crónica) y defectos de la migración de los fagocitos a los sitios de infección (p. ej., deficiencia de adhesión leucocitaria) ¹⁶. Los laboratorios de detección iniciales deben incluir un recuento absoluto de neutrófilos y la evaluación de la función de los neutrófilos. Se divide principalmente en dos subgrupos principales:

- Neutropenia congénita: los pacientes tienen neutropenia e infecciones congénitas graves, pero no tienen otras características sindrómicas. Los ejemplos incluyen deficiencia de elastasa, deficiencia de proteína X-1 asociada a HCLS1 (HAX1), neutropenia ligada al cromosoma X, deficiencia de la subunidad catalítica 3 de glucosa-6-fosfatasa (G6PC3) y enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo 1b.
- Defectos de la motilidad: los pacientes tienen neutropenia e infecciones congénitas graves, pero también tienen características de enfermedades sindrómicas, como dismorfias, retraso en el desarrollo y otras características clínicas no inmunitarias.

Los ejemplos incluyen deficiencia de adhesión de leucocitos, síndrome de Shwachman-Diamond y fibrosis quística.

- Defectos del estallido respiratorio: los pacientes sufren infecciones recurrentes debido a la reducción del estallido oxidativo de los neutrófilos, según lo medido por un ensayo de dihidrorodamina 123 (DHR). Los ejemplos clásicos incluyen enfermedad granulomatosa crónica y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) clase I.

Categoría VI, Defectos en la inmunidad intrínseca e innata: la cual se divide así mismo en:

- Predisposición a infecciones bacterianas invasivas (piógenos): los pacientes con defectos en la señalización de TLR sufren infecciones bacterianas invasivas como meningitis, sepsis, artritis, osteomielitis y abscesos, a menudo sin fiebre. Los patógenos predominantes incluyen *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. La susceptibilidad a las infecciones puede mejorar con la edad.
- Predisposición a infecciones parasitarias y fúngicas: donde se incluyen la Candidiasis mucocutánea; Los ejemplos de esta categoría incluyen la ganancia de función de STAT1, la deficiencia de IL-17F y la deficiencia de IL-17RA. Así mismo enfermedades fúngicas invasivas particularmente del sistema nervioso central (p. ej., deficiencia de CARD9) e Infecciones parasitarias, donde existen ciertas variantes patogénicas que pueden aumentar la susceptibilidad a infecciones fúngicas como la tripanosomiasis.

- Susceptibilidad mendeliana a la enfermedad por micobacterias (MSMD): la MSMD donde el fenotipo clínico en esta categoría puede variar de grave (por ejemplo, bacilo de Calmette-Guérin diseminado [BCG] y micobacterias en pacientes deficiencia completa del receptor de IFN-gamma 1 o 2) a moderado (p. ej., IL-12 e IL-23, deficiencia de IL-12p40 y deficiencia de tirosina quinasa 2 [TYK2]).

Categoría VII, de los trastornos autoinflamatorios: surgen de la sobreactivación de las vías inflamatorias innatas que dan como resultado una liberación excesiva de citocinas pro-inflamatorias que causan fiebre recurrente y daño tisular ¹⁷. Esta categoría de trastornos se sugiere por antecedentes de inflamación recurrente sin evidencia de otros trastornos (p. ej., neutropenia cíclica) o infecciones. Las pruebas genéticas pueden ayudar a confirmar el diagnóstico. Esta categoría se incluyen dos subgrupos principales:

- Inflamación recurrente y fiebre: esta categoría se caracteriza por la secreción de citocinas proinflamatorias clásicas, como TNF e IL-1-beta. Los pacientes sufren episodios recurrentes de fiebre, artritis, artralgia y dolor abdominal. Los pacientes corren el riesgo de desarrollar amiloidosis y EII. Uno de los ejemplos más comunes de esta categoría es el síndrome de fiebre mediterránea familiar (FMF). Esta condición ocurre debido a mutaciones en el MEFV, gen regulador de la inmunidad innata de pirina (MEFV), que provoca una liberación excesiva de la citoquina inflamatoria IL-1.
- Inflamación estéril de la piel, huesos y articulaciones o interferonopatías tipo 1. los pacientes de este subgrupo sufren de inflamación recurrente no infecciosa de la

piel, los huesos y las articulaciones. Los ejemplos incluyen artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso, síndrome de acné (PAPA) y deficiencia del antagonista del receptor de IL-1 (DIRA).

Categoría VIII, Deficiencias del complemento: Sabemos que el complemento protege al cuerpo de los patógenos bacterianos opsonizando las bacterias y también formando un complejo de ataque a la membrana para causar la lisis de las bacterias. Las proteínas del complemento también juegan un papel en la eliminación de los restos de células apoptóticas, que pueden causar inflamación autoinmune. Hay tres vías principales de proteínas del complemento: complemento clásico, complemento alternativo y vía de la lectina. Las deficiencias clásicas tempranas del componente del complemento (C1q, C1r, C1s, C2, C4, C3) se presentan con lupus eritematoso sistémico (LES) y susceptibilidad a infecciones por bacterias encapsuladas. Las deficiencias terminales del componente clásico del complemento (C5, C6, C7, C8, C9) se presentan con una susceptibilidad única a la meningitis recurrente por *Neisseria* ¹⁸.

De manera similar a la deficiencia terminal del complemento, los defectos de la vía alternativa del complemento debido al factor D se presentan con meningitis recurrente. Una deficiencia de factor H y factor I (ambas proteínas reguladoras del complemento) puede causar un fenotipo de síndrome urémico hemolítico atípico recurrente o susceptibilidad a *Neisseria*, según la mutación.

Las pruebas de detección iniciales para la deficiencia del complemento incluyen CH₅₀ (complemento hemolítico total) y AH₅₀ (mide la actividad funcional total de la vía alternativa). La prueba CH₅₀ examina toda la vía clásica del complemento desde C1 a

C9. Una deficiencia de cualquiera de los componentes clásicos del complemento produciría un valor de prueba de CH₅₀ cercano a 0 (por lo tanto, un CH₅₀ normal esencialmente descarta cualquier defecto en C1 a C9)¹⁸.

Categoría IX, Insuficiencia de la médula ósea: se incluyen los síndromes de insuficiencia de la médula ósea (BMFS, por sus siglas en inglés) comprenden una variedad de afecciones en las que uno o más elementos hematopoyéticos disminuyen con el tiempo. A menudo se manifiestan con anemia macrocítica, pero existe una amplia gama de manifestaciones de presentación. Aunque todos los pacientes tendrán hallazgos característicos de la biopsia de médula ósea con el tiempo, las características clave no son necesariamente obvias en la presentación. Los defectos genéticos que causan insuficiencia de la médula ósea constituyen la novena categoría:

- Anemia de Fanconi: la mayoría de los pacientes tendrán hallazgos esqueléticos u otras malformaciones congénitas que conduzcan al diagnóstico. La insuficiencia de la médula ósea ocurre a una edad promedio de siete años, y casi todos los pacientes tienen insuficiencia de la médula ósea a los 40 años de edad. La leucemia mieloide aguda y los tumores sólidos son comunes en esta población.
- Disqueratosis congénita (DKC), mielodisplasia, mantenimiento defectuoso de los telómeros: los telómeros son estructuras en los extremos de los cromosomas lineales que evitan la pérdida de material genético que normalmente ocurre con cada división celular. Sin un mantenimiento adecuado de los telómeros, pueden producirse senescencia y apoptosis celular, especialmente en tipos de células altamente proliferativas como los linfocitos. Además de la insuficiencia de la

médula ósea, los pacientes pueden desarrollar distrofia ungueal, cabello escaso, pigmentación anormal de la piel, fibrosis pulmonar y enteropatía. Se han descrito formas de DKC ligada al cromosoma X, autosómica recesiva y autosómica dominante debidas a diversos defectos genéticos. ¹⁰

- Síndromes de insuficiencia de la médula ósea (BMFS): esta categoría incluye la deficiencia de partículas de reconocimiento de señal 72-kD (SRP72), que se asocia con insuficiencia de la médula ósea y sordera nerviosa congénita, así como el síndrome de insuficiencia de la médula ósea 5 (BMFS5, debido a variantes patogénicas). En la proteína tumoral p53 [TP53]), caracterizado por hipoplasia eritroide severa que requiere transfusiones, deficiencia de células B, crecimiento deficiente, microcefalia, retraso en el desarrollo y convulsiones
- Otros: estos trastornos incluyen mielodisplasia, infección, restricción del crecimiento, hipoplasia suprarrenal, fenotipos genitales y síndrome de enteropatía (MIRAGE) debido a variantes patogénicas de ganancia de función en el dominio de motivo alfa estéril que contiene 9 (SAMD9), síndrome de ataxia pancitopenia debido a variantes patogénicas de ganancia de función en el dominio de motivo alfa estéril que contiene 9-like (SAMD9L) y al síndrome de Coats plus.¹⁰

Categoría X, Fenocopias de errores innatos de la inmunidad: esta categoría incluye trastornos que imitan los Errores Innatos de la Inmunidad. Estos trastornos están asociados con mutaciones somáticas en lugar de mutaciones de la línea germinal o están asociados con autoanticuerpos.¹⁰

MARCO CONCEPTUAL:

Los errores innatos de la inmunidad (IEI), con mayor frecuencia llaman la atención clínica de los médicos, debido a un aumento en la incidencia o gravedad de la enfermedad infecciosa más allá de lo que se considera "normal". Deben considerarse una vez que se han excluido las causas más comunes de infección recurrente, autoinmunidad e inflamación.

Antes de iniciar las pruebas inmunológicas, se debe realizar una historia clínica y un examen físico completos. En lactantes y niños, se deben revisar los registros de altura y peso según las tablas de percentiles, ya que el retraso y el crecimiento deficiente son signos compatibles con inmunodeficiencia²⁰. En pacientes con posibles Inmunodeficiencias, los datos clínicos que son claves importantes incluyen:

- La naturaleza de las infecciones: debe incluir la frecuencia, la cronicidad, la gravedad y la respuesta al tratamiento además del tipo de organismo que se ha identificado en el pasado (es decir, viral, bacteriano, fúngico, oportunista). Los patrones de infecciones pueden sugerir defectos inmunológicos específicos.
- Edad de inicio de la enfermedad, ya que diferentes problemas inmunológicos se presentan en la infancia, la niñez y la edad adulta.
- El sexo del paciente, porque los defectos ligados al cromosoma X se observan mayoritariamente o exclusivamente en niños.
- Antecedentes familiares de infecciones, respuestas inflamatorias anormales y trastornos autoinmunes, así como cualquier muerte infantil.
- Antecedentes familiares de enfermedades linfoproliferativas, incluida la ocurrencia de esplenectomía.

