



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, TIPO DE
HERENCIA Y MANIFESTACIONES INFECCIOSAS DE
PACIENTES MEXICANOS CON ENFERMEDAD
GRANULOMATOSA CRÓNICA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. KARLA XIMENA LEÓN LARA

TUTOR:

DRA. LIZBETH BLANCAS GALICIA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

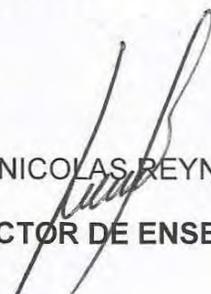
TÍTULO DE TESIS:

**"CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, TIPO DE HERENCIA Y
MANIFESTACIONES INFECCIOSAS DE PACIENTES MEXICANOS CON
ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA"**



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR

DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. LIZBETH BLANCAS GALICIA

TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA

FIS MAT FERNANDO GALVÁN CASTILLO

ASESORES METODOLÓGICOS

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi tutora, Dra. Lizbeth Blancas Galicia por apoyarme para la realización de este trabajo y darme la oportunidad de formar parte de él. Como me enseñó: trabajando en equipo se llega más lejos.

A mis asesores, Dra. Patricia Cravioto Quintana y Fis. Mat. Fernando Galván Castillo por el tiempo dedicado en este proyecto.

A la Dra. Martha Guevara Cruz por su apoyo en el análisis estadístico.

Agradezco a mi esposo por apoyarme incondicionalmente, y compartir este proyecto de vida. Agradezco a sus maravillosos padres (Lupita y Pablo), por formar parte de nuestro proyecto.

A mi familia, especialmente a mi mamá que siempre confía en mí y me impulsa adelante.

A los pacientes y sus familias, sin ellos este trabajo no sería posible.

A la Fundación Mexicana para Niñas y Niños con Inmunodeficiencias Primarias A.C., y a su presidente: Dr. Francisco Espinosa Rosales.

A los médicos tratantes de los pacientes que colaboraron en este estudio.

ÍNDICE

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| I. MARCO TEÓRICO | 5 |
| I.A ANTECEDENTES | 5 |
| I.B PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 10 |
| I.C JUSTIFICACIÓN | 10 |
| I.D OBJETIVOS | 11 |
| II. MATERIAL Y MÉTODOS | 11 |
| III. RESULTADOS | 12 |
| IV. DISCUSIÓN | 16 |
| V. CONCLUSIÓN | 19 |
| VI. BIBLIOGRAFÍA | 20 |
| VII. ANEXOS | 23 |

I. MARCO TEÓRICO

I.A ANTECEDENTES

DEFINICIÓN

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria, dentro de los trastornos de fagocitosis. Es causada por el fracaso de los neutrófilos para destruir eficazmente a los microorganismos fagocitados.¹ Se presenta por defectos genéticos en la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa). La NADPH es un complejo enzimático que realiza el “estallido respiratorio” en las células fagocíticas, para la eliminación de agentes patógenos.^{1,2}

Fue descrita en 1954 por Janeway, sin embargo fue hasta 1959 cuando fue específicamente caracterizada y denominada como enfermedad granulomatosa fatal de la infancia.^{2,3}

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global de la EGC, es de 1:250,000.⁴ La incidencia en Estados Unidos es de 1:200,000; en Israelitas Judíos 1:218,000 y en Israelitas Árabes 1:111,000.² La prevalencia ha sido estimada en Japón 1/1, 300,000, en Australia 1/1, 375,000 y en Suecia 1/450,000.⁵ En Latinoamérica, los trastornos de la fagocitosis, en conjunto, comprenden 8.6% de las inmunodeficiencias primarias, y en México representan 14.1%.¹ Sin embargo no existen reportes de la incidencia de EGC en México.

FISIOPATOLOGÍA

Para la destrucción de patógenos o material fagocitado, es indispensable, la producción de radicales libres de oxígeno en el fagocito activado (estallido respiratorio). La EGC representa un grupo heterogéneo de desórdenes genéticos en la NADPH oxidasa, enzima que genera este estallido respiratorio, el resultado es la imposibilidad de generar superóxidos y por tanto de contener ciertos agentes infecciosos.^{1,6} La NADPH oxidasa es un complejo enzimático formado por 6 subunidades: gp91^{phox}, p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox} y Rac2. Cada una de las diferentes subunidades es codificada por un gen diferente, situados en diferentes cromosomas, los cuales se describen en la figura 1.^{3,7}

PATRONES DE HERENCIA

Existen dos patrones de transmisión hereditaria de la EGC: 1) el recesivo ligado al X (RLX), secundario a alteraciones en la glicoproteína gp91^{phox} y 2) el autosómico recesivo (AR), secundario a alteraciones en las proteínas p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox} y p40^{phox}.^{6, 8, 9} La diversidad de las mutaciones explica en parte la heterogeneidad clínica y genética de la EGC.^{6, 10} El modo de transmisión hereditario más frecuente es RLX; excepto en África y Turquía, en donde la consanguinidad es una práctica frecuente y por tanto el tipo de herencia más frecuente es AR.^{5, 11, 12, 13}

CUADRO CLÍNICO

La EGC se presenta desde la infancia hasta la edad adulta, sin embargo la mayoría de los pacientes se diagnostican en la etapa preescolar. En el 95% de los pacientes el diagnóstico se establece antes de los cinco años de edad.^{1, 5}

Manifestaciones infecciosas

Una característica de la EGC son las infecciones graves y recurrentes, las cuales se presentan con una tasa de 0.62 por año/paciente.¹⁴ Los sitios más frecuentes de infección son pulmón, piel, nódulos linfáticos e hígado.^{3, 4} Menos frecuentes son osteomielitis y abscesos perianales.¹⁵ Los agentes infecciosos más frecuentes reportados en Norteamérica son *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* y *Aspergillus*.^{5, 6} Sin embargo en otros países como Asia y Latinoamérica se reportan también *Salmonella*, Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y tuberculosis.^{2, 13} Las infecciones por hongos son una causa de mortalidad en los pacientes con EGC.⁵ La cual ha disminuido con la profilaxis con itraconazol y de nuevos agentes para el tratamiento de infecciones por hongos filamentosos como *Aspergillus*.²

Se han descrito microorganismos que producen infección casi exclusivamente en pacientes con EGC, por lo que el aislamiento de estos debe orientar a la sospecha diagnóstica de EGC. Entre ellos están *Aspergillus nidulans*, *Chromobacterium violaceum*, *Granulibacter bethesdensis* y *Penicillium piceum*.¹⁶ Las infecciones por BCG se observan en pacientes con EGC, las cuales raras veces se diseminan.³ Los pacientes con EGC son más susceptibles a padecer tuberculosis que la población en general; lo cual es más evidente en áreas endémicas con tuberculosis.¹⁷

Manifestaciones no infecciosas

Los pacientes con EGC presentan una inflamación excesiva que se manifiesta clínicamente como una formación de granulomas, esta característica fenotípica le da el nombre a la enfermedad. En algunos casos las manifestaciones inflamatorias de la EGC son la primera manifestación clínica.¹⁸ La formación de granulomas puede afectar a varios órganos, sin embargo los tractos gastrointestinal y genitourinario son los más afectados. Los pacientes con EGC RLX presentan mayor enfermedad inflamatoria intestinal en comparación con los pacientes con EGC AR (43% vs 11%).¹⁴

La falta de regulación de la respuesta inflamatoria por la NADPH oxidasa condiciona en los pacientes con EGC autoinflamación severa y enfermedades autoinmunes.¹⁹ También las portadoras de EGC RLX, tienen mayor riesgo de padecer lupus eritematoso sistémico y lupus discoide en comparación a la población general.²⁰ Otras enfermedades reportadas en los pacientes con EGC son sarcoidosis, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide juvenil y síndrome antifosfolípido.⁵ Se sugiere que el estado hiperinflamatorio de la EGC y las infecciones recurrentes pueden favorecer la autoinmunidad, que puede influenciarse además por predisposición genética diferente al defecto responsable de la enfermedad.^{5, 19} No se ha encontrado una clara relación con el riesgo de desarrollar neoplasias. Sin embargo, se ha reportado una asociación entre polimorfismos de los componentes de las vías del estrés oxidativo y el desarrollo de linfoma no Hodgkin, esto probablemente porque las especies reactivas de oxígeno inducen apoptosis en la célula B y previenen la proliferación descontrolada.^{18, 21}

El retraso en el crecimiento puede aparecer como manifestación clínica; quizá por el efecto secundario de las infecciones recurrentes. Sin embargo alcanzan su talla epigenética y peso adecuado en la adolescencia tardía.¹

DIAGNÓSTICO

Las técnicas que apoyan fuertemente el diagnóstico de EGC ante un cuadro clínico sugestivo son: la reducción de citocromo C, la quimioluminiscencia, la reducción de nitroazul de tetrazolio (NBT) y las técnicas de cuantificación de radicales libres por citometría de flujo (*fluorescent-activated cell sorting* [FACS]), dentro de las que se encuentra la oxidación de 1, 2, 3 dihidrodamina (DHR).^{20, 22} La reducción de NBT se utiliza como prueba de tamizaje por ser sencilla y económica. La desventaja de esta técnica es que a pesar de que es una prueba cuantitativa, el valor depende del análisis subjetivo del observador. La oxidación de 1, 2, 3 DHR permite la detección de portadoras de EGC en los familiares

femeninos de pacientes con herencia RLX, quienes por el fenómeno de ionización presentan dos poblaciones de neutrófilos, unos que producen radicales libres y otros que no producen radicales libres. No es posible detectar por esta técnica a los portadores de EGC AR.^{7, 8, 20, 22}

