



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

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

**TITULO DE TESIS**

**“ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN NIÑOS CON  
INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO 2007-  
FEBRERO 2017  
TESIS”**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

PRESENTA:  
**DRA. MARIANA ORDOÑEZ CARDENAS**

TUTOR DE TESIS:  
**DR. ERICK TORO MONJARRAZ**

TUTORES METODOLÓGICOS:  
**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
FIS.MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**



CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2018



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.

**ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN NIÑOS CON  
INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRIA EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO 2007-  
FEBRERO 2017  
TESIS”**

**DR. JOSÉ NICOLÁS REINÉS MANZUR**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

**DR. JAIME ALFONSO RAMÍREZ MAYANS**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN  
PEDIÁTRICA

**DR. ERICK TORO MONJARRAZ**  
TUTOR DE TESIS

**DR, DAVID AVELAR RODRIGUEZ**  
ASESOR ESTADISTICO

Introducción	Las enfermedades inflamatorias del intestino (EII), incluida la enfermedad de Crohn (EC) la colitis ulcerosa (CU) y la colitis indeterminada tienen una patogenia multifactorial con interacciones complejas entre las predisposiciones poligenéticas y los factores ambientales. Sin embargo, la EII también puede ser causada por enfermedades monogénicas, como las inmunodeficiencias primarias (IDP).
Método	Se trató de un estudio retrospectivo y descriptivo, se realizó en el paquete SPSS versión 21.0 (IMB SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Se utilizó el test de Kolmogorov-smirnov para probar normalidad en las variables numéricas. Para el análisis descriptivo, los resultados se presentaron en medias y desviaciones estándar para las variables con distribución normal, y para las de distribución anormal, se presentaron en medianas y rango intercuartil. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias relativas y absolutas. Para evaluar las variaciones de las variables numéricas con distribución normal por el tipo de EII, se utilizó ANOVA de una vía. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo
Resultados	Se revisaron un total de 146 expedientes, y de estos, 40 cumplieron con los criterios de inclusión. De los cuales, el 57.5% (n=23) fueron del sexo masculino, con una edad promedio de atención en el INP de $74.4 \pm 52.2$ meses. La edad del diagnóstico de la EII fue de $7.1 \pm 4.2$ años, y la edad del diagnóstico de la IDP fue de $7.12 \pm 4.6$ años. Las recaídas por año fueron 1.0 (0-2). Con PCR al momento del diagnóstico de 0.5 mcg/dl (0.3-1.3).
Conclusiones:	Es importante tener en cuenta el diagnóstico de Inmunodeficiencia primaria en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y a su vez en lo niños con IDP es necesaria la vigilancia de síntomas gastrointestinales ya que es un grupo de pacientes con una alta prevalencia de EEI.

## Contenido

RESUMEN.....	5
ANTECEDENTES .....	5
ETIOLOGÍA .....	11
EPIDEMIOLOGÍA .....	12
FISIOPATOLOGÍA .....	13
MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	15
DIAGNÓSTICO.....	17
TRATAMIENTO .....	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
JUSTIFICACIÓN.....	21
OBJETIVOS: .....	22
MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	23
CRITERIOS DE INCLUSIÓN: .....	23
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	23
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	24
TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	27
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	27
RESULTADOS.....	28
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIONES.....	40
BIBLIOGRAFÍAS .....	41

## RESUMEN

### ANTECEDENTES

Las enfermedades inflamatorias del intestino (EII), incluida la enfermedad de Crohn (EC) la colitis ulcerosa (CU) y la colitis indeterminada tienen una patogenia multifactorial con interacciones complejas entre las predisposiciones poligenéticas y los factores ambientales. Sin embargo, la EII también puede ser causada por enfermedades monogénicas, como las inmunodeficiencias primarias (IDP).<sup>2</sup>

Se cree que Alfred el Grande, considerado el primer Rey de Inglaterra (849-899 CE), puede haber tenido enfermedad de Crohn(CD); Sin embargo no fue hasta 1913 que se identificó una enfermedad discreta que se asemeja a lo que ahora se considera CD, cuando Kennedy Dalziel, un médico británico, describió pacientes con inflamación transmural del intestino delgado y grueso. Posteriormente, en 1932, el Dr. Burrill Crohn y colaboradores describieron una enfermedad que causaba inflamación del íleon terminal y que llamaron ileítis regional o terminal más tarde referida como CD. <sup>1</sup>