- Cualquier síntoma y signo no inmunológico asociado, según lo revelado por una revisión completa de los sistemas.²⁰

Los hallazgos del examen físico que sugieren errores congénitos de la inmunidad en niños como la pérdida de peso o el retraso en el crecimiento se sugieren por desgaste muscular o atrofia de los depósitos de grasa. En algunas inmunodeficiencias sindrómicas se observa una falla profunda del crecimiento; debe determinarse la presencia de otitis media aguda o crónica, ya que las infecciones de las vías respiratorias superiores son las infecciones recurrentes más frecuentes, las amígdalas y los ganglios cervicales disminuidos o ausentes en presencia de infecciones respiratorias recurrentes sugieren una deficiencia de anticuerpos. La dermatitis atópica, las excoriaciones y el dermatografismo sugieren una enfermedad alérgica. Sin embargo, existen varios síndromes de inmunodeficiencia están asociados con el eccema, incluido Wiskott-Aldrich, los síndromes de hiperinmunoglobulina E, IPEX, síndrome de Omenn, deficiencia de fosfoglucomutasa 3 (PGM3) y formas atípicas de SCID. Los granulomas cutáneos, el impétigo o las úlceras que no cicatrizan sugieren inmunodeficiencia de anticuerpos o fagocítica o inmunodeficiencia combinada, por mencionar algunas.¹⁹

Pruebas de laboratorio de detección inicial: en pacientes de cualquier edad, la evaluación de laboratorio del sistema inmunitario comienza con estudios generales que incluyen: ²⁰

Biometría hemática completa con diferencial: la linfopenia es característica de una variedad de inmunodeficiencias combinadas. La linfopenia se define como un recuento absoluto de linfocitos <1500 células/microL en adultos o <2500 células/microL en lactantes. La neutropenia se puede encontrar en los trastornos fagocíticos primarios, así

como en los trastornos de los neutrófilos que conducen a una inmunodeficiencia secundaria ²¹. A veces se observa leucocitosis y sugiere una infección crónica. La monocitopenia se observa en la deficiencia de GATA2. La eosinofilia se puede ver en los trastornos atópicos primarios y en varias Inmunodeficiencias primarias.

Química Sanguínea y Pruebas de Función Hepática: deben evaluarse para detectar trastornos metabólicos (diabetes mellitus, enfermedad renal) que puedan causar inmunodeficiencia secundaria. La hipoalbuminemia o las proteínas séricas bajas sugieren desnutrición o pérdida de proteínas. Se pueden observar niveles de globulina marcadamente elevados en gammapatías o infecciones crónicas.

Análisis de orina: se debe realizar para detectar proteinuria, cilindros o células que sugieran nefritis.

Exámenes para evaluar infecciones específicas, si así lo indica la presentación, se incluyen cultivos, serologías

Estudios de Imagen: en los lactantes una radiografía de tórax que muestre la ausencia de una sombra tímica es un hallazgo potencialmente crítico. A continuación, se debe realizar una ecografía de la parte anterior del tórax para confirmar la falta de tejido tímico, que es una característica de la inmunodeficiencia combinada grave (SCID) y debe impulsar una evaluación urgente para las formas graves de IIE. Sin embargo, existen otras causas de involución tímica, ya que el timo responde al estrés encogiéndose en los lactantes, y la presencia de una sombra tímica no excluye SCIT. En niños mayores, las radiografías de tórax pueden mostrar lesiones de infecciones pasadas, enfermedad pulmonar intersticial o bronquiectasias. Los campos pulmonares hiper-insuflados sugieren enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma crónica.

Velocidad de sedimentación de eritrocitos y/o proteína C reactiva: se pueden observar elevaciones inespecíficas en los reactivos de fase aguda con trastornos infecciosos e inflamatorios y sugieren la necesidad de una evaluación adicional.²⁰

Por otra parte, las pruebas inmunológicas más avanzadas requieren experiencia para realizarlas e interpretarlas, es posible que no estén ampliamente disponibles y, a menudo, son costosas²². Por lo tanto, las pruebas inmunológicas se deben realizar en forma gradual; se debe buscar la derivación a un inmunólogo en las primeras etapas del proceso, cuando sea posible y se encuentre disponible.

En última instancia, el diagnóstico definitivo puede requerir citometría de flujo, genética y otras pruebas avanzadas disponibles en laboratorios de referencia o en algunos hospitales pediátricos²³.

Los defectos en la inmunidad humoral, que explican la mayoría de las inmunodeficiencias primarias, suelen provocar infecciones pulmonares recurrentes y graves. La inmunoglobulina G (IgG), la inmunoglobulina A (IgA) y la inmunoglobulina M (IgM) deben medirse inicialmente. El siguiente paso en la evaluación es la medición de los títulos de anticuerpos específicos en suero (IgG) en respuesta a la inmunización intencional (respuesta a la vacuna) o infección natural; por otra parte los defectos en la función inmunitaria celular (trastornos de las células T) suelen ir acompañados de defectos en los anticuerpos, lo que produce inmunodeficiencias combinadas.

Existen más de 500 errores innatos de inmunidad (EII) de origen monogénico, que llevan el nombre de los genes que experimentan pérdida o ganancia de función debida a variantes patogénicas en el gen. Por lo tanto, un paso central para hacer el diagnóstico incluye pruebas genéticas. Las herramientas de secuenciación de próxima generación

incluyen Secuenciación del Exoma Completo (WES) y paneles de genes en busca de deleciones. Las técnicas de pruebas genéticas se habían realizado previamente en centros de investigación, pero la disponibilidad se ha ampliado a través de una serie de laboratorios académicos y comerciales. Debido a la disminución del costo y la mayor disponibilidad, todo paciente con sospecha de inmunodeficiencia primaria debe tener un diagnóstico genético como parte de su estudio inicial ^{24,25, 26}.

Una vez que se sospecha o se confirma cualquier error congénito de la inmunidad grave, se deben implementar medidas de aislamiento para evitar que el paciente adquiera infecciones potencialmente mortales ^{27,28, 29}. Esto es particularmente importante para los pacientes que podrían ser candidatos para un trasplante de células hematopoyéticas, debido a que, la probabilidad de supervivencia posterior al Trasplante de Medula ósea mejora en pacientes que aún no han desarrollado ninguna complicación infecciosa de la inmunodeficiencia o en quienes las infecciones se han tratado con éxito ^{30, 31}.

El médico debe sopesar los riesgos y beneficios del entorno hospitalario frente al domiciliario, incluida la situación social de la familia y la facilidad de acceso al hospital en caso de que aparezcan síntomas de infección. Por otra parte, los pacientes, los cuidadores y los miembros de la familia deben recibir asesoramiento sobre las formas de minimizar la transmisión de infecciones.

La terapia de inmunoglobulina se utiliza en una variedad de Errores Innato de la Inmunidad, incluidas las deficiencias primarias de anticuerpos, SCID e inmunodeficiencias combinadas hasta que se restaura la función de las células B y otros trastornos específicos que involucran defectos en la producción o función de anticuerpos

³². Antes de la primera dosis de reemplazo de inmunoglobulina, es prudente obtener los niveles iniciales de inmunoglobulina.

La inmunoglobulina se puede reemplazar por vía intravenosa (IGIV) o por vía subcutánea (IgSC). La dosificación de la Inmunoglobulina de reemplazo varía de 400 mg/kg/dosis a 800 mg/kg/dosis y, a menudo, se administra cada tres o cuatro semanas. La dosis de puede aumentarse para minimizar la incidencia de infecciones hasta 1 a 2 gr/kg/dosis. Los niveles mínimos de IgG deben ser monitorizados de manera regular una vez instaurado el tratamiento. Para aquellos pacientes que prefieren el reemplazo de SCIg, la dosis inicial suele ser de 100 a 200 mg/kg/dosis y normalmente se administra cada siete días. La frecuencia se puede modificar según el peso y la tolerancia del paciente.

El uso de antimicrobianos profilácticos tiene como objetivo a reducir la frecuencia y la gravedad de las infecciones pulmonares causadas por bacterias comunes ³³. Sin embargo, otras formas de tratamientos antivirales y antifúngicos pueden ser necesarias en determinados trastornos. Son pocos los estudios sobre la eficacia de la profilaxis en se han realizado trastornos inmunitarios específicos, con algunas excepciones notables (por ejemplo, enfermedad granulomatosa crónica [CGD]) ^{34,35, 36}.

No existe un enfoque generalizado respecto al uso de antimicrobianos profilácticos en pacientes con inmunodeficiencia. Antes de iniciar los antibióticos profilácticos, es esencial evaluar a los pacientes sintomáticos para detectar infecciones activas. Se debe prestar especial atención a la detección de infecciones micobacterianas antes del uso de azitromicina, debido al alto riesgo de desarrollo de resistencia con la monoterapia.

El Trasplante de Células Hematopoyéticas se ha utilizado a lo largo de los últimos años como la única terapia curativa primaria para los errores innatos de la inmunidad (EII) graves durante más de 50 años ^{37, 38}.

Existe así mismo el reemplazo de enzimas y terapia metabólica como por ejemplo: La deficiencia de adenosina desaminasa (ADA) representa aproximadamente el 20 por ciento de la SCID y puede tratarse mediante el reemplazo enzimático con ADA recombinante estabilizado con polietilenglicol (PEG-ADA), que se administra por vía intramuscular una o dos veces por semana ³⁹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los errores innatos de la inmunidad son un problema de salud frecuentemente no diagnosticado, ya que no se tiene un conocimiento amplio del tema entre los sistemas de salud de primer nivel. Es bien sabido que el sello de los errores innatos de la inmunidad ha sido las infecciones sin embargo se han asociado otros factores como la autoinflamación. Por tal motivo, es de gran importancia dar a conocer la frecuencia de este grupo de enfermedades dentro de nuestra población pediátrica, para poder brindar un tratamiento adecuado a estos pacientes desde el punto de vista de terapias inmunológicas, así mismo, es imperativo conocer el panorama genético de nuestra población y saber qué tipo de Errores Innatos de la Inmunidad son las que prevalecen en nuestros pacientes.

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la asociación entre los errores innatos de la inmunidad y las infecciones en pacientes pediátricos de 0 a 15 años de edad.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS grupo de Inmunodeficiencias primarias predominan en nuestra población pediátrica.

- Determinar grupo de edad y sexo más frecuentemente afectado de este tipo de Enfermedades predominan en nuestra población.
- Determinar que infecciones son las que prevalecen en pacientes con Errores Innatos de la Inmunidad.
- Establecer el desenlace final de los pacientes así como la causa de la defunción.

HIPÓTESIS

Es bien conocido que existe una estrecha relación entre los pacientes portadores de errores innatos de la inmunidad, los cuales les confieren una mayor susceptibilidad a desarrollar infecciones por patógenos oportunistas, los cuales necesita terapia no solo para el germen aislado sino para el padecimiento de base, en este caso llámese error innato de la inmunidad.

JUSTIFICACIÓN

Los errores innatos de la inmunidad o inmunodeficiencias primarias son un problema de salud frecuente dentro de la población del estado de Chihuahua, el cual hasta la fecha a pesar de los avances científicos son poco diagnosticado por desconocimiento de la sintomatología inicial y manifestaciones del padecimiento, las cuales incluyen no solo infecciones de repetición, si no también autoinmunidad, malignidad y alergias; por lo cual, es necesario el diagnóstico a edades tempranas no solo para iniciar tratamiento oportuno sustitutivo con gammaglobulina o bien trasplante de medula ósea, sino también para proporcionar consejería genética debido a que un significativo número de estas enfermedades son transmitidas por herencia, así de esta manera se puede contribuir a disminuir la mortalidad de los pacientes y/o comorbilidades asociadas, que llevan a un disminución de costos a nivel hospitalario y familiar.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO: observacional

DISEÑO DE ESTUDIO: de cohorte retrospectiva y longitudinal

POBLACION: pacientes de 0-15 años de edad

TIEMPO Y LUGAR: habitantes del estado de Chihuahua del periodo comprendido de enero del 2010 a diciembre del 2022 en el Hospital Infantil del Estado de Chihuahua.

