



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS

CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS PULMONARES EN
PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS, EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. IGNACIO CEBALLOS MARTÍNEZ

TUTOR DE TESIS

DR. GABRIEL GUTIÉRREZ MORALES

DR. FRANCISCO CUEVAS SCHACHT

ASESOR METODOLÓGICO

DR. IGNACIO MORA MAGAÑA



CIUDAD DE MÉXICO, 2016

INDICE

ANTECEDENTES.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	6
JUSTIFICACIÓN.....	6
OBJETIVOS.....	7
MATERIAL Y MÉTODO.....	7
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	10
ASPECTOS ETICOS.....	10
BIBLIOGRAFIA.....	11

ANTECEDENTES

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de casi 200 enfermedades de origen genético en las que existe una alteración cuantitativa y/o funcional de los diferentes mecanismos implicados en la respuesta inmunológica. Ello origina predisposición aumentada a infecciones sobre todo, pero también a procesos autoinmunes, alergia y cáncer. Se conoce el defecto molecular en la mayoría de ellas, aunque se siguen describiendo nuevos genes cuyas mutaciones originan inmunodeficiencia primaria, y nuevos fenotipos clínicos. (1)

Constituyen una patología más frecuente de lo que hasta ahora se creía (prevalencia de hasta 1/12000). Aunque las inmunodeficiencias secundarias son mucho más frecuentes que las primarias en el adulto, en el niño el peso de las primarias es mucho más relevante. (1)

Siendo pues importante la prevalencia de las IDP, el desconocimiento de las mismas por los profesionales lleva frecuentemente a infradiagnóstico o a retraso diagnóstico, con morbimortalidad significativa e importante impacto social y económico, evitables en gran parte al disponer actualmente de tratamientos altamente eficaces e incluso curativos (medidas de soporte, antibióticos, tratamiento sustitutivo con gammaglobulina, trasplante de progenitores hematopoyéticos). Sin embargo, es relativamente fácil sospechar IDP, en base a un conjunto de síntomas y signos que permiten identificar patrones clínicos bastante bien definidos (1). La prevalencia reportada varía entre países y sus regiones, esto se explica por el escaso conocimiento de estas enfermedades y la falta de diagnóstico y registro epidemiológico (2)

La Organización Mundial de la Salud y el Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología, las dividen en ocho grupos de acuerdo con el fenotipo característico: 1) inmunodeficiencias combinadas de células T y B; 2) inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos; 3) otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidos; 4) enfermedades por disregulación inmunitaria; 5) defectos congénitos del número o función de los fagocitos,

o de ambos; 6) defectos de la inmunidad innata; 7) trastornos autoinflamatorios y 8) deficiencias del complemento. (2) Los objetivos de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias son mejorar el diagnóstico, la clasificación, el pronóstico y el tratamiento de los individuos con estos padecimientos. En 2009 se publicaron los resultados obtenidos durante los cuatro años previos; hasta ese momento, se habían registrado 7,430 pacientes de 70 centros en 30 países. El padecimiento más frecuente fue la inmunodeficiencia común variable (20.7% de los casos), seguida de la deficiencia de subclases de inmunoglobulina G (7.4%); ambas son deficiencias de anticuerpos. La base de datos de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias arroja una esperanza de vida de 1 a 9 años, según el tipo de inmunodeficiencia. La prevalencia en los países que conforman la Sociedad europea de Inmunodeficiencias varía considerablemente, Francia tiene la tasa más alta: 3.7: 100,000 habitantes. En el primer semestre de 2010 se reportaron más de 11,700 casos en 70 centros, en especial de deficiencias de anticuerpos (2).

En México no se cuenta con datos epidemiológicos globales que permitan evidenciar la magnitud de estas enfermedades. El primer reporte de nuestro país corresponde a los datos publicados en 1998 en el también primer reporte del Registro del Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias (LAGID) (2). En el segundo reporte de LAGID, publicado en 2007, participaron 12 países que tenían 3,321 pacientes con inmunodeficiencias primarias. Las más reportadas fueron las deficiencias de anticuerpos (53.2%), la DIgA es el fenotipo más común; los síndromes bien definidos correspondieron a 22.6%, la inmunodeficiencia combinada de células T y B a 9.5% y los trastornos de la fagocitosis a 8.6% (Cuadro 1). Todos los países que participaron en el primer reporte de LAGID en 1998 tuvieron un incremento en los casos de inmunodeficiencias primarias de 10 a 80%. En México, de 2000 a 2005 se reportó una tasa de natalidad de 22.3 por cada 1,000 habitantes, con un total de 2,368,260 nacimientos por año; en dicho periodo, únicamente se informaron 399 casos, lo que indica una incidencia muy baja debido al subdiagnóstico. Del primero al segundo registro de LAGID, México incrementó tres veces el número de pacientes (2).