La enfermedad intestinal crónica inespecífica (CUCI) fue descrita por primera vez en la antigua Grecia por Hipócrates como una afección caracterizada por diarrea crónica y heces con sangre. En el 1600, Thomas Sydenham, un médico británico, llamó a esta enfermedad flujo sangriento<sup>1</sup>

El primer avance que estableció a la enfermedad inflamatoria intestinal como la principal enfermedad autoinmune intestinal ocurrió en la década de 1950 cuando se observó que los síntomas en pacientes con IDP y CUCI respondieron a los corticosteroides.<sup>1</sup>

En la década de 1970, los moduladores inmune tradicionales, predominantemente análogos de tiopurina, comenzaron a utilizarse y, finalmente, se convirtieron en agentes preservadores de esteroides de primera línea.<sup>1</sup>

En 1997, Targan et al publicaron los hallazgos del llamado estudio con Infliximab (cA2) en la enfermedad de Crohn, que evaluó la efectividad del anticuerpo biológico contra el factor de necrosis tumoral (TNF)) en la inducción de la remisión en CD luminal. Este estudio comenzó la era de los productos biológico.<sup>1</sup>

Durante la primera década del siglo XXI, los productos biológicos comenzaron a emerger gradualmente como los agentes terapéuticos más eficaces y centrales utilizados para inducir y mantener la remisión en CD y CU de moderada a grave.<sup>1</sup>

Recientemente, se ha descrito que un número cada vez mayor de inmunodeficiencias primarias, se presentan principalmente, o únicamente como EII en la edad pediátrica. El reconocimiento temprano de estas condiciones permite la adaptación de terapias y, por lo tanto, beneficia directamente el curso de las EII. Existen diferentes presentaciones clínicas en la EII y características de la historia del paciente, los hallazgos clínicos y los resultados de diagnóstico indicativos de una IDP causal.<sup>2</sup>

Los posibles predictores son la aparición precoz de la enfermedad, la necesidad de nutrición parenteral, la falta de respuesta a la terapia inmunosupresora estándar, la consanguinidad de los padres, una mayor susceptibilidad a infecciones, ciertos hallazgos histopatológicos y análisis de sangre que son atípicos para la EII clásica<sup>2</sup>

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos raros que afectan el desarrollo y la función de las células inmunes. Hasta la fecha, se han identificado más de 150 defectos y el número está creciendo.

El tracto gastrointestinal (GI) es el segundo órgano diana afectado después del tracto respiratorio. Ya que el GI es el órgano linfoide más grande en el cuerpo con una función única para manejar el proceso de regulación y supresión de antígenos extraños, incluidos virus, bacterias, parásitos y alimentos. Por lo tanto, en la IDP, la disfunción de los mecanismos reguladores que mantienen el equilibrio entre la inmunidad activa y la tolerancia en el intestino puede provocar daño de la mucosa y enfermedades gastrointestinales crónicas. Es por ello que los trastornos gastrointestinales (GI) se presentan en 5% a 50% de los pacientes con inmunodeficiencias primarias <sup>3,4</sup>

Ahora hay más de 50 defectos monogénicos o monogénicos y un IDP poligénico común asociado a la EII, los trastornos monogénicos oscila entre 10 y 20%.<sup>5</sup>

Las IDP modifican profundamente la esperanza de vida y la calidad de vida, principalmente debido a la mayor susceptibilidad a las infecciones, las enfermedades inmunitarias, como la alergia y la inflamación crónica de tracto digestivo.<sup>6</sup>