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA PACIENTES CON ERRORES INNATO DE LA INMUNIDAD:

Criterios de inclusión: pacientes femeninos o masculinos de 0-15 años de edad con diagnóstico de error innato de la inmunidad al momento del diagnóstico.

Criterios de No inclusión: Pacientes masculinos o femeninos de 0-15 años sin sospecha de inmunodeficiencia.

Criterios de Exclusión: Pacientes masculinos y femeninos mayores de 15 años de edad al momento del diagnóstico.

Criterios de eliminación: no cuente con estudios confirmatorios de tipo de Errores de la inmunidad así como pacientes que no cuenten con estudios confirmatorios de haber cursado con infección.

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA PACIENTES SIN ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD:

Criterios de inclusión: pacientes femeninos o masculinos de 0-15 años de edad con infecciones de repetición y sin diagnóstico de error innato de la inmunidad.

Criterios de No inclusión: Pacientes masculinos o femeninos de 0-15 años sin sospecha de inmunodeficiencia.

Criterios de Exclusión: Pacientes masculinos y femeninos mayores de 15 años de edad al momento del diagnóstico.

Criterios de eliminación: no cuente con estudios confirmatorios de haber cursado con infecciones.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

40 pacientes ya que es una muestra significativa, basada en que muestras pequeñas son de 30 pacientes, debido a que no existen antecedentes en nuestro medio de un estudio similar.

Poder de la prueba: 80%

Nivel de confianza: 95%

Relación de expuestos y no expuestos: 1:1

Frecuencia esperada de infecciones en niños sin errores innatos de la inmunidad: 15%

Frecuencia esperada de infección en niños que tienen errores innatos de la inmunidad: 50%

Riesgo relativo de detectar: 2.5

Por lo que tamaño mínimo de muestra es de 45 expuestos y 45 no expuestos con total de 90 niños.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Tipo de muestreo: no probabilístico

Técnica de muestreo: por conveniencia, incluyendo a los sujetos de estudio conforme a los criterios de selección hasta completar el número de muestra.

Variables de estudio:

VARIABLE DEPENDIENTE

VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
Infección	Presencia de infección	Cuantitativa	De Categoría	1= infección 2= No infección
Patógenos	Patógenos infectantes	Cuantitativa	Continua de razón	1= Bacteria 2= virus 3= Hongo
Edad de primer evento infeccioso	Primera infección diagnosticada Expresada en meses	Cuantitativa	Continua de intervalo	1= 0 a 6 meses 2= 6 a 12 meses 3=12 a 24 meses 4= 24 a 48 meses 5= mayor a 48 meses

VARIABLE INDEPENDIENTE

VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
Error de Innato de la Inmunidad	Presencia	Cuantitativa	Continua de intervalo	1= error 2= No error
Tipo de erros Innato	Déficit inmunológico predominante	Cuantitativa	Categóricas	1= combinadas 2= combinadas asociadas a síndromes 3= anticuerpos 4= desregulación inmune 5= defecto de fagocitos 6=innata 7=autoinflamación 8=complemento 9=falla de Medula ósea 10= fenocopias

TERCERAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Edad	Expresado en años	Cuantitativa	Continua de intervalo	1= 0-1 año 2= 1-5 años 3=5 -10 años 4= 10-15 años
Sexo	Femenino o masculino	Cualitativa	Nominal sin orden	1=Masculino 2= Femenino
Manifestación clínica inicial	Limitadas o generalizadas	Cuantitativa	De categorías	1= infección 2= autoinmunidad 3= autoinflamación 4= alergias 5= malignidad
Desenlace	Sobrevivencia o muerte	Cuantitativa	Nominal	1= vivo 2= finado
Causa de muerte	Causa de fallecimiento	cuantitativa	Nominal	1=infección 2= no infección
Edad de Defunción	Edad al momento del descenso en años	Cuantitativa	Continua de intervalos	1= 0-1 año 2= 1-5 años 3=5 -10 años 4= 10-15 años
Edad de sobrevida	Edad de sobrevida del	Cuantitativa	Continua de intervalo	1= 0 a 6 meses 2= 6 a 12 meses

	paciente al momento del diagnóstico en meses			3=12 a 24 meses 4= 24 a 48 meses 5= mayor a 48 meses
--	--	--	--	--

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Análisis exploratorio de datos.
- Análisis univariado: frecuencias absolutas y relativas de las variables nominales y categóricas. Medias de tendencia central y dispersión de las variables continuas.
- Análisis bivariado, utilizamos χ^2 como prueba estadística para tablas de 2x2 o 2x3, para variables categóricas y nominales, así como Odds Ratio (OR) como estimador del riesgo relativo, con Intervalos de confianza al 95% y a una significancia del 0.05.
- Análisis de sobrevida a través de curvas de Kaplan Maier.

RECURSOS

Humanos: Médico residente, médicos especialistas en Inmunología, personal de estadística, archivo clínico y de laboratorio clínico del HIECH

Físicos: Computadora, archivo clínico, y área estadística, consulta externa, hospitalización y Laboratorio clínico HIECH.

Financieros:

Hojas de máquina \$ 200.00

Computadora \$16,000.00

Bolígrafos \$70.00

Panel de Inmunoglobulinas \$1 000.00

Panel de Linfocitos \$2 000.00

Biometría Hemática \$ 200.00

Agares para cultivos\$ 300.00

Botella de Hemocultivos \$ 300.00

Radiografía de tórax \$200.00

Tomografía de tórax \$3 000.00

Cabe mencionar que los anteriores se encuentran dentro del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, y son gastos habituales de la atención, sin generar costo adicional.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En un estudio de tipo observacional, sin embargo se necesita el consentimiento informado individual de aceptación para participar en el protocolo, garantizando el anonimato de los pacientes (**Anexo 2**). Las autoridades que deberán extender permiso para la realización de este trabajo son los Profesores de Cátedra del Curso, dirección médica del Hospital Infantil de Especialidades, la Jefatura de Enseñanza. Esta última instancia someterá el proyecto al Comité de Bioética y Bioseguridad en Investigación.

Los investigadores manifiestan no tener conflicto de intereses ni compromisos económicos, administrativos ni laborales para la realización de este proyecto.

La investigación se apega a las recomendaciones de la declaración de Helsinki para la investigación en humanos y carta de Belmont.

En la investigación médica, es deber del médico protegerla vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente en un protocolo de investigación. Éste debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.

La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir informaciones adecuadas acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación.

La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente, debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

Los autores, directores y editores tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos, como los positivos, o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se citan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

METODOLOGÍA OPERACIONAL

Se inicia con la identificación del paciente el cual ingresa en el área de urgencias o bien referido de la consulta externa o de alguna unidad médica con sospecha de Error Innato de la Inmunidad; una vez que los pacientes han cumplido con los criterios de inclusión, exclusión y de eliminación, se eligen a los pacientes que se incluirán en el protocolo. Se tomará inicialmente biometría hemática y posteriormente se solicitará Panel de Inmunoglobulinas y Subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica, además de hemocultivos donde se aislara agente infeccioso, para posteriormente recopilar los resultados Inmunológicos, identificando de esta manera los tipos de alteraciones inmunológicas y tratamiento específico para el germen aislado.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	En e 10	Fe b 20	Ma r 20	Abr- Nov 20	Dic 20	Ene 21- Feb 22	Mar -Abr 22	Muy- Jun 22	Jul- Ago. 22	Sep.- Oct 22	Nov- Dic 22	Ene- Feb 23
Inicio del anteproyecto	X											
Planteamiento del proyecto		X	X									
Conseguir recursos				X								
1ra Revisión					X							
Recolección de datos						X						
Captura de datos							X					
Análisis de datos								X				
Resultados preliminares									X			
Conclusiones /recomendaciones finales										X		
Informe final											X	
Presentación eventos académicos												X

RESULTADOS

De una muestra de 90 pacientes los cuales fueron seleccionados de un periodo de enero a diciembre del 2010 al 2022, la media de la edad en años de niños atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua fue de 2.16 años, la mediana de 2.0 y la moda de 1 año con una desviación estándar de 1.13. La distribución por sexos fue predominante del sexo masculino con un total de 58 pacientes con un 64.4% y 32 pacientes con un 35.5% para el sexo femenino. **Figura 1 y 2.**

Figura 1. Distribución de edad en años de Niños atendidos por Infecciones de Repetición HIECH 2010-2022

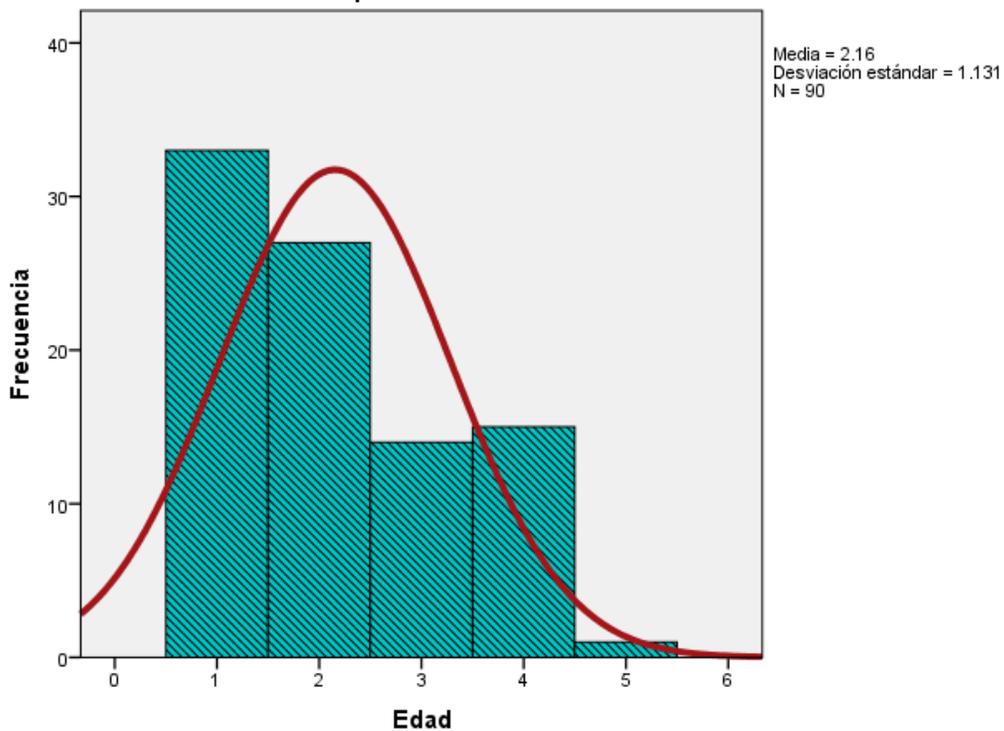
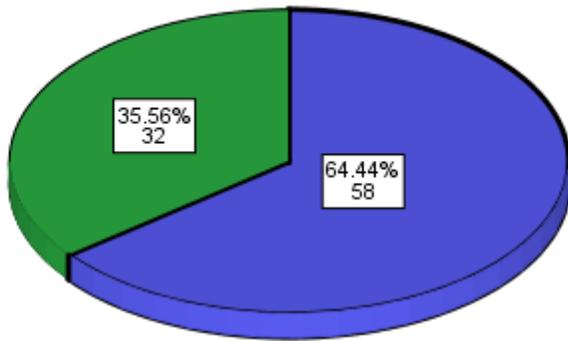