El estándar de oro para el diagnóstico de pacientes con EGC la detección de la mutación en los genes candidatos, necesarios para el consejo genético y diagnóstico prenatal.^{8, 22, 23, 24} El estudio a nivel molecular de la EGC se basa en la determinación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), PCR con transcriptasa inversa (RT/PCR) y secuenciación automatizada de la mutación en uno de los 5 genes candidatos y de la evaluación de la expresión de la subunidad proteica afectada (Figura 1).^{11, 22}

TRATAMIENTO

Los aspectos fundamentales en el tratamiento de pacientes con EGC son: 1) diagnóstico temprano para impedir el daño a órganos afectados o aumento de la morbilidad asociada con infecciones de repetición; 2) prescripción de interferón gamma (IFN- γ) y profilaxis antimicrobiana con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SFX) e itraconazol 3) revisiones médicas periódicas y 4) tratamiento inmediato y agresivo de las complicaciones infecciosas.^{1, 3, 4}

Para las complicaciones no infecciosas se han usado tratamientos como los corticosteroides, ya que son eficaces para disminuir el estado hiper-inflamatorio y mejorar la acción antimicrobiana. La combinación de esteroides con antibióticos para tratar a los pacientes con absceso hepático ha tenido resultados favorables; siendo una alternativa al tratamiento quirúrgico.²⁵

Se ha descrito que el IFN- γ incrementa la producción de superóxido, la reducción de NBT y la actividad bactericida. Las ventajas del IFN- γ en pacientes con EGC son: infecciones menos graves, mayor tiempo libre de infecciones, menor tiempo de hospitalización, disminución de granulomas intestinales y pulmonares, y disminución de absceso hepático piógeno con falla del tratamiento antimicrobiano. El IFN- γ se da a dosis de 50 mcg/m² de superficie corporal total en pacientes con más de 0.5 m² o 1.5 mcg/kg en quienes tienen menos de 0.5 m², administrado tres veces por semana.^{1, 3} El uso de imukin como tratamiento curativo no está descrito.

El TMP-SFX es el agente recomendado para la profilaxis antimicrobiana. Es bien tolerado y tiene actividad frente a la mayoría de las bacterias patógenas encontradas en la EGC como *S. aureus* (incluyendo *S. aureus* meticilino

resistente), *B. cepacia*, y *Nocardia*. Se da a dosis de 5 mg/kg/día, en una o dos dosis al día. Este régimen es suficiente para disminuir las infecciones bacterianas hasta en 75%. Si no es posible administrar el TMP-SFX, se recomienda una penicilina antiestafilocócica como dicloxacilina.^{1, 26}

Para profilaxis antifúngica, el itraconazol ha sido un medicamento efectivo y seguro en pacientes con EGC. La dosis recomendada es de 5mg/kg/día para menores de dos años, 100 mg/ día para pacientes de 5 a 12 años y 200 mg/día para mayores de 12 años de edad. Los azoles de espectro extendido, como voriconazol y posaconazol, son opciones que también pueden ser utilizadas como profilaxis.^{1, 26}

Se han administrado transfusiones de granulocitos en pacientes con EGC, especialmente en quienes tienen infecciones fúngicas o refractarias. En teoría una pequeña proporción de células fagocíticas normales puede complementar el defecto oxidativo de las células fagocíticas de la EGC, sin embargo el avance de la profilaxis antifúngica y antibiótica han hecho de este procedimiento algo innecesario.^{1, 26}

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) tanto de médula ósea, de células madre o de sangre del cordón umbilical, provee un tratamiento curativo en los pacientes con EGC, pero la morbimortalidad relacionada al trasplante es significativa y existe controversia de la necesidad de realizarlo en todos los pacientes, así como el momento idóneo. Actualmente las indicaciones de TCPH en niños con EGC son: la presencia de una o más infecciones que amenazan la vida, no tener adherencia a la profilaxis antimicrobiana y/o la presencia de complicaciones auto inflamatorias dependientes de esteroides.^{1, 26, 27, 28} Los principales factores de riesgo asociados al TCPH son la enfermedad injerto contra huésped y la inflamación severa en el momento del injerto de neutrófilos como respuesta a la inflamación en curso e infección.²⁹ Se han descrito protocolos de acondicionamiento de intensidad reducida con el objetivo de prevenir secuelas a largo plazo de la quimioterapia en dosis alta, y aumentar la seguridad del TCHP.²⁸ La tasa de éxito global para los pacientes con donador con antígeno humano de leucocitos (HLA) idéntico es del 81%, con una mortalidad global del 15%.^{29, 2}

Una alternativa de cura para los pacientes sin donador HLA compatible, es la terapia génica. Ensayos clínicos de fase I/II sobre transferencia génica en EGC con herencia RLX, han documentado beneficios en cuanto a la resolución de infecciones bacterianas y fúngicas resistentes en hígado, pulmón y médula ósea.^{30, 31} Sin embargo, los beneficios clínicos no se mantuvieron en el tiempo

debido a la insuficiencia de las células injertadas en transducir genes a largo plazo. Además, se observaron efectos adversos graves en algunos pacientes tratados debido a la inserción de mutagéneos que promueven la activación de genes de crecimiento y malignidad mieloide.^{14, 30} Por lo que continúa en curso el desarrollo de nuevos vectores con mayor seguridad y eficacia.^{14, 31}

I.B PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EGC tiene una incidencia global de 1 en 250,000; sin embargo, se estima puede ser más alta debido a los casos que mueren sin ser diagnosticados.^{1, 4} En México no se cuenta con información respecto a la cantidad de pacientes con EGC. Los pacientes con EGC, al presentar un trastorno en la fagocitosis, tienen una susceptibilidad a infecciones recurrentes y graves bacterianas y fúngicas. Los principales sitios de infección son piel, pulmón y tracto gastrointestinal, por lo que se hospitalizan en múltiples ocasiones previo a su diagnóstico.³² La mayoría de los individuos con EGC se diagnostican entre los 3 y 9 años de edad, dependiendo del tipo de herencia, con mayor edad los pacientes con EGC con herencia AR.^{4, 13, 33} El retardo en el diagnóstico puede ensombrecer su sobrevida. El pronóstico de los pacientes con EGC ha mejorado desde su primera descripción, actualmente pueden tener una sobrevida de hasta del 87% a los 20 años.³³ Sin embargo, la EGC continúa siendo un reto clínico, que necesita mayor difusión, y conciencia al respecto, para realizar un diagnóstico oportuno, impedir el daño a órganos afectados, prescribir IFN- γ , dar profilaxis antimicrobiana y tratar enérgicamente de las complicaciones infecciosas.^{1, 3, 4} En México no se cuenta con información acerca de las características epidemiológicas, tipo de herencia y complicaciones infecciosas de pacientes mexicanos con EGC.

I.C JUSTIFICACIÓN

La EGC es una entidad nosológica genéticamente heterogénea caracterizada por infecciones severas y recurrentes, siendo importante la descripción de las manifestaciones clínicas que se presentan para un manejo adecuado. Son pocos los trabajos publicados a nivel mundial a este respecto, ninguno a nivel nacional y solamente algunos reportes en Latinoamérica. El contar con esta información nos permitirá conocer las características de nuestros pacientes y compararlas con las ya descritas a nivel internacional. Por lo anterior esta tesis brinda información sobre cuál es el perfil clínico, el tipo de herencia, las infecciones y los agentes etiológicos más frecuentes que presentan los pacientes mexicanos con EGC.

I.D OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Describir las características epidemiológicas, el tipo de herencia y las complicaciones infecciosas en una muestra de pacientes mexicanos con EGC.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características demográficas de los pacientes.
- Determinar el tipo de herencia más frecuente.
- Determinar si el tipo de herencia se asocia con diferente mortalidad.
- Determinar el tipo y la frecuencia de infecciones que presentan.
- Determinar los microorganismos involucrados en las infecciones.
- Comparar los resultados obtenidos con aquellos de otras series internacionales.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico.

UNIVERSO DE ESTUDIO

- Criterios de inclusión
 - Diagnóstico de EGC realizado por NBT o DHR durante el periodo 2005-2016.
 - Tener acceso al expediente clínico del paciente.
 - Contar con resultados de laboratorio y cultivos.
- Criterios de exclusión
 - Diagnóstico de EGC no confirmado.
- Criterios de eliminación
 - Expediente con información requerida incompleta.

VARIABLES A INVESTIGAR

Las variables se especifican en la tabla 1.