Entre las IDP que se ha visto más comúnmente asociadas con EII son la deficiencia selectiva de inmunoglobulina A, la Inmunodeficiencia común variable, Inmunodeficiencia combinada de células T y B, Inmunodeficiencia combinada severa, en los trastorno de la función fagocítica se encuentra la enfermedad Granulomatosa Crónica, así como entre los trastornos ligado a X que es causado por mutaciones en la



proteína WAS (WASp) se encuentra el síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) que la EII se ha descrito hasta en un 10% tipo colitis ulcerosa en estos pacientes, sin embargo por ser un grupo de más de 150 tipos de inmunodeficiencias en este año 2018 se clasificaron 9 grupos, de donde se subdivide en subgrupos las cuales son :

1- Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral donde se encuentran: a) Inmunodeficiencias combinadas graves SCID, definidas por linfógena de células T CD3 \*. b) Inmunodeficiencias combinadas generalmente menos profundas que la inmunodeficiencia combinada severa; 2 características asociadas o sindrómicas donde se encuentran a) trombocitopenias congénitas b) Defectos de reparación del ADN c)displasias inmuno óseas d)defectos tímicos congénito adicionales e) síndromes hiper igE f)disqueratosis congénita g)defectos en el metabolismo de la vitamina b12 y folatos h)displasia ectodérmica anhidrotica; Grupo 3-Predominantemente deficiencias de anticuerpos las cuales son: a)Hipogammaglobulinemia y b) Otras deficiencias de anticuerpos, tipo 4-enfermedades con desregulación inmune que son: a) Linfocitosis hemofagocítica (HLH) y susceptibilidad a virus Epstein Barr b) Síndromes con autoinmunidad y otros donde se encuentra CTLA-4 citotóxica; 5- Defectos congénitos del número de fagocitos, función o ambos, que son: a) Neutropenia b) defectos funcionales; 6. Defectos intrínsecos e inmunidad innata, donde se encuentran: a) Infecciones bacterianas y Parasitosis b) Susceptibilidad mendeliana a la enfermedad mico bacteriana (MSMD). Grupo 7-trastornos auto inflamatorio, 8-deficiencias del complemento y 9-fenotipos dentro las cuales se encuentran: a) asociada con mutaciones somáticas b) asociada con auto anticuerpos. <sup>4,18</sup>

La enfermedad inflamatoria intestinal se define como un trastorno con inflamación crónica idiopática y recurrente del TGI. La EII clásica generalmente se presenta durante la tercera década con diarrea recurrente o crónica y dolor abdominal <sup>2</sup>

En la colitis ulcerosa, la inflamación intestinal se limita al colon y la diarrea con sangre es una presentación común. Los hallazgos endoscópicos incluyen una inflamación ulcerosa continua que se extiende desde el ano hasta las partes proximales del colon. Histopatológicamente, la inflamación se limita a la mucosa y muestra abscesos característicos de las criptas. La extensión de la inflamación se clasifica como proctitis, proctosigmoiditis, colitis izquierda y pancolitis <sup>2,3</sup>

Por el contrario, la enfermedad de Crohn puede afectar segmentariamente a cualquier parte del TGI, generalmente el íleon terminal, lo que resulta en dolor abdominal y desnutrición como síntomas principales. La mucosa inflamada segmentaria a menudo permanece intacta y puede mostrar lesiones aftosas; Conduce a una inflamación transmural que predispone a un curso de enfermedad fistulosa y estenosante y se presenta con una formación de granuloma característica. La formación de granuloma se considera debida a la desregulación inmunológica, pero la patogénesis precisa se entiende de forma incompleta.<sup>2</sup>

Las manifestaciones extra intestinales de EII ilustran la desregulación inmune sistémica aparecen hasta en un 23-35% de los pacientes con CUCI, siendo las más comunes las articulares, seguidas por las dermatológicas en 1-5% en forma de piodermia gangrenoso y más raramente la estomatitis aftosa recidivante, oculares, como uveítis y epiescleritis

Las manifestaciones hepatobiliares, por su parte, aparecen hasta en un 15% de los pacientes la forma más común de manifestación es la Peri colangitis, la más temida es la colangitis esclerosante Primaria (CEP) y la menos frecuente es la hepatitis autoinmune reportada en menos del 0.5% de los pacientes.<sup>2,17</sup>