Las inmunodeficiencias primarias deben diagnosticarse de manera temprana, ya que su tratamiento oportuno puede prevenir el desarrollo de infecciones graves o sus complicaciones, principalmente en el sistema respiratorio. El manejo de las inmunodeficiencias humorales con IgG intravenosa reduce significativamente la frecuencia y la gravedad de las infecciones; sin embargo, incluso con la IgG pueden manifestarse neumopatías como bronquiectasias, lesiones intersticiales, atelectasias, cicatrices y bulas en casi la mitad de los pacientes. Algunos autores reportan bronquiectasias y abscesos pulmonares en 26% de los casos (3). *Mojica Martinez et al*, reporta un estudio donde de 24 pacientes con diferentes tipos de inmunodeficiencia primaria, a dos tercios de ellos se les detectaron neumopatías mediante tomografía computada de tórax de alta resolución, siendo las bronquiectasias las más frecuentes (12 pacientes, 75%) (3).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que comprenden alteraciones en el desarrollo, función o ambos, del sistema inmunitario. Generalmente, se manifiestan como infecciones recurrentes que representan un reto diagnóstico; en la mayor parte de los casos.

En su mayoría se manifiestan en el primer año de vida, no obstante, pueden presentarse a cualquier edad, afectan individuos de los dos sexos, sin embargo, en los menores de cinco años se presenta más en los varones con una relación 5:1 con respecto a las mujeres, mientras que en los adultos la frecuencia es muy similar en los dos sexos.

Actualmente no contamos con un registro certero en la prevalencia de estos padecimientos en México, pues existe un subregistro, promovido por el diagnóstico y tratamiento inoportunos, ante la falta de la sospecha clínica por el médico de primer contacto entre otras muchas limitantes propias de los países en desarrollo y del propio contexto clínico en sí.

Las manifestaciones pulmonares forman parte crucial en la presentación clínica en estos pacientes; y parte fundamental del estudio complementario, radica en la interpretación de las imágenes radiológicas presentadas en las muy diversas formas de instauración fenotípica en las Inmunodeficiencias primarias. Las características radiológicas pulmonares pueden ser interpretadas de formas diversas, en ocasiones a conveniencia del interprete o bien de manera errónea.

En este grupo de padecimientos no contamos con literatura donde se describan los diversos patrones radiológicos presentados de manera general en los múltiples grupos con inmunodeficiencias primarias en nuestra población. Este es el propósito del estudio.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

1.- ¿Cuáles son las características y patrones radiológicos pulmonares observados en pacientes con Inmunodeficiencias primarias valorados por el servicio de Neumología del Instituto Nacional de Pediatría?

JUSTIFICACION

Las inmunodeficiencias primarias constituyen en nuestro medio un reto debido a su complejidad diagnóstica y tratamiento; no obstante, médicos generales de primer contacto, pediatras y especialistas, son responsables de la sospecha pronóstico y calidad de vida de estos pacientes, siendo así parte importante del manejo multidisciplinario la intervención del neumólogo pediatra, ya que le compete la realización de la valoración neumológica, tomando en cuenta los aspectos clínicos, endoscópicos y radiológicos, siendo estos últimos el propósito de este trabajo, ya que es necesario determinar las características radiológicas mostradas en esta población, pues no contamos con literatura médica quien la describa en nuestro medio, tomando en cuenta que las inmunodeficiencias primarias, aunque no contamos con estadística clara, existe un visible incremento progresivo en su prevalencia, siendo imperativo conocer

el comportamiento radiológico en esta población pediátrica. Los resultados de este trabajo beneficiarán al grupo médico quienes forman parte del diagnóstico y tratamiento en estos pacientes.

HIPOTESIS

1.- Los pacientes con inmunodeficiencias primarias presentan como patrón radiológico preponderante la ocupación alveolar.

OBJETIVO GENERAL

Conocer las características radiológicas, en pacientes con inmunodeficiencias primarias valorados por el servicio de Neumología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de Enero del 2014 hasta el 31 de Diciembre de 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir presencia de características radiológicas que sugieran presencia o no de afección pulmonar.
2. Identificar el inicio de los síntomas respiratorios presentados en los pacientes con Inmunodeficiencias primarias valorados por el servicio de Neumología en el periodo del 1º de Enero de 2014 al 31 de Diciembre del 2015.
3. Identificar el tipo de inmunodeficiencia en los pacientes valorados.
4. Identificar Comorbilidades (infecciosas y/o metabólicas).