PROCEDIMIENTOS

Se recabó información descriptiva de los expedientes clínicos y electrónicos de los pacientes diagnosticados con ECG, por medio de la prueba de laboratorio NBT o DHR, durante el periodo de 2005 al 2016, de 14 centros hospitalarios que envían su información a la Unidad de Investigación de Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría de México. Con esta información se conformó una base de datos a través del programa de cómputo Excel Microsoft Office, posteriormente se realizó el análisis de estadística descriptiva y análisis de supervivencia con Kaplan–Meier, mediante el programa IBM SPSS Statistics 21.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

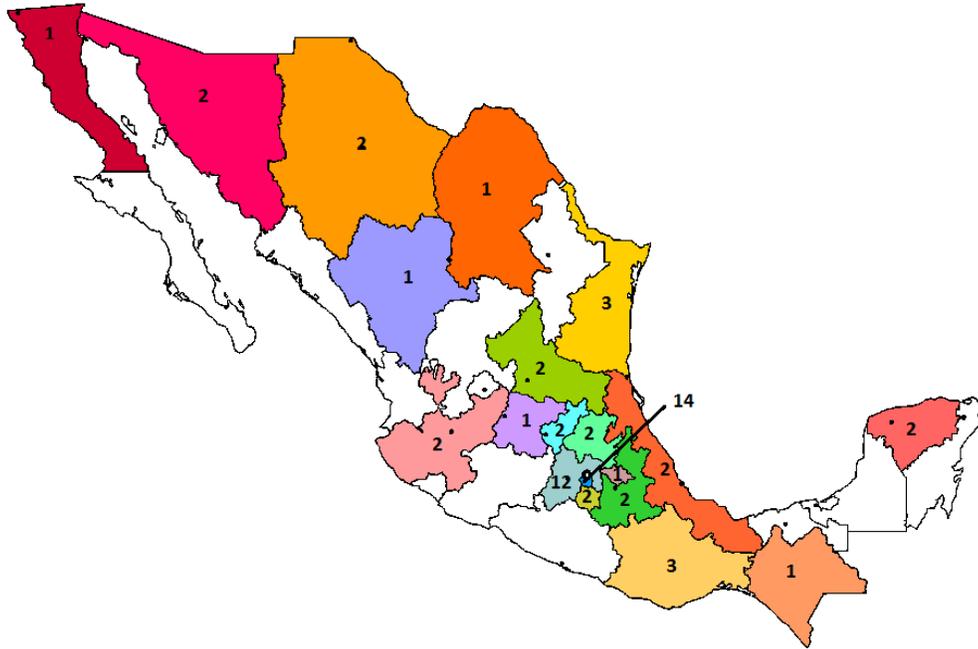
Las actividades realizadas durante este estudio no implicaron la realización de procesos experimentales. El protocolo del presente estudio se basó en la búsqueda de información.

III. RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO

Se recabó la información de los expedientes clínicos de 14 centros hospitalarios de México. Se incluyeron 73 pacientes con EGC, 65 (89%) del género masculino y 8 (11%) del género femenino. De los cuales 48 (66%) permanecen vivos al momento del estudio y 25 (34%) fallecieron. La edad actual promedio considerada al momento de la recolección de los datos fue de 111.8 meses (DE 102.7), y un rango que fluctuó de 4 a 600 meses.

En el siguiente Mapa de la República Mexicana se presenta la procedencia de los pacientes incluidos en el estudio.



El promedio de edad al inicio de los síntomas fue de 15.9 meses (DE 36.9), con un rango de 20 días a 204 meses. En los pacientes con herencia RLX fue de 12.6 meses (DE 32.2, rango 0-204) y en aquellos con herencia AR fue de 32 meses (DE 53.7, rango 1-204). El promedio de edad al diagnóstico fue de 53.3 meses (DE 63.9), con un rango de 20 días a 372 meses. En los pacientes con herencia RLX fue de 46.8 meses (DE 62.7, rango 1-372) y con herencia AR fue de 76 meses (DE 64.7, rango 5-204). Con un promedio de 37 meses (DE 45.7) de retardo diagnóstico, rango de 0 a 186 meses. El retardo diagnóstico fue de 37.2 meses (DE 45.7, rango 0, 186) en los pacientes con herencia RLX fue de 34.17 meses (DE 43.6, rango 0-186) y con herencia AR fue de 44.07 meses (DE 47.38, rango 0-167). En uno de los pacientes con herencia RLX, no se consideró retardo diagnóstico, ya que no había presentado síntomas al momento del diagnóstico, la sospecha clínica se realizó por el antecedente de un hermano con EGC.

El número de hospitalizaciones promedio fue de 5 (DE 3.6); en los pacientes con herencia RLX fue de 5.4 (DE 3.9) y en aquellos con herencia AR fue de 3.7 (DE 2.0). El promedio de días de estancia hospitalaria fue de 104.2 (DE 93.4) días; en los pacientes con herencia RLX fue de 111.2 (DE 98.0) días y en aquellos con herencia AR de 65.7 (DE 35.3) días.

Dentro de los hallazgos clínicos están: hepatomegalia en 45 (61.6%) pacientes, esplenomegalia en 34 (46.6%) pacientes, talla baja en 26 (35.6%) pacientes, peso bajo en 28 (38.4%) pacientes.

Fallecieron 25 (34%) pacientes, 24 (96%) hombres y 1 (4%) mujer, con una edad promedio de muerte de 86 meses (DE 69, rango 5-299), con una media de sobrevivida de 251 meses (DE 49) en los pacientes con herencia RLX y de 240 meses en los pacientes con herencia AR. De los cuales 22 (88%) pacientes tienen herencia RLX, 2 (8%) pacientes herencia AR y 1 (4%) paciente herencia no determinada. En la tabla 2 se muestra los resultados del análisis de supervivencia acumulada de los pacientes con herencia AR en comparación con los pacientes RLX; no habiéndose encontrado diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad y tipo de herencia ($p= 0.9$). Las causas de muerte descritas en el expediente, de los 25 pacientes, se enlistan en la tabla 3.

TIPO DE HERENCIA

Respecto al patrón de herencia 55 (75.3%) pacientes tuvieron herencia recesiva ligada al X (RLX), 14 (19.2%) autosómica recesiva (AR) y en 4 (5.5%) no se determinó el tipo de herencia. En los pacientes con herencia RLX, 48 (87.3%) tuvieron madre portadora, en 2 (3.6%) no se confirmó el estado portador y en 5 (9.1%) no se sabe. El antecedente de consanguinidad se presentó en 11 (1.4%) pacientes, 8 (72.7%) de ellos presentaron herencia AR. Treinta y tres (45.2%) pacientes tuvieron otro familiar afectado con EGC.

MÉTODO DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realizó por medio de NBT, DHR y/o detección de mutaciones en genes afectados. Se realizó DHR en 63 (86.3%) pacientes y NBT en 52 (71.2%). El tipo de herencia se determinó por DHR de la madre, expresión de subunidades y secuenciación de genes de NADPH oxidasa en el paciente.

MANIFESTACIONES INFECCIOSAS

El número de pacientes y el tipo de infección que presentaron se enumeran en la tabla 4. Las más frecuentes fueron neumonía en 58 (79.5%) pacientes, gastroenteritis en 46 (63%), fiebre sin foco en 44 (60.3%) y linfadenitis/adenitis supurativa 43 (58.9%). El número de eventos promedio en las que se presentó cada una de las infecciones anteriormente descritas, incluyendo sólo los pacientes que las presentaron, se describe en la tabla 5. Las que más eventos tuvieron fueron linfadenitis/adenitis supurativa con 3.5 eventos por paciente, neumonía con 2.7 eventos por paciente y gastroenteritis 2.3 eventos por paciente.

El aislamiento del microorganismo fue posible en 24 de 73 (32%). Se reportaron en promedio 4 cultivos positivos por paciente, con un rango de 0 a 24. Los

microorganismos más frecuentemente aislados fueron, en orden de frecuencia: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, *Salmonella sp*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. (Tabla 6) Por otro lado, se reportó aspergilosis en 18 (25%) pacientes: 14 de localización pulmonar, 1 de presentación pulmonar y ósea, 1 de presentación invasiva, y en 2 pacientes no se especifica el sitio de infección. En 13 (72%) pacientes el diagnóstico se realizó por antígeno específico o aislamiento del hongo, en 5 (28%) de los pacientes el diagnóstico fue clínico. De 18 pacientes diagnosticados con aspergilosis, 11 (61%) fallecieron, en todos los pacientes, la infección por aspergillus se consideró como una de las causas de muerte, registradas en el expediente.

Se aplicó la vacuna de BCG en 68 (93.2%) pacientes, con una media de edad de aplicación de 10 días (rango de 1-132). De los cuales 30 (44.1%) presentaron BCGitis y 6 (8.8%) BCGosis. (Figura 2) Se reportó infección por micobacterias en 24 (33%) pacientes, de los en 6 (25%) el diagnóstico fue confirmado por pruebas de laboratorio como cultivo, tinción de Ziehl-Neelsen o PCR, los cuales se describen en la tabla 7. En los 18 (75%) pacientes restantes, el diagnóstico se basó en un cuadro clínico o imagen radiológica compatible y/o respuesta al tratamiento antifímico. Los sitios de infección por micobacterias en el total de pacientes diagnosticados se enlistan en la tabla 8. Los más frecuentes fueron pulmonar en 42%, ganglionar en 29% e intestinal 10%.