Respecto a CD son más comunes las manifestaciones extra intestinales, las cuales son artritis periférica hasta en un 20% de los pacientes, de las cutáneas la lesión más frecuente es el eritema nodoso, que se observa en casi 15% de los pacientes; Las oculares se encuentra hasta en 4% de los paciente sobre todo aquellos con afección predominantemente colónica las presentan, son uveítis e infiltrados corneales, A nivel hepático, las alteraciones histopatológicas más frecuentes son la peri colangitis, esteatosis, cirrosis y hepatitis inespecífica. La enfermedad de Crohn guarda relación excepcionalmente con la Colangitis Esclerosante. Se ha detectado colelitiasis en cerca del 33% de los pacientes con EC de afección ileal.<sup>2, 17</sup>

La colitis indeterminada (CI) se considera a la enfermedad intestinal crónica que afecta exclusivamente al colon tras excluir la colitis infecciosa y otras causas de colitis, las lesiones endoscópicas no permiten distinguir si se trata de CUCI o EC y en el estudio histológico, existe una desestructuración de la arquitectura de las criptas (más 10%) e inflamación. La importancia de esta entidad es que a pesar de tratamiento médico utilizado su curso clínico es peor, fundamentalmente cuando se hace referencia al tratamiento quirúrgico, aún no está claro si en este grupo de pacientes se recomienda la pancolectomía total y un reservorio ileoanal por la posibilidad de que produzca un fracaso de reservorios con ileostomía definitiva<sup>7</sup>.

Otros autores proponen agotar todas las posibilidades diagnósticas disponibles, como son los estudios serológicos (determinación de ANCA, ASCA, anti flagelina y anti OmpC (3) así como nuevas pruebas endoscópicas como la capsula endoscópica, la enteroscopia con doble balón y la toma de biopsias a otros niveles del intestino para etiquetar adecuadamente la CI.<sup>7</sup>

Todos los pacientes con inmunodeficiencias primarias tienen un mayor riesgo de neoplasia con mayor frecuencia linfoma no Hodgkin. (NHL) y el tracto gastrointestinal suele ser el sitio primario de afectación.<sup>8</sup>

## **ETIOLOGÍA**

La aproximación multidisciplinaria (epidemiológica, histopatológica, genética e inmunológica) a los dos fenotipos clínicos principales de EII, junto con los hallazgos obtenidos en diferentes modelos de enterocolitis experimentales espontáneas, inducidas por agentes químicos, por defectos en la barrera epitelial o por manipulación genética del sistema inmunitario) permiten tener hoy algunas ideas sobre el “cómo” y el “por qué” de éstas.<sup>9</sup>

Así todo inclina a pensar que la EII traduce un conflicto inmunológico entre antígenos (Ag) intraluminales procedentes fundamentalmente de la flora microbiana intestinal y el sistema inmunitario local, tanto innato como adquirido, el que por diversas razones ha perdido su habitual “actitud tolerante” frente a aquel ecosistema microbiano; todo esto bajo una compleja regularización poligénica con acontecimientos mutacionales que pueden manifestarse en diferentes formas patogénicas, modulada por factores ambientales todavía mal conocidos. Como consecuencia se pone en marcha una respuesta inmunitaria agresiva y quizás aberrante, que origina una inflamación local, crónica y recurrente.<sup>9</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La EII afecta aproximadamente 1.3 millones de estadounidenses, 2.3 millones de personas en Europa y cientos de miles a nivel mundial.<sup>10</sup>

A nivel mundial, la incidencia de CUCI varía ampliamente entre el 0.5 y 24.5 por cada 100,000 habitantes. Las tasas con mayor incidencia de CUCI se reportan en Estados Unidos (0-19.2 por 100,000 habitantes) y en Europa 0.6 a 24.3 por 100,000 habitantes.<sup>10</sup>

La incidencia de la Enfermedad de Crohn oscila entre 0,1 y 16 por 100,000 personas a nivel mundial.<sup>1</sup> Específicamente, los reportes con mayor número de casos reportados ocurre en Australia (29.3 por cada 100,000 habitantes), en Norteamérica (20.2 por cada 100,000) y en Europa del Norte (10.6 por cada 100,000) (8,2) La prevalencia de la EII oscila de 37.5 a 248.6 por 100,000 para la CUCI y 4.9-505 por 100,00 habitantes para la EC.<sup>10</sup>