Figura 2. Distribución por Sexo de Niños con Infecciones de Repetición de niños atendidos en HIECH 2010 al 2022

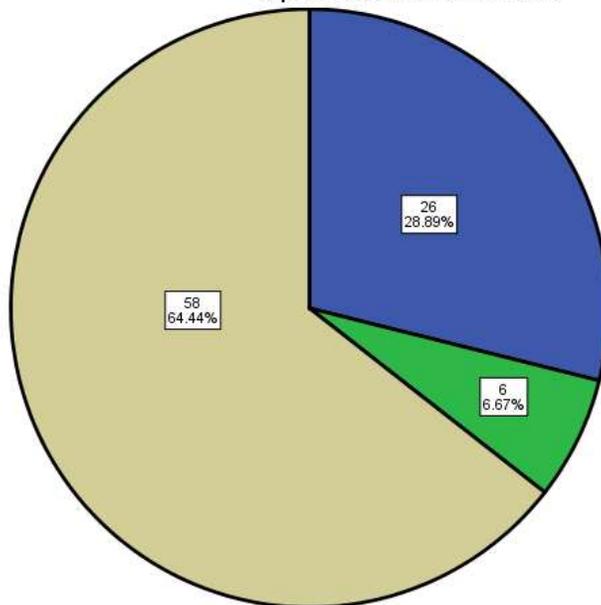
■ Masculino
■ Femenino



La distribución por grupo étnico fue de pacientes un 58% de pacientes mestizos (26), raramuris un 26% (58) y un 6.67% (6) para los pacientes menonitas como se explica en la **Figura 3**.

Figura 3. Distribución por Grupo Étnico de niños atendidos con infecciones de repetición HIECH 2010 a 2022

■ Raramuri
■ Menonitas
■ Mestizo



Se realizó análisis estadístico bivariado, estratificando por grupos comparando 45 pacientes con error innato de la inmunidad vs un grupo de 45 pacientes sin presencia de error innato de la inmunidad, identificando lo siguiente: existe un riesgo relativo (RR) 1.7 veces mayor en el sexo masculino comparado con el femenino de padecer un error innato de la inmunidad con un Intervalo de confianza (IC95%) de 0.75- 4.31, una p 0.18 (**figura 4**), un RR 3.2 veces mayor al ser de origen menonita (IC95% 0.36-29.96) y factor protector al ser de origen Raramuris de 0.8 (IC95% 0.36-29.96) al compararse con los mestizos con una p de 0.001 (**figura 5**) . A su vez existe un riesgo 1.6 veces mayor (IC95% 0.46-5.93) en pacientes entre 1 a 5 años y 2.8 veces más (IC95% 0.61-13.33) en pacientes de 5 a 10 años de edad de presentar algún tipo de inmunodeficiencia primaria con una p de 0.13. (**Figura 6**)

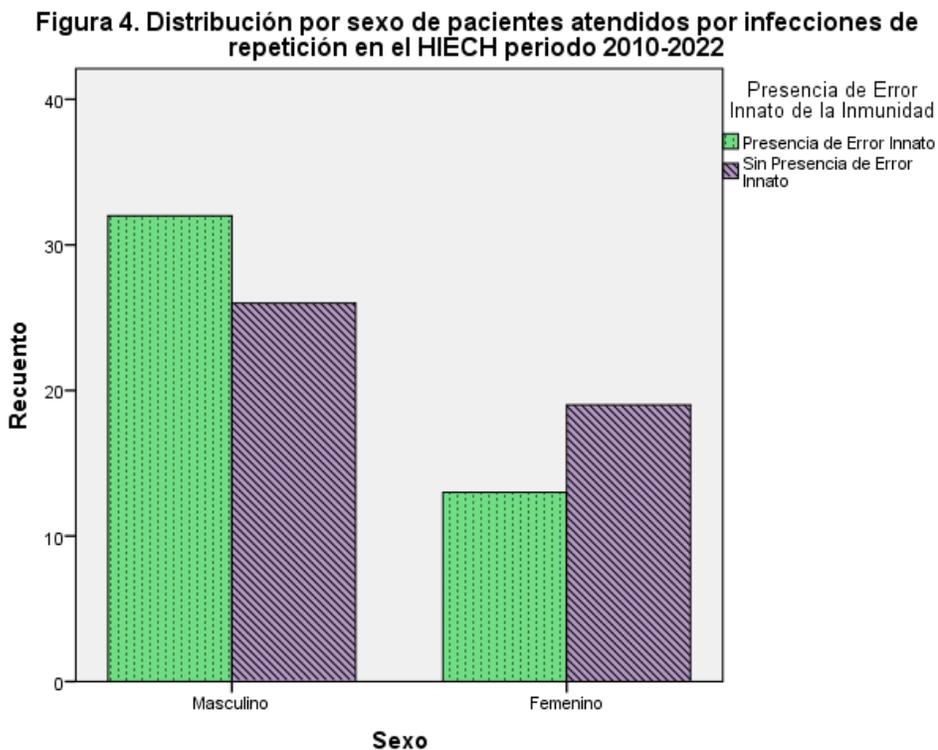


Figura 5. Distribución por Raza de pacientes con infecciones por repetición atendidos en el HIECH. Periodo 2010-2022

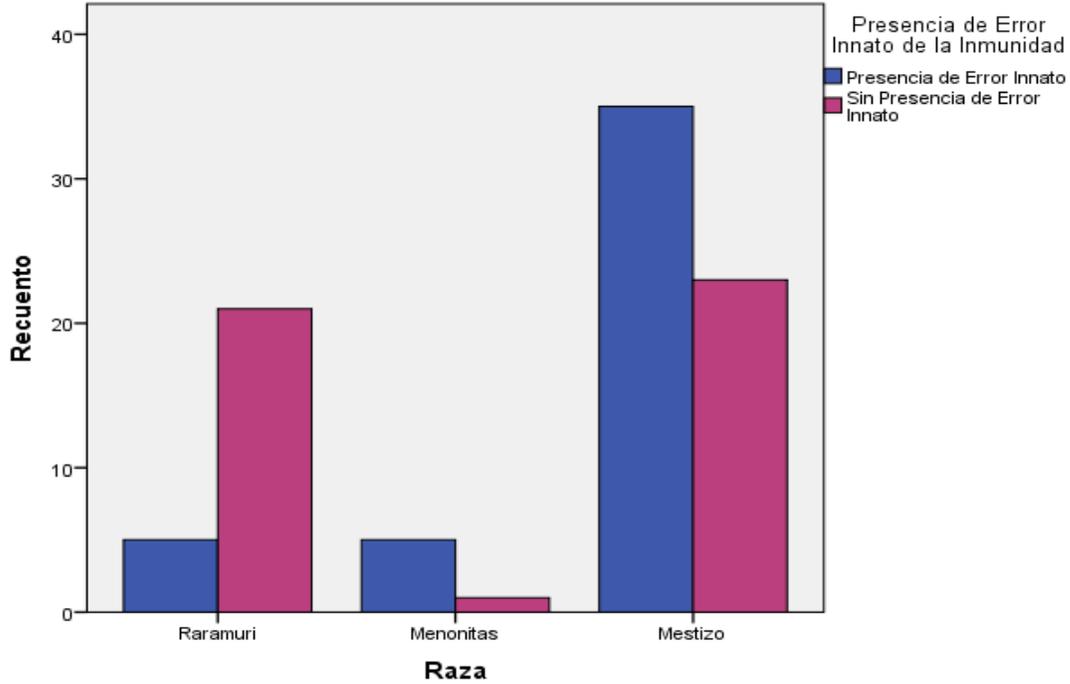
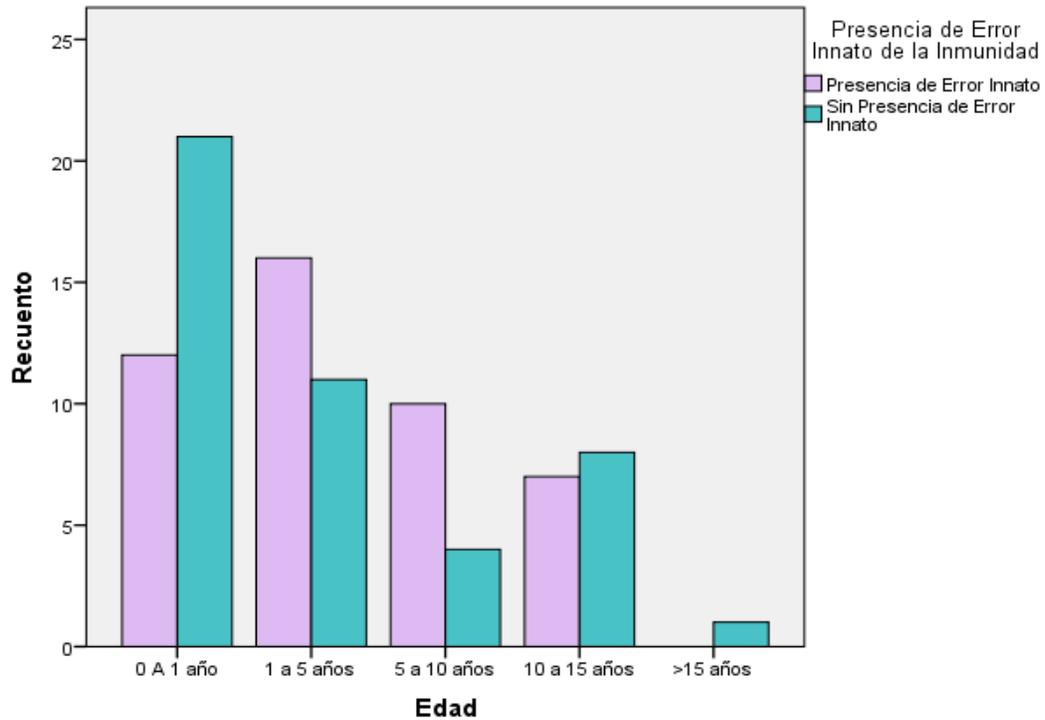


Figura 6. Distribución por edad de pacientes con infecciones por repetición atendidos en el HIECH. Periodo 2010-2022



La presencia del primer evento infeccioso en nuestra población es 2 veces mayor en pacientes de 6 a 12 meses (IC_{95%} 0.74-6.16) y 1.6 veces (IC_{95%} 0.34-8.06) a los 12 a 24 meses al compararlo con la población de 0 a 6 meses de edad con una p de 0.35.

De un total de 45 pacientes con error innato de la inmunidad 5 pacientes presentaron una inmunodeficiencia combinada, 5 pacientes combinada asociada a síndromes, 2 con Disregulación inmune, 15 con defecto de los fagocitos y 18 con deficiencia de anticuerpos.