MATERIAL Y METODO

DISEÑO

Se trata de un estudio Retrospectivo, observacional y descriptivo

POBLACIÓN

POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Inmunodeficiencia primaria

POBLACIÓN ELEGIBLE

Valorados por el servicio de Neumología, en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre el 1 de Enero del 2014 hasta el 31 de Diciembre de 2015.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El estudio es de tipo censo por lo que la muestra comprende todos los sujetos que cuentan con las características mencionadas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes pediátricos

Con diagnóstico confirmado de inmunodeficiencia primaria

Valorados por el servicio de neumología

Que cuenten con Radiografía de tórax o Tomografía Pulmonar al momento de la valoración.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No contar con valoración por el servicio de Neumología.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

Es un estudio Retrospectivo, observacional y descriptivo, donde se solicitarán a la oficina del servicio de Neumología del Instituto Nacional de Pediatría, el registro de todos los pacientes con Diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, valorados como interconsulta en el periodo del 1º de Enero de 2015 al 31 de

Diciembre de 2015. Se evaluarán variables clínicas obtenidas del expediente clínico, mismos que serán solicitados en archivo clínico, así mismo se evaluarán variables radiológicas por el investigador y el Tutor; observadas en la Radiografía de Tórax y/o Tomografía Axial computarizada Pulmonar, solicitadas en el periodo de la valoración en el sistema PACS, se realizara recopilación de los datos y se creará una base de datos con la información recopilada en una hoja de cálculo de Excel, para posteriormente realizar el análisis estadístico.

DESCRIPCION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	ESCALA
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta la fecha de interés	Cuantitativa Numérica Continua	-Meses
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos fenotípicamente y se caracteriza por una diversificación genética	Cualitativa Nominal Dicotómica	-Hombre -Mujer
Tipo de Inmunodeficiencia Primaria	Clasificación dentro de los diversos grupos de inmunodeficiencias primarias.	Cualitativa Nominal Politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inmunodeficiencia combinada de células T y B. 2. Déficit de anticuerpos 3. Síndromes bien definidos con inmunodeficiencia. 4. Defectos en número o función fagocítica. 5. Deficiencias del complemento. 6. Defectos de la inmunidad innata. 7. Enfermedades con disregulación. inmunitaria. 8. Trastornos Autoinflamatorios.
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de ser diagnosticado.	Cuantitativa Numérica	-Meses
Edad de Inicio de Síntomas respiratorios.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de aparición de signos y/o síntomas respiratorios	Cuantitativa Numerica Continua	-Meses
Hallazgos Radiológicos	Manifestaciones radiológicas observadas en la Radiografía de tórax o Tomografía Axial computarizada pulmonar.	Cualitativa Nominal Politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. -Patrón alveolar 2. -Patrón vascular 3. -Patrón reticular 4. -Patrón nodular 5. -Patrón reticulonodular 6. -Patrón en vidrio despolido 7. -Patrón en panal de abeja 8. -Patrón en mosaico 9. -Patron bronquítico 10. -Atrapamiento aéreo 11. -Bronquiectasias 12. -Atelectasias 13. -Bronquiolectasias 14. -Imagen Hiperlucida no hipertensa. 15. -Imagen Hiperlucida hipertensa. 16. -Imagen de derrame pleural.
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos o enfermedades además de la enfermedad o trastono primario.	Cualitativa Nominal Politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. -Infecciosas activa 2. -Metabólicas 3. No

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis descriptivo, reportando frecuencias o proporciones de las variables cualitativas de estudio y de las cuantitativas se reportarán medidas de tendencia central y dispersión.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se llevará a cabo en expedientes del Instituto Nacional de Pediatría , por lo cual no se requiere registro en el comité de ética en investigación ni tampoco firma de consentimiento informado. El investigador principal y sus colaboradores se comprometen a respetar la confidencialidad y el anonimato de los pacientes cuyos expedientes sean revisados.

CRONOGRAMA

A partir de la aceptación del trabajo por el comité Académico:

Primer mes: Recolección de datos.

Segundo mes: Captura de datos en Hoja de cálculo.

Tercer mes: Análisis, descripción de resultados e inicio de manuscrito final.

Cuarto mes: Manuscrito final, presentación y envío a publicación.

RECURSOS

Residente de Neumología Pediátrica: Desarrollará el protocolo, se encargará de recopilación de los datos clínicos, y revisará con ayuda del Asesor de Tesis la evaluación radiológica de los pacientes incluidos.

Asesor de Tesis: Realizará el protocolo en conjunto con el Residente, analizará la recopilación de datos clínicos y radiológicos.

Asesor metodológico: Será el encargado de guiar la metodología aplicada en el estudio y realizará en conjunto con el residente y el tutor de tesis el análisis estadístico y la discusión de resultados.

FINANCIAMIENTO

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al Instituto Nacional de Pediatría, dado que es un estudio descriptivo no generará gastos adicionales.

CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores responsables señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

BIBLIOGRAFIA

1. García Martínez JM. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Protocolos diagnosticos ter pediatr.* 2013; 1:81-92.
2. Coria Ramírez. Panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias en México. *Revista Alergia México* 2010;57(5):159-163.
3. Mogica Martínez. Neumopatías en pacientes con inmunodeficiencias primarias en tratamiento con gammaglobulina intravenosa. *Revista Alergia México* 2007;54(1):14-19.
4. González-Uribe. Alteraciones radiográficas en niños con inmunodeficiencia primaria. *Revista Alergia México* 2015; 62:211-218.
5. Tarzi et al. Clinical Immunology Review Series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology*, 2008; 155: 147–155.
6. Aziz Bousfiha. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for primary Immunodeficiencies. *Journal Clin Immunology* 2015; 35:727–738.