Eso respecto a la población general, en cuanto a pacientes pediátricos la incidencia de EC ha aumentado progresivamente, mientras la de CU ha permanecido estable en diferentes registros prospectivos llevados a cabo en Canadá y Reino Unido la incidencia anual para EC oscila entre 2,3 y 8,4 cada 100 000 menores de 18 años y entre 1,9 y 3,2 para CU. La prevalencia reportada de EII es entre 41 y 79 casos por 100 000 en Estados Unidos y norte de Europa.<sup>11</sup>

La incidencia de EII en los últimos 50 años se ha incrementado dramáticamente. En un momento la sospecha de trastorno de inmunodeficiencia primaria (PID) como causa de EII fue baja en pacientes con enfermedad pediátrica y grave; Con la evolución de la epidemiología de la EII, se ha vuelto más difícil definir la población que se beneficiaría de

una evaluación para el PID; Según Kelsen en una cohorte europea el año 2017 hubo un aumento dramático en la incidencia de EII predominado la enfermedad de Crohn en edad pediátrica.<sup>5</sup>

En Escocia, ha habido un aumento del 500% en los últimos 40 años con la tasa de aumento más rápida en solo la última década; En Canadá, el aumento más pronunciado se observó en los niños muy pequeños diagnosticados con menos de cinco años de edad, conocidos como EII de inicio muy temprano (VEO-EII).<sup>5,8</sup>

Otra característica de la EII son las apariciones familiares. Entre el 15 y el 20% de los pacientes con EII un miembro de la familia está afectado y en los pediátricos el 30% tiene un historial familiar positivo Con riesgo de desarrollar enfermedad de Crohn en gemelos monocigóticos de hasta el 50%, mientras que la tasa de dicigotos es solo 2-4%.Las variantes genéticas más comúnmente identificadas en los estudios de asociación del genoma completo para la enfermedad de Crohn son variantes en el gen NOD2 (CARD15) tratándose de una inmunodeficiencia leve.<sup>5</sup>

En México, no existen estadísticas a nivel nacional que acerca de la EII en pediatría con relación con inmunodeficiencias primarias

## **FISIOPATOLOGÍA**

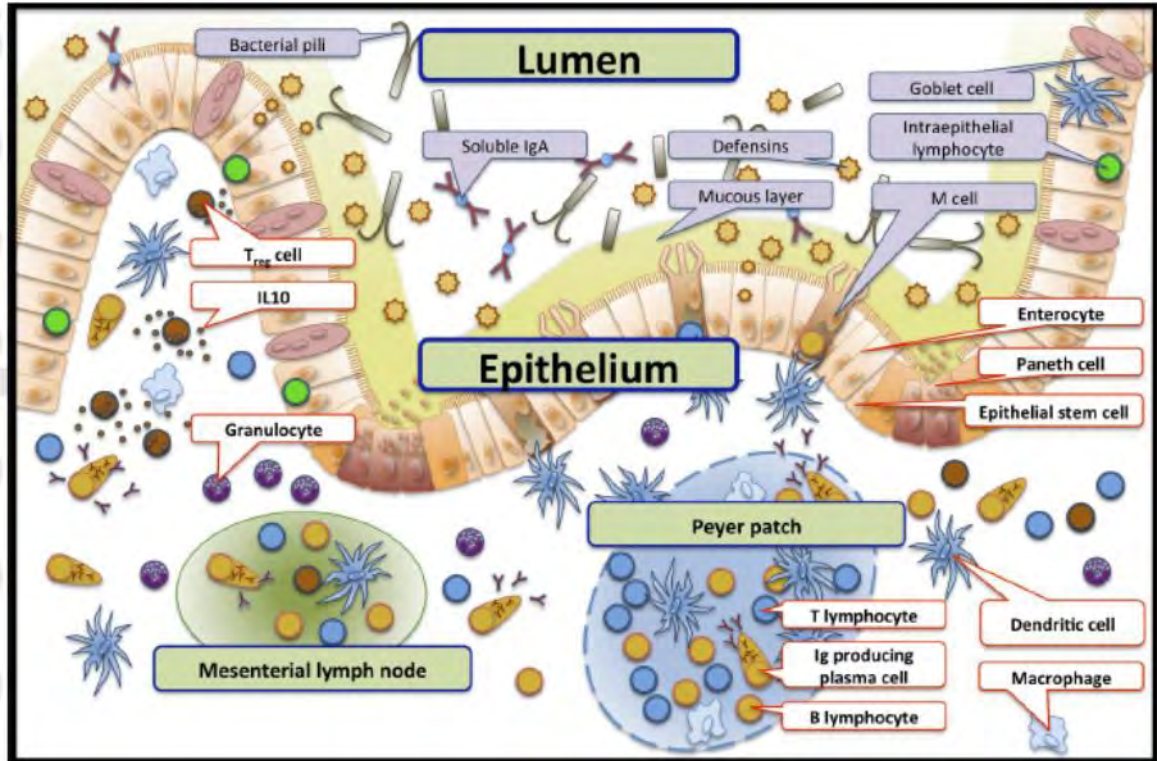
Los trastornos gastrointestinales (GI) se presentan en 5% a 50% de los pacientes con inmunodeficiencias primarias. Esto se debe a que el intestino es el órgano linfoide más grande del cuerpo, contiene la mayoría de los linfocitos y produce grandes cantidades de inmunoglobulina (Ig).<sup>4</sup>

Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la inmunidad intestinal

La superficie de 30 m<sup>2</sup> del tracto gastrointestinal (TGI) está constantemente expuesta a innumerables antígenos y microorganismos.

El tejido linfoide asociado al intestino (GALT) es el órgano linfoide más grande del cuerpo. Un equilibrio constante de inflamación fisiológica permite al intestino digerir y absorber nutrientes y al mismo tiempo controlar las bacterias potencialmente dañinas. Por lo tanto, un equilibrio inmunológico es de suma importancia para el suministro nutricional y la integridad de nuestro organismo. Diferentes barreras inmunológicas protegen la integridad del tracto digestivo. <sup>2</sup>

La primera línea de defensa es la barrera epitelial con sus uniones intercelulares, las células caliciformes que producen moco y las células de Paneth, que producen y secretan péptidos antimicrobianos en la luz intestinal. En segundo lugar, los leucocitos intraepiteliales participan en la compleja inmunidad local mediada por células. Además, los leucocitos residentes en la lámina propia, incluidas las células del sistema inmune innato, las células plasmáticas que producen IgA y las células T convencionales y no convencionales, organizan la inmunidad intestinal (Fig. 1). Por lo tanto, es concebible que la desregulación en esta red multifacética pueda dar como resultado susceptibilidad a la infección o inflamación patológica. <sup>2</sup>



## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El 25% de la EII se presenta en la infancia o la adolescencia y solo el 1% antes de los 6 años, luego se denomina EII de inicio muy temprano (VEOIBD). En algunos IDP, la inflamación gastrointestinal debido a la disregulación inmune es el síntoma inicial o principal y puede manifestarse antes que otras características de la IDPI.<sup>2, 15</sup>

La colitis ulcerativa generalmente comienza en el recto y se desarrolla de forma proximal, afectando a la mucosa en un patrón simétrico ininterrumpido. Los síntomas de presentación más comunes son sangrado rectal, diarrea y dolor abdominal. Los estudios de cohortes pediátricos realizados a fines de la década de 1990 demostraron que el 43% de los pacientes tenían enfermedad leve en el momento de la presentación, mientras que el 57% de los niños tenían enfermedad grave [12]. Los pacientes con enfermedad leve tienen signos sistémicos limitados y efectos insignificantes en la nutrición.<sup>5</sup>



Estos pacientes generalmente responden bien a la terapia. Aquellos que tienen una enfermedad moderada pueden tener diarrea sanguinolenta y sensibilidad abdominal. La pérdida de peso, la fiebre, la anemia y los calambres frecuentes son comunes en este grupo. Se observa colitis severa en aproximadamente el 10% de los pacientes pediátricos en los que se observa sensibilidad abdominal, fiebre, marcadores inflamatorios elevados y diarrea sanguinolenta frecuente. Estos pacientes pueden presentar complicaciones graves, como hemorragia, megacolon tóxico o perforación.<sup>5</sup>