La manifestación clínica inicial en más predominante fue la presencia de infección en los dos grupos comparados, con un RR de 3.6 veces con (IC_{95%} 0.36-36.16) más de presentar autoinmunidad y RR 4.8 veces mayor de presentar alergias (IC_{95%} 0.51-44-94), un RR de 1.2 para malignidad (IC_{95%} 0.07-19.89) y factor protector de 0.8 (IC_{95%} 0.07-19.89) para autoinflamación comparados con los pacientes que presentaron infección con una p de 0.06. El patógeno predominante en ambos grupos con 52.6% para pacientes con error innato de la inmunidad y un 47.4% para el grupo sin presencia de error innato de la inmunidad fue bacteriano con predominio de Pseudomonas, Klebsiella y Micobacterias de con un RR de 3.9 (IC_{95%} 0.39-40.0) y 1.8 (IC_{95%} 0.12-26.19) para infecciones virales en comparación con los agentes fúngicos con una p de 0.75. **Figura 7.**

El RR de sobrevivida en para pacientes con error innato de la inmunidad vs pacientes sin error innato de la inmunidad es de RR 1.28 con IC_{95%} 0.32-5.1 (**Figura 8**), a los pacientes de 0 a 1 año tienen RR de 5 con un IC_{95%} 0.15-166.5 más comparándolos con pacientes de 10 a 15 años, no se encontró asociación entre los pacientes de 1 a 10 años con una p de 0.90. Hay una asociación protectora de sobrevivida de 0.98 (IC_{95%}

0.85-1.14) y 1.1 (IC_{95%} 0.29-4.11) de defunción comparando niños y niñas de ambos grupos con p de 0.83 como se muestra en **la tabla 1**.

Figura 7. Distribución de Patógenos aislados en pacientes con Infecciones de repetición atendidos en el HIECH. Periodo 2010-2022

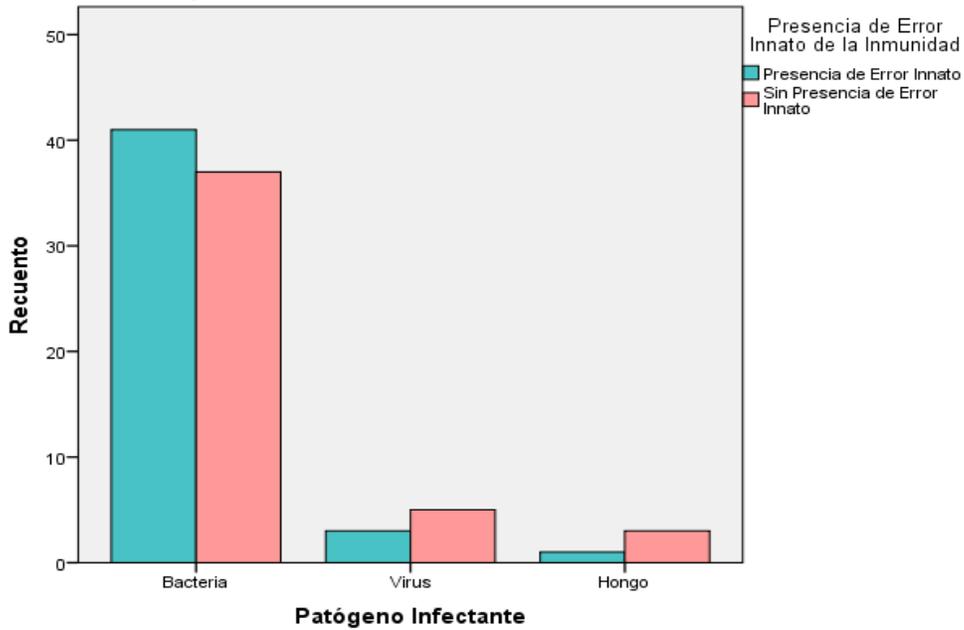


Figura 8. Desenlace de pacientes con Infecciones de repetición atendidos en el HIECH. Periodo 2010-2022

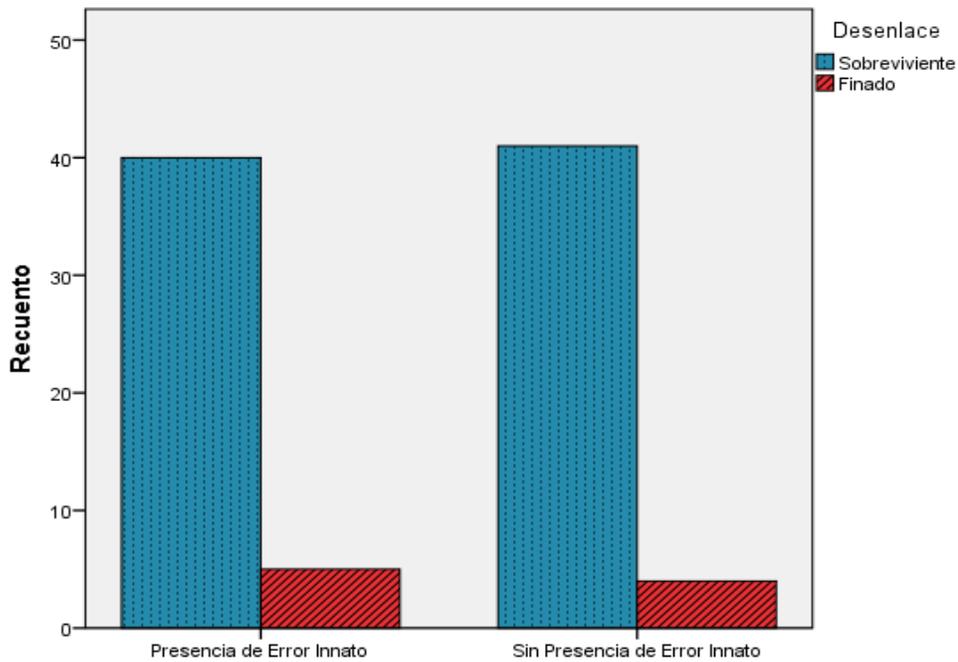


Tabla 1. Análisis bivariado para Factores de riesgo de Errores Innatos de la Inmunidad en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua. Periodo Enero 2020- Diciembre 2022

Variables	Error Innato de la Inmunidad		OR	IC 95%	p*
	n° (%)				
	Caso	No caso			
Sexo:					
Masculino	32 (55.2)	26 (44.8)	1.79	0.75-4.31	0.18
Femenino	13 (40.65)	19 (59.4)	Ref	-	
Raza:					
Raramuri	5(19.2)	21(80.8)	0.15	0.05-0.47	0.001
Menonita	5 (83.3)	1 (16.7)	3.28	0.36-29.96	
Mestizo	35 (60.3)	23(39.7)	Ref	-	
Edad:					
0-1 año	12 (34.4)	21(63.6)	0.65	0.18-2.25	0.13
1-5 años	16 (59.3)	11(40.7)	1.66	0.46-5.93	
5-10 años	10 (71.4)	4(28.6)	2.8	0.61-13.33	
10-15 años	7 (46.7)	8 (53.3)	Ref	-	
>15 años	0 (0)	1 (100)	1.14	0.05-21.87	
Edad de Primer Evento					
Infeccioso:					
0-6 meses	28(44.4)	35(55.6)	Ref	-	0.35
6-12 meses	12 (63.2)	7 (36.8)	2.14	0.74-6.16	
12-24 meses	4 (57.1)	3(42.9)	1.66	0.34-8.06	
Mayor a 48 meses	1 (100)	0 (0)	0.25	0.01-4.5	
Tipo de Error Innato de la Inmunidad:*					
Combinadas	5 (100)	-	-	-	-
Combinadas asociadas a síndromes	5 (100)	-	-	-	-
Anticuerpos	18 (100)	-	-	-	-

Disregulación Inmune	2 (100) -	-		
Defecto de Fagocitos	15 (100) -			
Manifestación Clínica Inicial:				
Infección	35 (45.5) 42 (54.5)	Ref	-	0.06
Autoinmunidad	3 (100) 0 (0)	3.6	0.35-36.16	
Autoinflamación	2(40) 3(60)	0.8	0.12-5.06	
Alergia	4 (100) 0(0)	4.8	0.51-44.94	
Malignidad	1 (100) 0(0)	1.2	0.07-19.89	
Patógeno Infeccioso:				
Bacterias	41 (52.6) 37 (47.4)	3.96	0.39-40.00	0.42
Virus	3 (37.5) 5(62.5)	1.8	0.12- 26.19	
Hongos	1 (25) 3 (75)	Ref	-	
Desenlace:				
Sobreviviente	40 (49.4) 41 (50.6)	Ref	0.32-5.1	0.72
Finado	5 (55.6) 4 (44.4)	1.28	-	
Edad de Defunción por Infección:				
0-1 año	5 (83.3) 1 (16.7)	5.0	0.15-166.5	0.90
1-5 años	1(100) 0 (0)	1.0	0.19-50.40	
5-10 años	1(100) 0 (0)	1.0	0.19-50.40	
10- 15 años	1(100) 0 (0)	Ref	-	
Sobreviviente por Sexo:				
Masculino	52 (89.7)	0.98	0.85-1.14	0.83
Femenino	29 (90.6)	Ref	-	
Finados por Sexo:				
Masculino	6 (10.3)	1.1	0.29-4.11	0.83
Femenino	3 (9.4)	Ref	-	

*no existe grupo de comparación al ser el único grupo con error innato de la inmunidad.

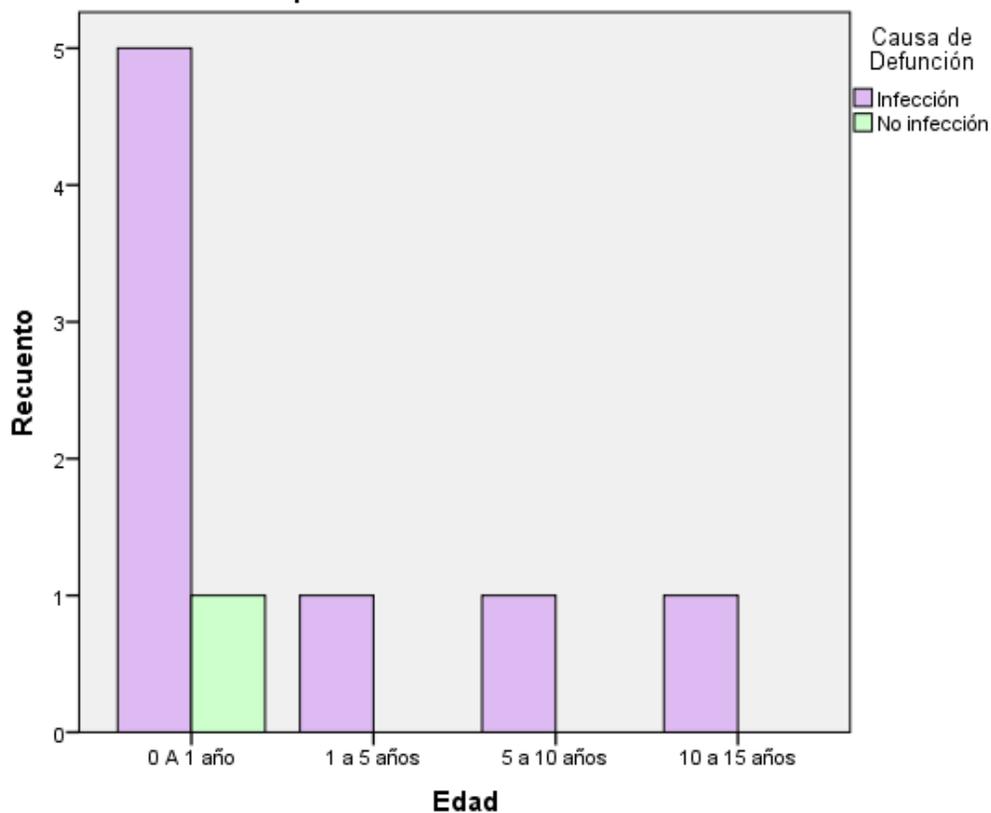
OR odds ratio

IC_{95%} intervalos de confianza 95%

p* significancia estadística de chi cuadrada para proporciones

Al comparar la causa de defunción entre los pacientes que presentaron infección y sin infección no se encontró asociación entre las variables (IC_{95%} 0.04-22.17) con una p de 0; la edad de defunción de 0 a 1 año presentaron un RR de 5 (IC_{95%} 0.04-22.17) fallecer comparados con los pacientes de 10 a 15 años, no hubo relevancia significativa en los pacientes de 1 a 10 años de edad con una p de 0.96. En cuanto al sexo los hombres presentaron un RR 1.5 (IC_{95%} 0.67-3.33) veces más riesgo de fallecer por infecciones que las mujeres con una p de 0.13. **Figura 9.**