TRATAMIENTO

Respecto al tratamiento profiláctico, 71 (97%) pacientes recibieron profilaxis antibiótica, de los cuales 69 (94.5%) pacientes recibieron TMP/SMX, 1 (1.36%) claritromicina y 1 (1.36%) ciprofloxacino por reacción al TMP/SMZ. La profilaxis antifúngica se dio en 66 (90.4%) pacientes, de los cuales 63 (86.3%) fue con itraconazol y 3 (4.1%) con fluconazol. En cuanto al tratamiento 59 (80.8%) pacientes recibieron interferón gamma recombinante, 30 (41.1%) factor de transferencia, 27 (37%) esteroide (al menos un ciclo, bolo o pulso) y 2 (2.7%) transfusión de granulocitos.

Se realizó TCPH en 10 (13.6%) pacientes, de los cuales 5 (50%) fueron exitosos (DHR normal) y 5 (50%) presentaron falla primaria del injerto. Cuatro (40%) pacientes presentaron enfermedad injerto contra huésped (EICH), de los cuales uno fue a hígado, uno a piel y dos a piel y gastrointestinal. Del total de pacientes con TCPH se encuentran vivos 7 (70%) y 3 (30%) fallecieron, como causa de muerte se registró: hemorragia pulmonar y choque séptico de foco pulmonar.

IV. DISCUSIÓN

En el presente estudio, describimos las características epidemiológicas, tipo de herencia y manifestaciones infecciosas de 73 pacientes con ECG, diagnosticados durante el periodo del 2006 al 2016, atendidos en 14 centros hospitalarios de México.

Similar a lo reportado por van den Berg *et al.*, Koker *et al.* y Bortoletto *et al.* en el presente estudio encontramos una mayor frecuencia de pacientes de género masculino (89%), lo que refleja la principal tipo de herencia, ligada al X. En la serie de Van de Berg *et al.* el inicio de los síntomas y el diagnóstico de ECG se estableció por lo general temprano en la vida. En nuestro estudio la edad promedio de inicio de los síntomas fue de 16 meses y la edad de diagnóstico fue de 53 meses, ambas fueron menores en el grupo de pacientes con herencia RLX comparadas con el grupo de pacientes con herencia AR. Debido a que los pacientes con herencia RLX manifiestan sus primeras infecciones muy temprano en la vida, el tiempo de retardo diagnóstico es menor en pacientes con herencia RLX comparado con pacientes con herencia AR, 34 meses y 44 meses respectivamente. Este resultado fue similar a lo encontrado en Turquía por Koker *et al.*, en Japón por Kobayashi *et al.* y en Reino Unido por Jones *et al.*, donde la edad media en el momento diagnóstico fue menor de 3 años en pacientes con RLX en comparación con los 5.7 a 7.8 años de los pacientes AR, lo que refleja la mayor severidad del cuadro RLX.¹³

El número de hospitalizaciones promedio fue discretamente menor a lo reportado por Ramírez-Vargas *et al.* Presentaron más hospitalizaciones y más días de estancia hospitalaria los pacientes con herencia RLX respecto a la AR, probablemente debido a su mayor severidad. Al igual que lo reportado por Bortello *et al.* más del 10% de los pacientes presentaron peso y talla debajo de la percentil 5 para la edad. Probablemente secundario a las infecciones recurrentes o algún aspecto relacionado con el estallido respiratorio defectuoso. Sin embargo Kobayashi *et al.* encontró que los niños generalmente alcanzan su talla epigenética y peso adecuado en la adolescencia tardía.

Respecto a la mortalidad, del total de pacientes, 34% no se encontraban vivos al momento de la recolección de datos, de los cuales 96% eran del género masculino. Se reportó una edad promedio de muerte de 86 meses y una supervivencia ligeramente menor en los pacientes con herencia AR. No se encontró diferencia significativa en cuanto a mortalidad y tipo de herencia, con una $p = 0.9$. Similar a lo reportado en Europa por Van den Berg *et al.* y por Marciano *et*

al. la principal causa de muerte fueron las infecciones; de estas la principal fue neumonía, con un aumento del riesgo particular de aspergilosis pulmonar.

La expectativa de vida presentada en este trabajo fue menor a lo reportado por Kobayasi *et al.* quien reportó una tasa de supervivencia del 87% a los 20 años de edad. También fue menor a lo reportado por Van den Berg *et al.* quien reportó una esperanza de vida de 38 años para los pacientes con herencia RLX, y de 50 años para los pacientes con herencia AR. Las razones postuladas para esta alta tasa de supervivencia parecen ser similares a la razones expuestas en por Pasic *et al.*, y son atribuidas a la profilaxis con TMP/SMX, los medicamentos anti-hongos, y seguimientos médicos regulares.

El tipo de herencia predominante, que observamos fue similar a los informes de Estados Unidos por Bortoletto *et al.*, de Europa por Van den Berg *et al.* y de Japón por Kobayashi *et al.* donde el tipo de herencia RLX es la más frecuente en más del 70% de los pacientes. Caso contrario a lo que sucede en las regiones donde la consanguinidad es una práctica habitual, donde la herencia AR es la predominante, como en el norte de África y Turquía.¹³

De los pacientes con herencia RLX, logramos confirmar el estado de portadora de la madre en el 87.3%. Como se describe por Ramírez-Vargas *et al.* identificar el tipo de herencia y confirmar el estado de portadora, en el caso de los RLX, nos permite brindar asesoramiento genético a la familia del paciente. Además nos permite informarles a las portadoras de EGC RLX, el mayor riesgo de presentar un fenotipo clínico similar a los pacientes con EGC o enfermedades autoinmunes.

El pulmón fue el sitio de infección más común en nuestro estudio, igual a lo reportado a nivel mundial por Van de Berg *et al.*, Koker *et al.*, Kobayashi *et al.* y Jones *et al.* El 80% de los pacientes presentan al menos un episodio de infección pulmonar en su vida. Otros tipos de infección frecuentemente reportados por Van de Berg *et al.* y Jones *et al.* son gastroenteritis y linfadenitis, que en nuestro estudio se encuentran como la segunda y cuarta causa de infección. Encontramos con menor frecuencia las infecciones de piel, contrario a lo reportado por Van de Berg *et al.* quienes las ubican en el segundo lugar.

El aislamiento del microorganismo causante de infección fue posible en 32% de los pacientes, dicho porcentaje de aislamiento es ligeramente superior al 23% reportado por Kobayasi *et al.* Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron catalasa positivo, como se describe en la literatura. El microorganismo más frecuentemente encontrado fue *Aspergillus*, similar a las series de Marciano *et al.* y Beate *et al.* La principal bacteria causante de infecciones en los pacientes con

EGC de nuestra serie fue *Staphylococcus aureus*, al igual que en el reporte de Bortello *et al.*, realizado en Estados Unidos. Quien además de *Staphylococcus aureus* encontró como agentes más frecuentes causantes de infecciones a *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.* y *Aspergillus spp.*; que en nuestro estudio se encuentran como el quinto, noveno y primer lugar de agentes aislados, respectivamente. Se encontró un mayor número de aislamientos de *S. epidermidis*, comparado con las cohortes realizadas por Bortello *et al.* y Kobayashi *et al.*

Las manifestaciones clínicas de la infección por micobacterias y BCG en los pacientes con EGC, refleja una deficiencia o abolición de la actividad NADPH oxidasa en macrófagos, característica de esta enfermedad.³⁸ Recientemente se ha descrito por Van den Berg *et al.* y Coti *et al.* un aumento de la susceptibilidad de los pacientes con EGC a presentar reacciones adversas secundarias a la vacuna de BCG e infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias atípicas. Son especialmente vulnerables los pacientes con EGC que viven en países en los que la tuberculosis es endémica, como se describe por Lee *et al.* y Conti *et al.* Sin embargo la infección por micobacterias y BCG no se describe en la mayoría de las series más grandes de Europa, Norte América y Asia.^{14, 33-35, 40}

En nuestro grupo de pacientes más de la mitad presentaron reacciones locales o sistémicas secundarias a la vacuna de BCG. Por lo que las reacciones adversas a la vacuna BCG podrían ser el primer signo de EGC en los países, como México, donde la vacuna de BCG es obligatoria. Por otro lado encontramos infección por micobacterias en el 33% de los pacientes, en 3 de ellos se confirmó infección por *M. tuberculosis*. En un paciente además se confirmó coinfección por *M. gordonae*, una micobacteria atípica considerada de baja patogenicidad y causa de enfermedad en raras ocasiones. Se confirmó infección por micobacterias con diagnóstico microbiológico (tinciones, PCR o cultivo) en el 25% de los pacientes. La susceptibilidad a infecciones por micobacterias o BCG no es la característica más descrita en los pacientes con EGC, y por lo tanto a menudo se diagnostica enfermedad granulomatosa crónica mucho después de presentar reacción adversa a la vacuna de BCG. Es necesario mayor conciencia de este aspecto de la enfermedad, ya que podría acelerar el diagnóstico. Además en un paciente con fiebre sin foco se debe buscar infección por micobacterias.

Jones *et al* y Blumental *et al*, reportaron que alrededor del 70% al 100% de los pacientes con EGC recibieron antibióticos profilácticos (por lo general TMP-SMZ), y que aproximadamente del 93% de los pacientes recibieron profilaxis antifúngica. Lo que se compara con el porcentaje de los pacientes que se encuentra en profilaxis antibiótica y antifúngica de nuestra serie, que es del 97 y 90%

respectivamente. No contamos con un registro sobre apego y seguimiento de la profilaxis. Por otro lado, sólo alrededor del 33-35% de los pacientes con EGC del estudio por Jones *et al.* y Kang *et al.* se encuentran en tratamiento con interferón- γ , probablemente debido a intolerancia o la falta de acceso. En pacientes con EGC, el beneficio reportado por Alvarez-Cardona *et al.* con el uso de interferón- γ , es un mayor tiempo libre de infecciones, infecciones menos graves, menor tiempo de hospitalización y disminución de los granulomas. Encontramos que un 80% de pacientes han recibido interferón- γ desde su diagnóstico, sin embargo no fue posible determinar el seguimiento del tratamiento y los efectos sobre la supervivencia ya que desconocemos el apego a este, además no todos los pacientes han tenido un tratamiento continuo con interferón- γ . Se reporta por Jones *et al.* que en 13% de los pacientes recibieron infusión de granulocitos, superior al 2.7% de la serie presentada en este trabajo.

La tasa de complicaciones graves (inflamatorias e infecciosas) incrementa conforme crece el paciente, y es superior en pacientes con enfermedad RLX. Esto crea la necesidad de tratamientos curativos, además de la profilaxis. Actualmente, la única cura conocida para la EGC es el TCPH, sin embargo la morbimortalidad relacionada al trasplante continúa siendo significativa.⁴¹ En las series de Wolach *et al.* y Kang *et al.* se reporta éxito en el injerto del 86% y una sobrevida de hasta el 96%. En nuestra serie 5 de 10 pacientes con TCPH presentaron injerto exitoso; aunque un injerto exitoso no asegura un pronóstico adecuado. Kobayashi *et al.* reportaron complicaciones como granulomas pulmonares, falla renal y EICH agudo y crónico en cuatro pacientes entre 3 y 16 años con TCHP.

En nuestra serie se reportó EICH en 4 pacientes con TCPH. Si el trasplante se retrasa hasta después de la adolescencia, existe una mayor probabilidad de presentar infecciones fúngicas invasivas, secuelas inflamatorias y EICH, acorde a Serger *et al.* Por lo que, la terapia génica ha sido considerada como una atractiva opción terapéutica para la EGC ligada al cromosoma X.^{31, 42} La terapia génica ha mostrado beneficios significativos pero transitorios, el desarrollo de esta puede hacerla un tratamiento curativo factible.³⁰ En el presente trabajo a ninguno de los pacientes se les realizó terapia génica.

V. CONCLUSIÓN

El presente trabajo describe las características clínicas y manifestaciones infecciosas de 73 pacientes mexicanos con EGC. Se encontraron resultados similares a lo ya descrito en otras series a nivel mundial. Sin embargo una de las particularidades de nuestra serie es la mayor frecuencia de reacciones adversas asociadas a la vacuna de BCG, probablemente por ser esta vacuna parte del

esquema nacional de vacunación del recién nacido en todo México. La reacción adversa a la BCG podría ser la primer manifestación clínica de un paciente con EGC, por lo que es necesario mayor conciencia al respecto.

Por otro lado, encontramos que la infección con especies de *Aspergillus* es una causa significativa de mortalidad en nuestros pacientes, lo que justifica un enfoque aún más agresivo para esta infección en pacientes con EGC. Contrariamente a Van den Berg *et al.* que han reportado mejora en las tasas de mortalidad en las últimas décadas, en este estudio la mortalidad sigue siendo elevada en todos los grupos de edad. Con un diagnóstico oportuno podría incrementarse el pronóstico, anticipar el tratamiento y la profilaxis, además ofrecer un adecuado asesoramiento genético. En conclusión, la EGC continua siendo un reto clínico, que necesita mayor difusión, y estudios de seguimiento de los pacientes en todos nuestros centros hospitalarios del país.

VI. BIBLIOGRAFÍA

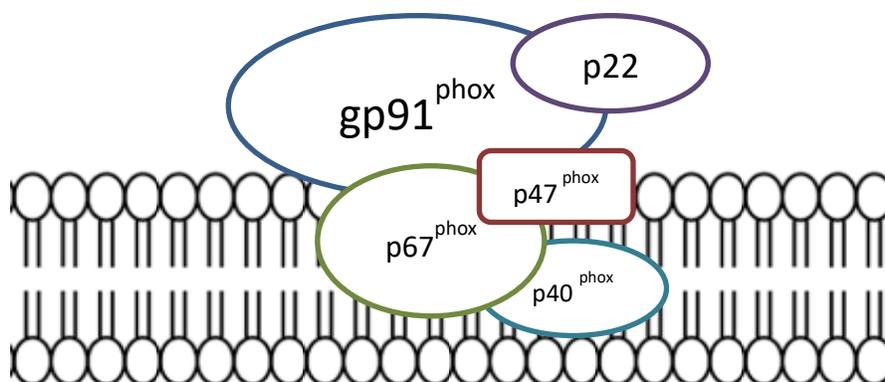
1. Alvarez-Cardona A, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa-Padilla SE. [Chronic granulomatous disease]. *Rev Alerg Mex.* 2009; 56(5):165-74.
2. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38(1): 3-10.
3. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(1):89-99, viii.
4. van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One.* 2009;4(4):e5234.
5. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(3):155-69.
6. Song E, Jaishankar GB, Saleh H, et al. Chronic granulomatous disease: a review of the infectious and inflammatory complications. *Clin Mol Allergy.* 2011;9(1):10.
7. Roos D, Kuhns DB, Maddalena A, et al. Hematologically important mutations: the autosomal recessive forms of chronic granulomatous disease (second update). *Blood Cells Mol Dis.* 2010;44(4):291-9.
8. Roos D, Kuhns DB, Maddalena A, et al. Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (third update). *Blood Cells Mol Dis.* 2010;45(3):246-65.
9. Martire B, Rondelli R, Soresina A, et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. *Clin Immunol.* 2008;126(2):155-64.
10. Agudelo-Flórez P1, Prando-Andrade CC, López JA, et al. Chronic granulomatous disease in Latin American patients: clinical spectrum and molecular genetics. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(2):243-52
11. Bakri FG, Martel C, Khuri-Bulos N, et al. First report of clinical, functional, and molecular investigation of chronic granulomatous disease in nine Jordanian families. *J Clin Immunol.* 2009;29(2):215-30.

12. Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, et al. Chronic granulomatous disease in Israel: clinical, functional and molecular studies of 38 patients. *Clin Immunol*. 2008;129(1):103-14.
13. Koker MY, Camcioğlu Y, van Leeuwen K et al., Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients. *J Allergy Clin Immunol*, 2013. 132(5): p. 1156-1163 e5.
14. Bortoletto P, Lyman K, Camacho A, et al. Chronic Granulomatous Disease: A Large, Single-center US Experience. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Oct;34(10):1110-4.
15. Segal BH, Leto TL, Gallin JI, et al. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(3):170-200.
16. Greenberg DE, Ding L, Zelazny AM, et al. A novel bacterium associated with lymphadenitis in a patient with chronic granulomatous disease. *PLoS Pathog*. 2006; 2(4):e28.
17. Bustamante J, Aksu G, Vogt G, et al. BCG-osis and tuberculosis in a child with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):32-8.
18. Schappi MG, Jaquet V, Belli DC, et al. Hyperinflammation in chronic granulomatous disease and anti-inflammatory role of the phagocyte NADPH oxidase. *Semin Immunopathol*. 2008;30(3):255-71.
19. Rieber N, Hector A, Kuijpers T, et al. Current concepts of hyperinflammation in chronic granulomatous disease. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:252460.
20. Ramírez-Vargas NG, Berrón-Ruiz LR, Berrón-Pérez R, et al. [Chronic granulomatous disease diagnosis: Patients and carriers]. *Rev Alerg Mex*. 2011;58(2):120-5.
21. Lugo-Reyes SO, Suarez F, Herbigneaux RM, et al. Hodgkin lymphoma in 2 children with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):543-544e1-3.
22. Stasia MJ, Li XJ. Genetics and immunopathology of chronic granulomatous disease. *Semin Immunopathol*. 2008;30(3):209-35.
23. Rosenzweig SD, Holland SM. Phagocyte immunodeficiencies and their infections. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(4):620-6.
24. Kannengiesser C, Gérard B, El Benna J, et al. Molecular epidemiology of chronic granulomatous disease in a series of 80 kindreds: identification of 31 novel mutations. *Hum Mutat*. 2008;29(9):E132-49.
25. Venegas-Montoya E, Sorcia-Ramirez G1, Scheffler-Mendoza S, et al. Use of corticosteroids as an alternative to surgical treatment for liver abscesses in chronic granulomatous disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Dec;63(12):2254-2255.
26. Segal BH, Romani L, Puccetti P. Chronic granulomatous disease. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(4):553-8.
27. Segal BH, Veys P, Malech H, et al. Chronic granulomatous disease: lessons from a rare disorder. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(1 Suppl):S123-31.
28. Gungor T, Teira P, Slatter M et al. Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. *Lancet* 2014;383:436-448.
29. Seger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br J Haematol*. 2008;140(3):255-66.