Figura 9. Causa de Defunción por edad de niños atendidos por infecciones de repetición en el HIECH. Periodo 2010-2022



Por otra parte los pacientes masculinos con error innato de la inmunidad tipo Disregulación inmune y combinada asociada a síndromes presentan un RR 0.3 (IC_{95%} 0.009-11.9) de fallecer por infecciones al compararlo con los pacientes masculinos que

presentan defectos de fagocitos con una p 0.08. Así mismo no se encontró relevancia significativa con un RR de 1 (IC_{95%} 0.019-50.4) al comparar las niñas con errores innatos de la inmunidad con una p 0.08.

En cuanto a la raza, los pacientes raramuris con error innato de la inmunidad cuentan con factor protector de fallecer por infecciones con RR de 0.5 (IC_{95%} 0.12-1.99) al ser comparados con pacientes sin presencia del inmunodeficiencia. Los pacientes menonitas con diagnóstico de error innato de la inmunidad presentan un RR de 0.8 (IC_{95%} 0.51-1.24) de fallecer por infecciones al ser comparados entre pacientes de la misma raza que no presentan dicho diagnóstico; los pacientes mestizos presentan a su vez un RR de 0.75 de (IC_{95%} 0.06-8.78) fallecer por infecciones. **Tabla 2**

Tabla 2: de análisis bivariado para Factores de Defunción en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua. Periodo Enero 2020- Diciembre 2022

Variables	Causa de Defunción		OR	IC 95%	p*
	n° (%)				
	Infección	No infección			
Defunción:					
Con Error Innato de la Inmunidad	4 (80)	1 (20)	Ref	0.04-22.17	0
Sin Error Innato de la Inmunidad	4 (100%)	0 (0%)	1	-	
Edad:					
0-1 año	5(83.3)	1(16.7)	5	0.15-166.5	0.95
1-5 años	1(100)	0(0)	1	0.01-50.4	
5-10 años	1(100)	0(0)	1	0.01-50.4	
10- 15 años	1(100)	0(0)	Ref	-	
Sexo:					
Masculino	6 (100)	(0)	1.50	0.67-3.33	0.13
Femenino	2 (66.7)	1(33.3)	Ref	-	

Defunción según tipo de error				
Masculino				
Combinada asociada a síndrome	0 (0) 0 (0)	0.33	0.009-11.9	0.08
Disregulación inmune	1(100) 0 (0)	0.33	0.009-11.9	
Defecto de fagocitos	3 (100) 0(0)	Ref	-	
Femenino				
Combinada asociada a síndrome	0 (0) 1(100)	1	0.019-50.4	
Disregulación inmune	0(100) 0 (0)	1	0.019-50.0	
Defecto de fagocitos	1(100) 0(0)	Ref	-	
Defunción según tipo de error				
Combinada asociada a síndrome	0 (0) 1(100)	0.33	0.00-11.9	0.11
Disregulación inmune	1(100) 0 (0)	0.33	0.00-11.9	
Defecto de fagocitos	3 (100) 0(0)	Ref	-	
Raza				
Raramuris				
Con error Innato	1 (50) 1 (50)	0.50	0.12-1.99	0.34
Sin error Innato	3 (0) 0(0)	Ref	-	
Menonita				
Con error Innato	1 (100) 0(0)	0.80	0.51-1.24	0.62
Sin error Innato	0 (0) 0 (0)	Ref	-	
Mestizo				
Con error Innato	2(100) 0 (0)	0.75	0.06-8.78	0.81
Sin error Innato	1(100) 0(0)	Ref	-	

OR odds ratio

IC_{95%} intervalos de confianza 95%

p* significancia estadística de chi cuadrada para proporciones

La sobrevivida por edad fue de 0 a 1 año de 0.32 (P_{95%} 0.03-2.93), 1 a 5 años un RR de 1.9 (P_{95%} 0.10-32), 5 a 10 años RR de 0.92 (P_{95%} 0.05-16.42), y mayores de 15 años RR de 0.07 (P_{95%} 0.02-2.21), tomando como referencia el grupo de 10 a 15 años con una p 0.39 (**Figura 10**). Los pacientes con error innato de la inmunidad combinada

tienen un RR 5 ($P_{95\%}$ 0.15-166.5), los pacientes con errores combinados asociados a síndromes con un RR de 4 ($P_{95\%}$ 0.15-166.5), de anticuerpos con un RR 18 ($P_{95\%}$ 0.58-553.6) y defecto de fagocitos un RR de 4 ($P_{95\%}$ 0.19-84.20), al compararlos con los pacientes que presentaran Disregulación inmune. Los raramuris con error innato de la inmunidad tienen un RR de 0.25 ($P_{95\%}$ 0.02-2.18) con p 0.19, al compararse entre pacientes de la misma raza sin error innato de la inmunidad, los menonitas presentan un RR de 0.8 ($P_{95\%}$ 0.51-1.24) con 0.62, mientras que los mestizos con RR de 0.75 ($P_{95\%}$ 0.06-8.78) con una p de 0.81. **Tabla 3.**

Figura 10. Desenlace final de pacientes con Infecciones de repetición atendidos en el HIECH. Periodo 2010-2022

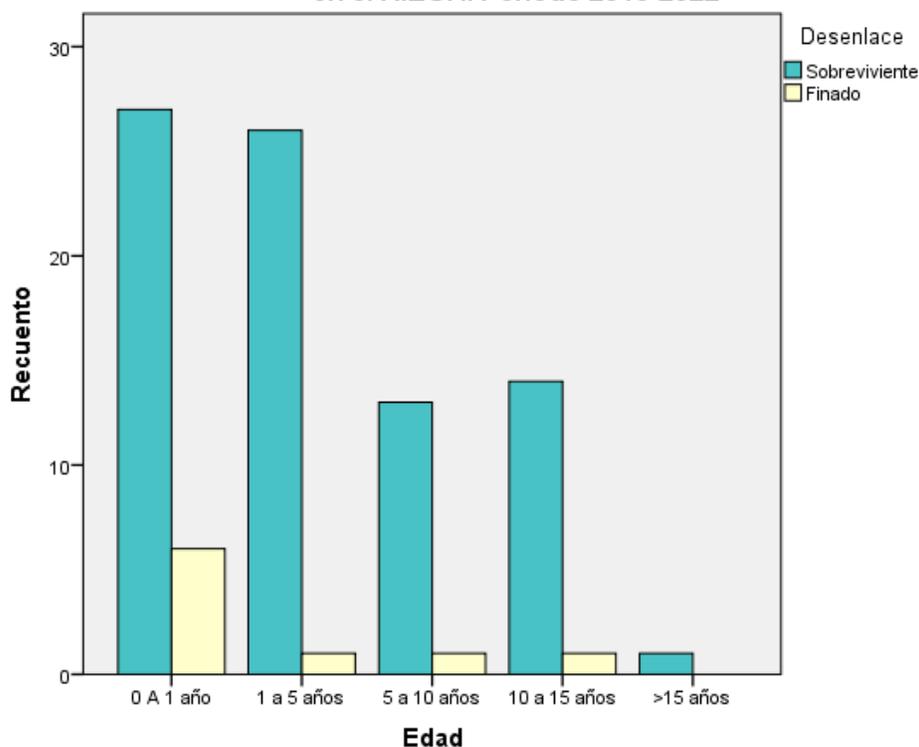


Tabla 3 de análisis bivariado para Desenlace de Los Errores Innatos de la Inmunidad en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua. Periodo Enero 2020- Diciembre 2022

Variables	Desenlace		OR	IC 95%	p*
	n° (%)				
	Sobreviviente	Finado			
Edad					
0-1año	27 (81.8)	6 (18.2)	0.32	0.03-2.93	0.39
1-5 años	26 (96.3)	1 (3.7)	1.87	0.10-32	
5-10 años	13 (92.9)	1 (7.1)	0.92	0.05-16.42	
10- 15 años	14 (93.3)	1 (6.7)	Ref	-	
>15 años	1 (100)	0 (0)	0.07	0.00-2.21	
Tipo de Error:					
Combinadas	5 (100)	0(0)	5	0.15-166.5	0.11
Combinada asociada a síndrome	4 (80)	1(20)	4	0.11- 136. 96	
Anticuerpos				0.58-553.6	
Disregulación inmune	18 (100)	0 (0)	18	-	
Defecto de fagocitos	1 (50)	1 (50)	Ref	0.19-84.20	
	12 (80)	3(20)	4		
Raza					
Raramuris					
Con error Innato	3 (60)	2(40)	0.25	0.02-2.18	0.19
Sin error Innato	18 (85.7)	3(14.3)	Ref	-	
Menonita					
Con error Innato	4 (80)	1 (20)	0.80	0.51-1.24	0.62
Sin error Innato	1 (100)	0 (0)	Ref	-	
Mestizo					
Con error Innato	33(94.3)	2 (5.7)	0.75	0.06-8.78	0.81
Sin error Innato	22 (95.7)	1(4.3)	Ref	-	

OR odds ratio

IC_{95%} intervalos de confianza 95%

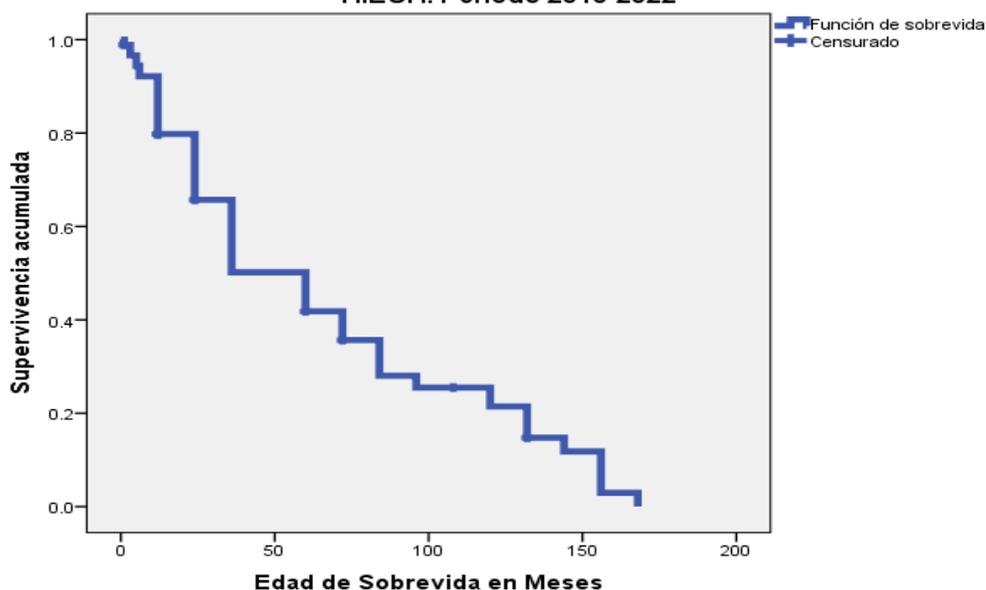
p* significancia estadística de chi cuadrada para proporciones