30. Kaufmann KB, Chiriaco M, Siler U, et al. Gene therapy for chronic granulomatous disease: current status and future perspectives. *Curr Gene Ther.* 2014;14(6):447-60.
31. Grez M, Reichenbach J, Schwäble J, et al. Gene therapy of chronic granulomatous disease: the engraftment dilemma. *Mol Ther.* 2011;19(1):28-35.
32. Goldblatt D, Thrasher AJ. Chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol.* 2000;122(1):1-9.
33. Kobayashi S, Murayama S, Takanashi S, et al. Clinical features and prognoses of 23 patients with chronic granulomatous disease followed for 21 years by a single hospital in Japan. *Eur J Pediatr.* 2008;167(12):1389-94.
34. Jones LB, McGrogan P, Flood TJ et al. Special article: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry. *Clin Exp Immunol.* 2008;152(2):211-8.
35. Marciano BE, Spalding C1, Fitzgerald A, et al. Common Severe Infections in Chronic Granulomatous Disease *Clin Infect Dis.* 2015Apr;60(8):1176-83.
36. Pasic S, Minic A, Minic P, et al. Long-term follow-up and prognosis of chronic granulomatous disease in Yugoslavia: is there a role for early bone marrow transplantation?. *J Clin Immunol.* 2003Jan;23(1):55-61.
37. Beaute J, Obenga G, Le Mignot L, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal diseases in patients with chronic granulomatous disease: a multicenter study in France. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30:57–62.
38. Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jul; 138(1):241-248.e3.
39. Lee PP, Chan KW, Jiang L, et al. Susceptibility to Mycobacterial Infections in Children With X-Linked Chronic Granulomatous Disease: A Review of 17 Patients Living in a Region Endemic For Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008Mar; 27(3):224-30.
40. Blumental S1, Mouy R, Mahlaoui N. Invasive mold infections in chronic granulomatous disease: a 25-year retrospective survey. *Clin Infect Dis.* 2011Dec; 53(12):e159-69
41. Kang EM, Marciano BE, DeRavin S. Chronic Granulomatous Disease: Overview and Hematopoietic Stem Cell Transplant. *J Allergy Clin Immunol.* 2011Jun; 127(6):1319-26; quiz 1327-8.
42. Candotti F. Advances of gene therapy for primary immunodeficiencies. *F1000Res.* 2016 Mar 9;5. pii: F1000 Faculty Rev-310.

VII. ANEXOS

Figura 1. Sistema de la NADPH oxidasa.⁶



| Subunidad afectada | Cromosoma/gen | Tipo herencia | Frecuencia |
|----------------------|---------------|---------------|------------|
| gp91 ^{phox} | Xp21.1/CYBB | XR | 65% |
| p22 ^{phox} | 16q24/CYBA | AR | 5% |
| p47 ^{phox} | 7q11.23/NCF1 | AR | 25% |

Tabla 1. Variables del estudio.

| VARIABLE | DEFINICIÓN | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDIDA |
|-----------------------|---|---------------------------------|-----------------------------|
| Género | Género del paciente | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Masculino 2= Femenino |
| Edad actual | Edad al momento de la recolección de la información | Cuantitativa de escala continua | Meses |
| Vive actualmente | Está vivo al momento de la recolección de los datos | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Fallecimiento | Fallecimiento previo a la recolección de la información | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Edad al fallecimiento | Edad en meses al momento del fallecimiento | Cuantitativa de escala continua | Meses |
| Causa del | Causa o causas del | Cualitativa nominal | Describir |

| | | | |
|--------------------------------|--|------------------------------------|---|
| fallecimiento | fallecimiento de acuerdo a certificado de defunción y/o expediente | policotómica | |
| Edad al inicio de los síntomas | Edad al presentar la primera manifestación clínica | Cuantitativa de escala continua | Meses |
| Edad al diagnóstico | Edad al momento del diagnóstico | Cuantitativa de escala continua | Meses |
| Edad a la última visita | Edad al momento del último contacto registrado con los servicios médicos | Cuantitativa de escala continua | Meses |
| Número de internamientos | Número de internamientos u hospitalizaciones registrados | Cuantitativa de escala discreta | Número de eventos |
| Días de estancia | Días acumulados de estancia intrahospitalaria | Cuantitativa de escala discontinua | Días |
| Peso bajo | Peso por debajo de la percentil 5 para edad y sexo | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Talla baja | Peso por debajo de la percentil 5 para edad y sexo | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Hepatomegalia | Hepatomegalia durante la evolución de la enfermedad | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Esplenomegalia | Esplenomegalia durante la evolución de la enfermedad | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Herencia | Tipo de herencia | Cualitativa nominal policotómica | 1=ligada x 2=autosómica recesiva 3 =no determinado |
| Madre portadora | Madre portadora (para la forma RLX) | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |

| | | | |
|---------------------------------------|--|---------------------------------|-------------------|
| | con diagnóstico por DHR | | |
| DHR | Diagnóstico de la enfermedad por DHR | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| NBT | Diagnóstico de la enfermedad por NBT | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Familiar con ECG | Presencia de familiar con ECG confirmada | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Consanguinidad | Presencia de consanguinidad | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Fiebre sin foco | Presencia de fiebre donde no se documentó foco infeccioso ni aislamientos de microorganismos | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Número de eventos de fiebre sin foco | Número de veces que se presentó la variable anterior | Cuantitativa de escala discreta | Número de eventos |
| Sepsis | Presencia de sepsis o choque séptico | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Número de eventos de sepsis | Número de veces que se presentó la variable anterior | Cuantitativa de escala discreta | Número de eventos |
| Neumonía | Presencia de neumonía | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Número de eventos de neumonía | Número de veces que se presentó la variable anterior | Cuantitativa de escala discreta | Número de eventos |
| Absceso pulmonar | Presencia de absceso pulmonar | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Número de eventos de absceso pulmonar | Número de veces que se presentó la variable anterior | Cuantitativa de escala discreta | Número de eventos |
| Absceso hepático | Presencia de absceso hepático | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Número de eventos | Número de veces | Cuantitativa de | Número de |

| | | | |
|---|--|---------------------------------|-------------------|
| de absceso hepático | que se presentó la variable anterior | escala discreta | eventos |
| Absceso perianal | Presencia de absceso perianal | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Número de eventos de absceso perianal | Número de veces que se presentó la variable anterior | Cuantitativa de escala discreta | Número de eventos |
| Absceso cerebral | Presencia de absceso cerebral | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Número de eventos de absceso cerebral | Número de veces que se presentó la variable anterior | Cuantitativa de escala discreta | Número de eventos |
| Absceso renal/perirrenal | Presencia de absceso renal/perirrenal | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Número de eventos de absceso renal/perirrenal | Número de veces que se presentó la variable anterior | Cuantitativa de escala discreta | Número de eventos |
| Linfadenitis/adenitis supurativa | Presencia de linfadenitis/adenitis supurativa | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Número de eventos de linfadenitis/adenitis supurativa | Número de veces que se presentó la variable anterior | Cuantitativa de escala discreta | Número de eventos |
| Infección cutánea/subcutánea | Presencia de infección cutánea y/o subcutánea | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Número de eventos de infección cutánea/subcutánea | Número de veces que se presentó la variable anterior | Cuantitativa de escala discreta | Número de eventos |
| Osteomielitis | Presencia de osteomielitis | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Número de eventos de osteomielitis | Número de veces que se presentó la variable anterior | Cuantitativa de escala discreta | Número de eventos |
| Sinovitis/artritis | Presencia de sinovitis y/o artritis | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Número de eventos de sinovitis/artritis | Número de veces que se presentó la | Cuantitativa de escala discreta | Número de eventos |

| | | | |
|--|--|---------------------------------|-------------------|
| | variable anterior | | |
| Sinusitis | Presencia de sinusitis | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Número de eventos de sinusitis | Número de veces que se presentó la variable anterior | Cuantitativa de escala discreta | Número de eventos |
| Otitis media aguda | Presencia de otitis media aguda | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Número de eventos de otitis media aguda | Número de veces que se presentó la variable anterior | Cuantitativa de escala discreta | Número de eventos |
| Meningitis | Presencia de meningitis | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Número de eventos de meningitis | Número de veces que se presentó la variable anterior | Cuantitativa de escala discreta | Número de eventos |
| Gastroenteritis | Presencia de gastroenteritis | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Número de eventos de gastroenteritis | Número de veces que se presentó la variable anterior | Cuantitativa de escala discreta | Número de eventos |
| Salmonelosis | Presencia de salmonelosis | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Número de eventos de salmonelosis | Número de veces que se presentó la variable anterior | Cuantitativa de escala discreta | Número de eventos |
| Peritonitis | Presencia de peritonitis | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Número de eventos de peritonitis | Número de veces que se presentó la variable anterior | Cuantitativa de escala discreta | Número de eventos |
| Infecciones del tracto urinario | Presencia de infecciones del tracto urinario | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Número de eventos de infecciones del tracto urinario | Número de veces que se presentó la variable anterior | Cuantitativa de escala discreta | Número de eventos |
| Varicela | Presencia de varicela | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Cultivos o | Microorganismo | Cualitativa nominal | Descripción |

| | | | |
|-----------------------------|--|----------------------------------|----------------|
| aislamientos | aislado y sitio de aislamiento | policotómica | |
| Aspergilosis | Infección por <i>Aspergillus spp.</i> | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Sitio aspergilosis | Descripción de sitio de infección aspergilosis | Cualitativa nominal policotómica | Descripción |
| Aplicación de BCG | Aplicación de vacuna BCG | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Edad de aplicación de BCG | Edad al momento de la aplicación de vacuna BCG | Cuantitativa de escala discreta | Días |
| BCGitis | Presencia de BCGitis | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| BCGosis | Presencia de BCGosis | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Micobacterias clínica | Infección por micobacterias, por sospecha clínica | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Micobacterias laboratorio | Infección por micobacterias, confirmada por laboratorio | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Sitio micobacteria | Sitio de infección micobacteria | Cualitativa nominal policotómica | Descripción |
| Profilaxis | Uso de medicamentos para profilaxis infecciosa | Cualitativa nominal policotómica | Descripción |
| IFN- γ | Administración de IFN- γ | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Factor de transferencia | Aplicación de factor de transferencia en cualquier momento | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Transfusión de granulocitos | Transfusión de granulocitos | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| Esteroides | Administración de tratamiento esteroideo | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| TCPH | Realización de TCPH | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |

| | | | |
|---------------|----------------------|--------------------------------|----------------|
| Éxito de TCPH | Éxito del trasplante | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |
| EICH | Presencia de EICH | Cualitativa nominal dicotómica | 1= Sí 2= No |

Tabla 2. Supervivencia acumulada de los pacientes con herencia AR en comparación con los pacientes RLX.

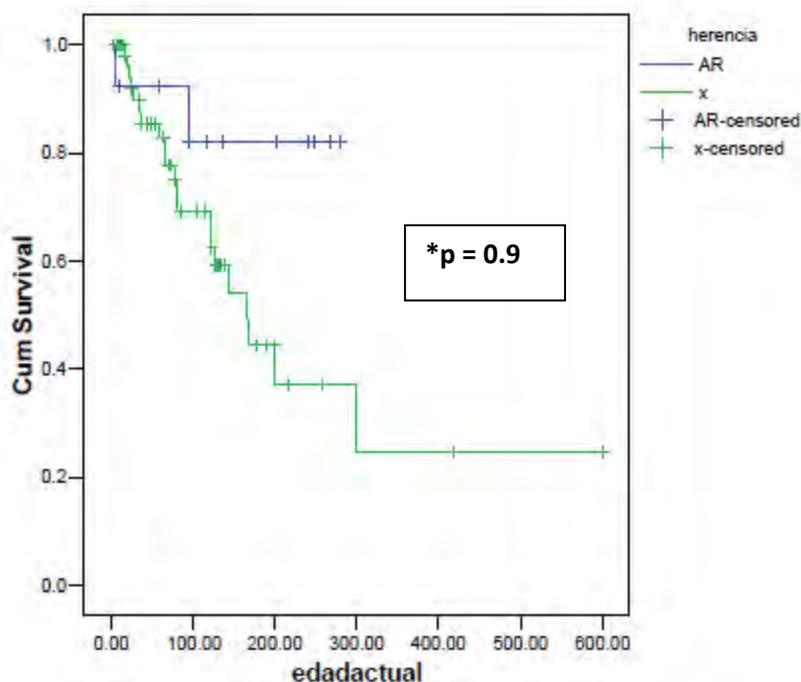


Tabla 3. Causas de muerte en 25 pacientes.

| No. paciente | Causas de muerte |
|--------------|--|
| 1 | Choque séptico de foco pulmonar |
| 2 | Choque séptico, aspergilosis pulmonar |
| 3 | Choque séptico, hemorragia pulmonar, aspergilosis pulmonar |
| 4 | Sepsis pulmonar |
| 5 | Choque séptico, hemorragia pulmonar, aspergilosis invasiva |
| 6 | Sepsis, aspergilosis pulmonar |
| 7 | Choque mixto refractario, insuficiencia respiratoria, cardiaca y renal, neumonía |
| 8 | Choque séptico, aspergilosis |

| | |
|----|--|
| 9 | Choque séptico, hemorragia pulmonar, aspergilosis invasiva |
| 10 | Choque séptico, aspergilosis ósea vertebral |
| 11 | Choque séptico, ventriculitis por <i>Candida krusei</i> |
| 12 | Hemorragia pulmonar |
| 13 | Fibrilación ventricular, hemorragia pulmonar, aspergilosis pulmonar |
| 14 | Herniación cerebral por edema cerebral, choque séptico, neumonía nosocomial, síndrome hemofagocítico, |
| 15 | Falla orgánica múltiple, sepsis pulmonar, sepsis abdominal |
| 16 | Choque séptico |
| 17 | Choque séptico, infarto cerebral |
| 18 | Síndrome de fuga aérea por fístulas broncopulmonares, insuficiencia respiratoria, neumonía, absceso pulmonar |
| 19 | Choque séptico, aspergilosis pulmonar |
| 20 | Hemorragia pulmonar, aspergilosis pulmonar |
| 21 | Choque séptico |
| 22 | Sepsis pulmonar, Insuficiencia respiratoria |
| 23 | Choque séptico, neumonía complicada con derrame |
| 24 | Insuficiencia respiratoria, neumonía |
| 25 | Hemorragia pulmonar, choque séptico, aspergilosis pulmonar |

Tabla 4. Se describe el número de pacientes y el tipo de infección que presentaron.

| Sitio de infección | Número de pacientes | Porcentaje (%) |
|----------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Neumonía | 58 | 79.5 |
| Gastroenteritis | 46 | 63 |
| Fiebre sin foco | 44 | 60.3 |
| Linfadenitis/adenitis supurativa | 43 | 58.9 |
| Sepsis | 40 | 54.8 |
| Infección cutánea/subcutánea | 34 | 46.6 |
| Infección de vías urinarias | 33 | 45.2 |
| Infección por BCG | 30 | 44.1 |
| Varicela | 20 | 27.4 |
| Absceso pulmonar | 18 | 24.7 |
| Sinusitis | 18 | 24.7 |
| Otitis media aguda | 17 | 23.3 |
| Salmonelosis | 15 | 20.5 |
| Absceso hepático | 11 | 15.1 |

| | | |
|--------------------|----|------|
| Absceso perianal | 11 | 15.1 |
| Osteomielitis | 10 | 13.7 |
| Peritonitis | 9 | 12.3 |
| Sinovitis/artritis | 4 | 5.5 |
| Meningitis | 4 | 5.5 |
| Absceso cerebral | 3 | 4.1 |

Tabla 5. Número de eventos promedio en las que se presentó cada tipo de infección, incluyendo sólo los pacientes que las presentaron.

| Tipo de infección | Número de eventos promedio por paciente (desviación estándar) |
|----------------------------------|--|
| Linfadenitis/adenitis supurativa | 3.5 (2.8) |
| Neumonía | 2.7 (2.1) |
| Gastroenteritis | 2.3 (1.9) |
| Infección cutánea y/o subcutánea | 2.2 (1.8) |
| Otitis media aguda | 2.1 (1.7) |
| Fiebre sin foco | 1.98 (1.1) |
| Infección de vías urinarias | 1.9 (1.8) |
| Absceso perianal | 1.8 (1.7) |
| Sepsis | 1.7 (1) |
| Meningitis | 1.5 (0.6) |
| Absceso hepático | 1.5 (0.7) |
| Absceso hepático | 1.5 (0.7) |
| Salmonelosis | 1.4 (1.1) |
| Sinovitis/artritis | 1.3 (0.5) |
| Absceso pulmonar | 1.3 (0.6) |
| Peritonitis | 1.1 (0.3) |
| Osteomielitis | 1.2 (0.4) |
| Absceso cerebral | 1 (0) |

Tabla 6. Agentes aislados por género y/o especie y sitio de aislamiento.