Se realizó una tabla de Kaplan-Meier en la población estudiada de 90 pacientes atendidos presentan una supervivencia de 98% al mes de edad, 96% a los 3 meses de edad, 92% a los 6 meses, 79% a los 12 meses, 65% a los 24 meses, 50% a los 36 meses, 41% a os 60 meses, 35% a los 72 meses, 28% a los 84 meses, 25% a los 96 meses, 120 meses 21% , a los 132 meses 14% y a los 144 meses 11%. Con una media de 65.7 meses (5.4 años) y mediana de 60 meses (5.1 años). **Tabla 4, Figura 11.**

Tabla 4. Media y Mediana de supervivencia en pacientes con infecciones de repetición en el HIECH periodo 2010-2022

Media				Mediana		
Estimación	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Intervalo de confianza de 95 %		
	Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior	
65.77	54.60	76.94	60.00	44.19	75.80	

Figura 11. Sobrevida en pacientes atendidos por infecciones de repetición en el HIECH. Periodo 2010-2022

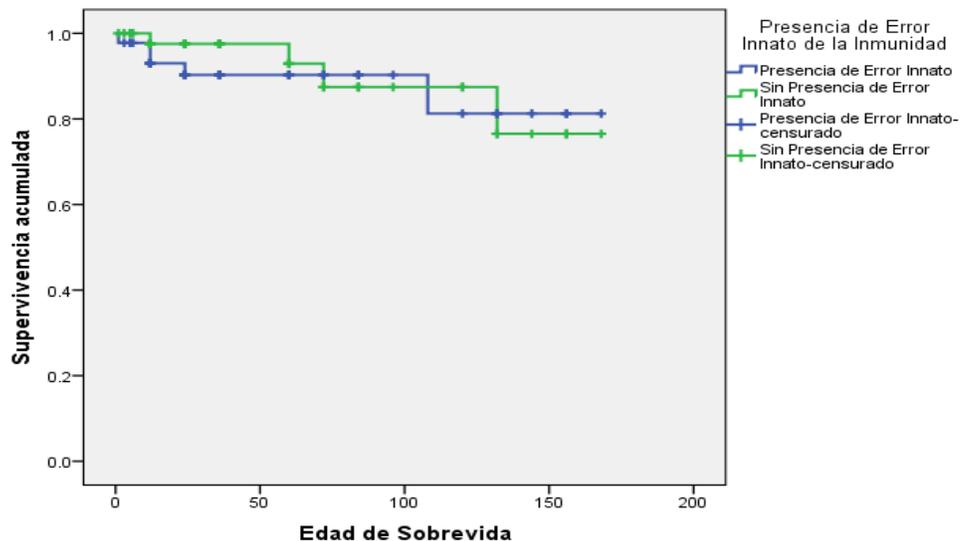


Al realizar estudio de supervivencia comparando los grupos con error innato de la inmunidad tienen una 97% al mes de edad, 93% a los 12 meses, 90% a los 24 meses 81% a los 108 meses a comparándolos con el grupo sin error innato de la inmunidad el cual a los 12 meses de 97%, 92% a los 24 meses, 87% a los 72 meses y 76% a los 132 meses. Con una media de 147.49 meses (12.3 años) para los pacientes con error innato de la inmunidad y 149.99 meses (12.4 años) para los pacientes sin error innato de la inmunidad. **Tabla 5 y Figura 12.**

Tabla 5. Media de supervivencia en pacientes con infecciones de repetición con error innato y sin error innato de la inmunidad en el HIECH periodo 2010-2022

Presencia de Error Innato de la Inmunidad	Media			
	Estimación		Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Presencia de Error Innato	147.493		130.619	164.367
Sin Presencia de Error Innato	149.995		133.775	166.216
Global	148.913		137.274	160.551

Figura 12. Sobrevida acumulada en pacientes con infecciones de repetición en niños con Error Innato de la Inmunidad y Sin Error Innato de la Inmunidad del HIECH. Periodo 2010-2022



DISCUSIÓN

Los errores innatos de la inmunidad son un grupo variado de enfermedades que afectan a la población pediátrica que requiere un diagnóstico oportuno y multidisciplinario. La evaluación prenatal y consejería genética, así como, manejo post natal es de suma importancia para disminuir las complicaciones asociadas y la mortalidad de los pacientes portadores de estas enfermedades.

En el presente estudio se pudo evidenciar que la presencia de infecciones de repetición como otitis media aguda, sinusitis, neumonía grave y meningitis por mencionar algunas, continua siendo el sello y característica principal de las inmunodeficiencias primarias¹⁹; sin embargo, se encontró una asociación entre la autoinmunidad y alergias como primer síntoma desencadenante lo cual llevo al diagnóstico de error innato de la inmunidad. Los agentes bacterianos continúan siendo los patógenos infectantes más sobresalientes como *Pseudomonas*, *Klebsiella spp.* y *Micobacterias spp.*, seguidos de los virus (VEB) y fúngicos como *Cándida spp.*

Al analizar factores sociodemográficos hay un aumento de 3 veces más riesgo de presentar inmunodeficiencia primaria en la población menonita a consecuencia de la endogamia prevalente en dicha población; por otra parte en la población Raramuri al contar con poco acceso a servicios de salud se diagnostican menos frecuente; no obstante los errores innatos de la inmunidad más severos se encontraron en la población Menonita y Raramuri.

La edad de inicio de la sintomatología permite orientar hacia un defecto u otro del sistema inmune, debido a que, las infecciones graves durante los primeros meses de vida orientan a una inmunodeficiencia primaria combinada, la presencia de dismorfias

corporales y cardiopatías complejas se asocia a algún síndrome por ejemplo el Síndrome de DiGeorge. La edad más prevalente fue en pacientes de 1 a 5 años lo cual concuerda con la evolución natural de la enfermedad debido a que los eventos infecciosos se presentan a edades cortas entre los 6 meses al año debido a que dejan de estar presentes las inmunoglobulinas maternas. ¹¹

En nuestra entidad el defecto de la inmunidad más prevalente fue la deficiencia de anticuerpos representado por la Hipogammaglobulinemia, lo cual concuerda con la literatura hasta el momento descrita al ser también el error innato de la inmunidad más frecuente reportado ¹¹, seguido de los pacientes con defectos de los fagocitos como la deficiencia de adhesión leucocitaria, agranulocitosis congénita y la deficiencia de anticuerpos anti polisacáridos de neumococo.

Las principales limitantes encontradas al realizar este estudio fue la falta de seguimiento por parte de los pacientes así como la ausencia de estudios confirmatorios para errores innatos de la inmunidad en pacientes con alta sospecha de la enfermedad.

El tratamiento oportuno llevo a este grupo de pacientes a tener una sobrevida de media de 12 años, sin embargo los pacientes que tuvieron un desenlace no favorecedor fallecieron por infecciones severas que ameritaron estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y antibióticos de amplio espectro, por lo anterior es de suma importancia para tomar medidas a futuro, evitar complicaciones, disminuir hospitalizaciones, canalizar a atención especializada y mejorar la calidad de vida de los pacientes con este diagnóstico.

CONCLUSIONES

Los errores innatos de la inmunidad son un grupo de enfermedades causadas por la alteración cantidad o función de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunológica. Las manifestaciones iniciales que despiertan la sospecha diagnóstica son las infecciones de repetición como otitis media aguda, sinusitis, neumonía, meningitis entre otras; no obstante, como se pudo observar en el presente estudio, se encontró asociación predominantemente a alergias y la autoinmunidad.

El sexo afectado con mayor frecuencia en nuestra población es el masculino; las infecciones bacterianas, continúan siendo las que prevalecen en estos pacientes. Los pacientes Menonitas y Raramuris presentan los Errores Innato de la Inmunidad severos como combinada severa y agranulocitosis congénita, aunque los más diagnosticados son los pacientes de raza mestiza. El error innato de la inmunidad predominante son los de anticuerpos y la edad más frecuente de presentación es de 1 a 5 años de edad.

El diagnóstico debe iniciarse ante la presencia de infecciones de repetición, pacientes con dismorfias y algún tipo de malignidad, el medico de primer contacto debe derivar a estos pacientes a un centro de atención especializada ante la sospecha diagnóstica, se debe solicitar panel de inmunoglobulinas de preferencia antes de iniciar tratamiento sustitutivo y subpoblaciones linfocitarias, así como biometría hemática completa.

Aun continua siendo un reto el diagnóstico de este grupo de enfermedades debido a que en nuestro país existe retraso en el diagnóstico y la escasez de recursos para realizar los estudios confirmatorios, por lo cual aumenta la cifra de pacientes hospitalizados y defunciones por complicaciones asociadas.

El mayor número de pacientes que fallecieron con error innato de la inmunidad fueron niños entre los 0 a 6 meses a consecuencia de infecciones severas con requerimiento de antibióticos de amplio espectro, ventilación mecánica y aminas vasoactivas. La edad de supervivencia máxima fue de 12 años lo cual recalca la necesidad de realizar un diagnóstico temprano para ofrecer tratamiento oportuno sustitutivo o bien trasplante de medula ósea; la tasa de curación de 3 de nuestros pacientes fue del 100% con trasplante de medula ósea, la cual se llevó a cabo debido a un diagnóstico temprano y derivación a centros Hospitalarios de concentración a nivel nacional e Internacional ; en el caso de pacientes con antecedente familiar es de suma importancia brindar consejería genética y manejo prenatal.

RECOMENDACIONES

Mayor difusión de síntomas clásicos para sospechar errores innatos de la inmunidad para médicos de primer contacto por medio de carteles, folletos informativos y creación de cursos de capacitación.

La creación de un algoritmo de detección para consulta externa y hospitalización para poder derivar a atención especializada en caso de contar con alta sospecha diagnóstica.

Contar con los recursos necesarios para poder realizar un tamizaje en población de alto riesgo como los pacientes de raza Menonita y Raramuris

Contar con recursos para poder establecer un diagnóstico genético tales como el Exoma Genético Ampliado y deleciones de cromosomas específicas.

También es de suma importancia contar con los recursos materiales y económicos para proporcionar tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina intravenosa y subcutánea a pacientes que así lo requieran.

La creación de una clínica de Inmunodeficiencias Primarias en el hospital y con un personal capacitado multidisciplinario de atención integral que incluya inmunología, genética, endocrinología, cardiología, nutrición, psicología, trabajo social por mencionar algunas.

Crear una base de datos estatal para pacientes con Error Innato de la inmunidad y poder compararla con bases de datos nacionales e internacionales

La creación de un grupo de apoyo para familias de pacientes con errores innatos de la inmunidad que incluya soporte emocional y tanatológico.

Fortalecer los vínculos entre las instituciones de salud estatales (IMSS, ISSSTE, SS) para transferencia de pacientes.

Contar con las facilidades para derivar a centros de concentración nacionales a pacientes que requieran trasplante de médula ósea, beneficiando no solo a esos pacientes, sino también a pacientes con enfermedades oncológicas.

ANEXOS

RECOPIACIÓN DE DATOS

NOMBRE: _____ EDAD: _____

SEXO: _____ RAZA: _____

DIAGNOSTICO DE BASE: _____

TRATAMIENTO: _____

PRESENTA INFECCIONES DE REPETICIÓN: SI NO

TIPO DE INFECCION: _____

EDAD DEL PRIMER EVENTO INFECCIOSO: _____

SINTOMATOLOGIA INICIAL _____

VIVO FINADO CAUSA DE DEFUNCIÓN: INFECCIÓN NO INFECCIÓN

EDAD DE DEFUNCIÓN: _____

ESTUDIOS DE LABORATORIO:

PANEL DE IG: SI NO _____

SUBPOBLACIONES CELULRES: SI NO _____

CULTIVOS: HEMOCULTIVO UROCULTIVO SECRECIONES OTRO

AISLAMIENTOS: _____

ESTUDIOS DE IMAGEN:

OTRO TIPO DE ESTUDIO: _____

OBSERVACIONES: _____

Anexo1. Formato de recopilación de datos



SECRETARÍA
DE SALUD

Consentimiento Informado



Yo _____
declaro que he sido informado e invitado a que mi hijo
(a) _____

_____ participe en una investigación denominada “**FRECUENCIA DE INFECCIONES Y SU ASOCIACION A ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD EN EL HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE CHIHUAHUA**”, éste es un proyecto de investigación científica que cuenta con el respaldo y financiamiento del HIECH. Entiendo que este estudio busca conocer la frecuencia de infecciones de repetición en niños y sé que mi participación se llevará a cabo en el HIECH y consistirá en recabar información clínica, estudios de imagen, así como muestreo de sangre o secreciones para su análisis. Me han explicado que la información registrada será confidencial, y que los nombres de los participantes serán asociados a un número de serie, esto significa que las respuestas no podrán ser conocidas por otras personas ni tampoco ser identificadas en la fase de publicación de resultados. Estoy en conocimiento que los datos no me serán entregados y que no habrá retribución por la participación en este estudio, sí que esta información podrá beneficiar de manera indirecta y por lo tanto tiene un beneficio para la sociedad dada la investigación que se está llevando a cabo. Asimismo, sé que puedo negar la participación o retirarme en cualquier etapa de la investigación, sin expresión de causa ni consecuencias negativas para mí. Sí. Acepto voluntariamente participar en este estudio y he recibido una copia del presente documento.

Firma del tutor: _____ Fecha: _____

Si tiene alguna pregunta durante cualquier etapa del estudio puede comunicarse con la Dra. Alba Nora Meléndez residente de pediatría del HIECH, así como la Dra. Luisa Berenise Gámez González al correo amelendez275@gmail.com o teléfono 6142891105

Anexo 2. Consentimiento informado

Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua
Jefatura de Enseñanza
Oficio: HIECH-ES-112-2023
Chihuahua, Chih., a 13 de Febrero del 2023

Asunto: Dictamen de Protocolo

Dra. Alba Nora Meléndez Ortiz,

Por medio de la presente se hace constar que el Protocolo: **Frecuencia de Infecciones y su Asociación a errores Innatos de la Inmunidad en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.**

Con Número de Registro interno CIRP027, ha sido **APROBADO** Por el comité de Investigación y Ética.

Le recordamos que para completar su trámite debe de presentar los resultados y conclusiones de dicha protocolo para obtener la carta de liberación del Protocolo de Investigación.

Sin más por el momento quedo de usted.

Atentamente


Dr. Héctor José Villanueva Clift
Coordinador del Comité de Investigación y Ética



SECRETARÍA
DE SALUD



2023 "Año del Centauro del Norte, General Francisco Villa" y "Año del Rotarismo en Estado de Chihuahua",
Prolongación Av. Carlos Pacheco S/N Zona Industrial Robinson Chihuahua, Chih.
Teléfono (614) 429-3300. Ext. 22915 mirna.lucero@chihuahua.gob.mx



Given Content

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
 FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
 SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE CHIHUAHUA
 FRECUENCIA DE INFECCIONES Y SU ASOCIACIÓN A ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD EN EL
 HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DEL ESTADO DE CHIHUAHUA
 TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
 PEDIATRA
 ELABORA:
 Dra. Alba Nora Meléndez Ortiz
 Médico Residente de Tercer Año
 Especialidad de Pediatría Médica
 DIRECTOR DE TESIS
 Dra. Luisa Berenise Gámez González
 Médico Adscrito Servicio Inmunología Hospital Infantil Especialidades de Chihuahua
 ASESORES:
 M en C. Dr. Martín Cisneros Castolo.
 Profesor Académico Asociado A
 Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
 Dr. Víctor Manuel Carrillo Rodríguez
 Profesor titular de Pediatría del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.
 FRECUENCIA DE INFECCIONES Y SU ASOCIACIÓN A ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD EN EL
 HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DEL ESTADO DE CHIHUAHUA
 Dr. Said Alejandro de la Cruz Rey
 Secretaria de investigación y postgrado
 Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas. UACH.
 M en C. Dr. Martín Cisneros Castolo.
 Profesor Académico Asociado A. Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas. UACH.
 Dr. Víctor Manuel Carrillo Rodríguez
 Profesor titular de Pediatría del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.
 Dr. Héctor José Villanueva Clift
 Jefe del departamento de enseñanza del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.
 Dra. Luisa Berenise Gámez González
 Director de Tesis
 INDICE

Anexo 4. Anti-plagio

BIBLIOGRAFÍA

1. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Gaspar HB, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck JM, Sullivan KE, Tang ML. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies; *J Clin Immunol*. 2015 Nov;35(8):727-38.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck J, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan KE. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24. Epub 2020 Jan 17.
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gasar H, Al-Herz W, Chatila T, Crow YJ, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck J, Tang MLK, Tangye SG, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan KE. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *nJ Clin Immunol*. 2018;38(1):129. Epub 2017 Dec 11.
4. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, Kapoor N, Hanson IC, Filipovich AH, Jyonouchi S, Sullivan KE, Small TN, Burroughs L, Skoda-Smith S, Haight AE, Grizzle A, Pulsipher MA, Chan KW, Fuleihan RL, Haddad E, Loechelt B, Aquino VM, Gillio A, Davis J, Knutsen A, Smith AR, Moore TB, Schroeder ML, Goldman FD, Connelly JA, Porteus MH, Xiang Q, Shearer WT, Fleisher TA, Kohn DB, Puck JM, Notarangelo LD, Cowan MJ, O'Reilly RJ.

- Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med*. 2014 Jul;371(5):434-46
5. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, Baker M, Ballow M, Bartoshesky LE, Bonilla FA, Brokopp C, Brooks E, Caggana M, Celestin J, Church JA, Comeau AM, Connelly JA, Cowan MJ, Cunningham-Rundles C, Dasu T, Dave N, De La Morena MT, Duffner U, Fong CT, Forbes L, Freedenberg D, Gelfand EW, Hale JE, Hanson IC, Hay BN, Hu D, Infante A, Johnson D, Kapoor N, Kay DM, Kohn DB, Lee R, Lehman H, Lin Z, Lorey F, Abdel-Mageed A, Manning A, McGhee S, Moore TB, Naides SJ, Notarangelo LD, Orange JS, Pai SY, Porteus M, Rodriguez R, Romberg N, Routes J, Ruehle M, Rubenstein A, Saavedra-Matiz CA, Scott G, Scott PM, Secord E, Seroogy C, Shearer WT, Siegel S, Silvers SK, Stiehm ER, Sugerman RW, Sullivan JL, Tanksley S, Tierce ML 4th, Verbsky J, Vogel B, Walker R, Walkovich K, Walter JE, Wasserman RL, Watson MS, Weinberg GA, Weiner LB, Wood H, Yates AB, Puck JM, Bonagura VR. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014;312(7):729.
 6. Kahr WH, Pluthero FG, Elkadri A, et al. Loss of the Arp2/3 complex component ARPC1B causes platelet abnormalities and predisposes to inflammatory disease. *Nat Commun* 2017; 8:14816
 7. Chaudhuri J, Alt FW. Class-switch recombination: interplay of transcription, DNA deamination and DNA repair. *Nat Rev Immunol* 2004; 4:541.
 8. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1:15071.

9. Jyonouchi S, McDonald-McGinn DM, Bale S, et al. CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness) syndrome and chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a comparison of immunologic and nonimmunologic phenotypic features. *Pediatrics* 2009; 123:e871.
10. Kathleen E Sullivan, MD, PhD Soma C Jyonouchi, MD. Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies): Classification, Aug 2022. Uptodate
11. Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM, Corcoran LM. The generation of antibody-secreting plasma cells. *Nat Rev Immunol* 2015; 15:160.
12. Wood P, Stanworth S, Burton J, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol* 2007; 149:410.
13. Chen XF, Wang WF, Zhang YD, et al. Clinical characteristics and genetic profiles of 174 patients with X-linked agammaglobulinemia: Report from Shanghai, China (2000-2015). *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e4544.
14. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:193.
15. Lehman HK. Autoimmunity and Immune Dysregulation in Primary Immune Deficiency Disorders. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15:53.
16. Leiding JW. Neutrophil Evolution and Their Diseases in Humans. *Front Immunol* 2017; 8:1009.

17. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10:135.
18. Blazina Š, Debeljak M, Košnik M, et al. Functional Complement Analysis Can Predict Genetic Testing Results and Long-Term Outcome in Patients With Complement Deficiencies. *Front Immunol* 2018; 9:500.
19. Manish J Butte, MD, PhD, Richard Stiehm, MD. Approach to the child with recurrent infections. Agosto 2022. Uptodate
20. Manish J Butte, MD, PhD. Laboratory evaluation of the immune system. Agosto 2022. Uptodate
21. Sullivan KE. Neutropenia as a sign of immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143:96.
22. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1186.
23. GeneDX: www.genedx.com (Accessed on August 19, 2019).
24. Kojima D, Wang X, Muramatsu H, et al. Application of extensively targeted next-generation sequencing for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:303.
25. Meyts I, Bosch B, Bolze A, et al. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:957.
26. Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, et al. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med* 2011; 13:255.

27. Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, et al. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood* 2013; 122:3749.
28. Papadopoulou-Alataki E, Hassan A, Davies EG. Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012; 30:249.
29. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1462.
30. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood* 2017; 130:2718.
31. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* 2014; 371:434.
32. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:S1.
33. Freeman AF, Holland SM. Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9:525.
34. Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144:584.
35. Segal BH, Barnhart LA, Anderson VL, et al. Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1684.

36. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003; 348:2416.
37. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:602.
38. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, et al. Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1152.
39. Kohn DB, Hershfield MS, Puck JM, et al. Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143:852.