**Escherichia coli* enteropatógena con betalactamasa de espectro extendido (BLEE) ** *Klebsiella pneumoniae* BLEE

| Microorganismo | Sitio de aislamiento (número de aislamientos) | Número de aislamientos |
|-----------------------------------|---|-------------------------------|
| <i>Aspergillus spp.</i> | Pulmón (15), ósea (1), invasiva (1) | 18 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Absceso hepático (4), absceso cervical (2), aspirado bronquial (2), absceso piel (2), absceso axilar (1), hemocultivo (1), secreción de adenopatía (1), hemocultivo (1), secreción de oído (1), ganglio mesentérico (1), biopsia 1er metatarsiano derecho (1) | 17 |
| <i>Escherichia coli</i> | Urocultivo (9), coprocultivo (2)*, cultivo de catéter (1), absceso hepático (1), celulitis (1) | 14 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | Aspirado bronquial (5), hemocultivo (4), hemocultivo central (2), punta de catéter (1), fístula perianal (1), lavado broncoalveolar (1) | 14 |
| <i>Candida albicans</i> | Aspirado bronquial (4), urocultivo (4), cavidad oral (3), hemocultivo (1), no especificado (1) | 13 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | Aspirado bronquial (3), coprocultivo (2), urocultivo (2), hemocultivo (1), fístula perianal (1), secreción absceso (1), LCR (1)** | 11 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Aspirado bronquial (6), hemocultivo central (2), ganglio abscedado (1), urocultivo (1), líquido peritoneal (1) | 11 |
| <i>Staphylococcus hominis</i> | Hemocultivo (6), aspirado bronquial (2), absceso cervical (1), secreción (1), cultivo de herida (1) | 11 |
| <i>Burkholderia cepacia</i> | Hemocultivo (4), aspirado bronquial (2), líquido pleural (1), biopsia pulmonar (1), no especificado (1) | 9 |
| <i>Serratia marcescens</i> | Aspirado bronquial (3), hemocultivo (1), absceso cervical (1), ganglio cervical (1), absceso pulmonar (1), absceso hepático (1), secreción de absceso de pie (1) | 9 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | Lavado broncoalveolar (3), aspirado bronquial (2), hemocultivo central (2), fístula perineal (1) | 8 |
| <i>Salmonella spp.</i> | Coprocultivo (4), hemocultivo (3), urocultivo (1) | 8 |
| <i>Enterococcus faecium</i> | Aspirado bronquial (3), lavado broncoalveolar (1), hemocultivo central (1), LCR (1), secreción (1) | 7 |
| <i>Micobacterias</i> | Ganglionar (2), esplénica (1), renal (1), pulmonar(2) | 6 |
| <i>Penicillium spp.</i> | Aspirado bronquial (6) | 6 |
| <i>Streptococcus mitis</i> | Hemocultivo (3), aspirado bronquial (2), aspirado nasofaríngeo (1) | 6 |

| | | |
|--|---|---|
| <i>Enterobacter cloacae</i> | Lavado broncoalveolar (2), hemocultivo central (1), secreción de oído (1), aspirado bronquial (1) | 5 |
| <i>Salmonella</i> grupo D | Mielocultivo (3), coprocultivo (2) | 5 |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i> | Aspirado bronquial (3), secreción (1) | 4 |
| <i>Candida tropicalis</i> | Urocultivo (2), hemocultivo central (1), SDVP (1) | 4 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | aspirado bronquial (2), urocultivo (1), no especificado (1) | 4 |
| <i>Salmonella choleraesuis</i> | Hemocultivo (1), coprocultivo (1) | 4 |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | Aspirado bronquial (2), hemocultivo (1), absceso hepático (1) | 4 |
| <i>Citrobacter freundii</i> | Aspirado bronquial (1), hemocultivo (2) | 3 |
| <i>Pseudomonas putida</i> | Aspirado bronquial (3) | 3 |
| <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> | Hemocultivo (1), punta de catéter (2) | 3 |
| <i>Streptococcus</i> grupo viridans | Aspirado bronquial (2), lavado broncoalveolar (1) | 3 |
| <i>Streptococcus salivarius</i> | Hemocultivo (1), aspirado bronquial (2) | 3 |
| <i>Acinetobacter johnsonii</i> | Hemocultivo (2) | 2 |
| <i>Blastocystis hominis</i> | Coproparasitoscópico (2) | 2 |
| <i>Candida spp.</i> | Urocultivo (1), secreción (1) | 2 |
| <i>Klebsiella spp.</i> | Secreción (1), no especificado (1) | 2 |
| <i>Pseudomonas stutzeri</i> | Hemocultivo (1), cultivo de herida (1) | 2 |
| <i>Streptococcus milleri</i> | Aspirado bronquial (2) | 2 |
| <i>Streptococcus mutans</i> | Aspirado bronquial (2) | 2 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | Biopsia de piel (1) | 1 |
| <i>Actinomyces israelii</i> | Biopsia pulmón (1) | 1 |
| <i>Aerococcus viridans</i> | Cultivo nasofaríngeo (1) | 1 |
| <i>Campylobacter spp.</i> | Coprocultivo (1) | 1 |
| <i>Candida guilliermondii</i> | Urocultivo (1) | 1 |
| <i>Candida krusei</i> | LCR (1) | 1 |
| <i>Candida parapsilosis</i> | Urocultivo (1) | 1 |
| <i>Cladosporium spp.</i> | Aspirado bronquial (1) | 1 |
| <i>Endolimax nana</i> | Coproparasitoscópico (1) | 1 |
| <i>Entamoeba histolytica</i> | Líquido Pleural (1) | 1 |
| <i>Klebsiella ozaenae</i> | Úlcera cutánea (1) | 1 |
| <i>Pantoea agglomerans</i> | Líquido peritoneal (1) | 1 |
| <i>Propionibacterium spp.</i> | Hemocultivo (1) | 1 |
| Quistes de <i>Entamoeba histolytica</i> | Coproparasitoscopio (1) | 1 |

| | | |
|--|-------------------------|---|
| Quistes de <i>Giardia lamblia</i> | Coproparasitoscopio (1) | 1 |
| Quistes de <i>Pneumocystis jiroveci</i> | Aspirado bronquial (1) | 1 |
| <i>Salmonella</i> grupo B | Hemocultivo (1) | 1 |
| <i>Salmonella typhi</i> | Hemocultivo (1) | 1 |
| <i>Staphylococcus capitis</i> subesp. <i>ureolyticus</i> | Hemocultivo (1) | 1 |
| <i>Staphylococcus cohnii</i> subesp. <i>cohnii</i> | Hemocultivo (1) | 1 |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | Punta de catéter (1) | 1 |
| <i>Staphylococcus sciuri</i> | Urocultivo (1) | 1 |
| <i>Staphylococcus simulans</i> | Aspirado bronquial (1) | 1 |
| <i>Streptococcus intermedius</i> | Absceso SNC (1) | 1 |
| <i>Streptococcus oralis</i> | Aspirado bronquial (1) | 1 |
| <i>Streptococcus parasanguis</i> | Aspirado bronquial (1) | 1 |
| <i>Streptococcus sanguinis</i> | Hemocultivo (1) | 1 |
| <i>Streptococcus uberis</i> | Líquido peritoneal (1) | 1 |
| <i>Trichosporon asahii</i> | Orina (1) | 1 |

Figura 2. Infección por BCG en pacientes con ECG y otras infecciones por micobacterias (no BCG)

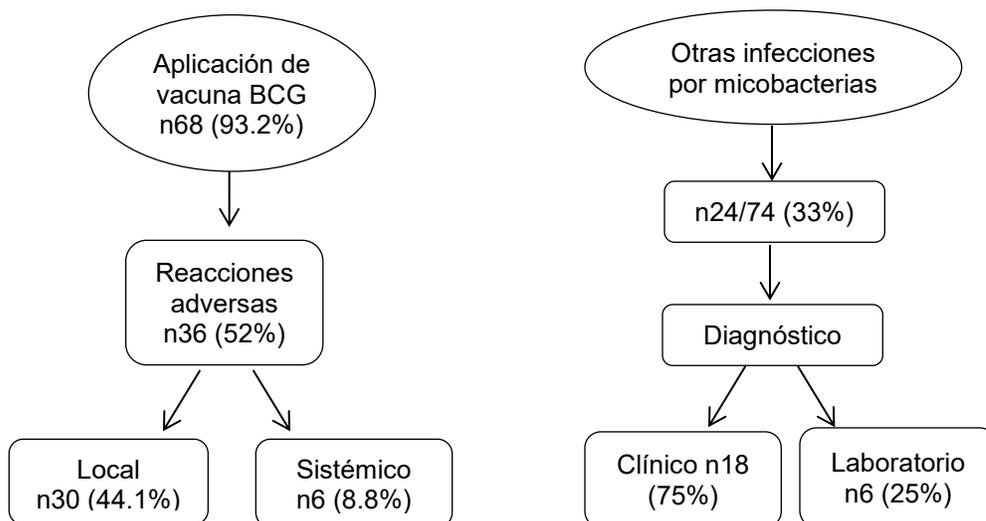


Tabla 7. Sitio de infección y método diagnóstico de los pacientes diagnosticados por laboratorio.

| | Sitio de infección | Método diagnóstico |
|---|--------------------------------------|---|
| 1 | Ganglionar | Tinción Ziehl-Neelsen |
| 2 | Esplénica | Tinción Ziehl-Neelsen |
| 3 | Renal/ pulmonar | Cultivo <i>M. gordonae</i> / <i>M. tuberculosis</i> |
| 4 | Ganglionar | Tinción Ziehl-Neelsen |
| 5 | Pulmonar | Cultivo <i>M. tuberculosis</i> |
| 6 | Ganglionar, pulmonar, esplénica, LCR | Tinción, cultivo y PCR <i>M. tuberculosis</i> |

Tabla 8. Sitios de infección por micobacterias de 24 pacientes.