La enfermedad de Crohn puede afectar cualquier porción del tracto gastrointestinal. Los síntomas se relacionan con el sitio de la afección, y la afectación del intestino delgado a menudo es anunciada por un crecimiento deficiente, pérdida de peso, dolor abdominal y deficiencias nutricionales.<sup>5</sup>

La enfermedad gastrointestinal se manifiesta en tres cursos distintos: inflamatorio, por el cual la inflamación de la mucosa produce diarrea y dolor; fistulizante por lo que la inflamación transmural progresiva produce fístulas entre el intestino inflamado y las estructuras adyacentes; y estenosante, en el cual la inflamación recurrente / crónica produce estenosis que resultan en obstrucción intestinal; Además de los hallazgos gastrointestinales característicos de esta enfermedad, los pacientes pueden presentar manifestaciones extra intestinales que incluyen hallazgos oculares, patología muscular esquelética y enfermedad mucocutánea, junto con signos sistémicos de inflamación, como fiebre y una proteína C-reactiva elevada.<sup>12</sup>

Por lo tanto, indiscutiblemente, la EC es un síndrome que refleja una inflamación persistente. La cual es una manifestación de una IDP putativa, ya que entre los PID, se observan "síndromes de inflamación persistente" en diversos trastornos.<sup>12</sup>

Un estudio retrospectivo de Italia en 2015 analizó las manifestaciones de CVID en 13 niños y sus síntomas gastrointestinales incluyeron dispepsia / dolor epigástrico, dolor abdominal, diarrea, vómitos y estreñimiento. Los resultados histopatológicos obtenidos durante la endoscopia gastrointestinal mostraron que más de la mitad tenían infiltrado de células T, 77% tenían ausencia de células plasmáticas y 15% tenían atrofia de la mucosa. El 10% de los pacientes con inmunodeficiencia común variable (IDCV) puede tener enteropatía CVID, definida como hipogammaglobulinemia con malabsorción. También se encontró que la enfermedad autoinmune y linfoproliferativa que afecta el intestino también es común en los niños con IDCV.<sup>13</sup>

Otro estudio retrospectivo en México demostró resultados similares. El estudio incluyó a 43 pacientes con IDCV, con una mediana de aparición de enfermedad de 13.7 años. El 44% de los pacientes tenían diarrea crónica no infecciosa y el 79% tenían pérdida de peso.

Los resultados de la histología mostraron que 2 pacientes tenían infiltración eosinofílica, 1 tenía hiperplasia linfoide en la biopsia y 2 tenían hallazgos sugestivos de enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>13</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

Los posibles predictores de una EPI son la aparición temprana de la enfermedad, un curso de enfermedad particularmente grave, la falla en el tratamiento inmunosupresor estándar y la manifestación de complicaciones (extra) intestinales (8). Además, la consanguinidad de los padres, una historia familiar positiva y hallazgos sindrómicos, inmunológicos o infecciosos adicionales pueden dar pistas sobre una EPI subyacente.<sup>2</sup>

La diarrea es un síntoma común en pacientes con inmunodeficiencia primaria, y la inclinación natural es suponer que la causa es infecciosa. El cultivo para *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* y pruebas para la producción de toxina de *Clostridium difficile* es un punto de partida común.

Las infecciones parasitarias deben buscarse específicamente buscando Giardia, cryptosporidium y Entamoeba. Muchos pacientes inmunodeficientes también son susceptibles a las infecciones virales, y por esta razón, se deben evaluar las infecciones por virus de Epstein-Barr y CMV. <sup>14</sup>

Las pruebas serológicas tienen una sensibilidad y especificidad limitadas en pacientes con inmunodeficiencia. Los bioquímicos iniciales deben incluir un BH y albúmina sérica diferencial Proteína C-reactiva; y tasa de sedimentación de eritrocitos. Sin embargo, es importante señalar que el 21% de los niños con enfermedad de Crohn leve tienen resultados normales en todas estas pruebas. La prueba preferida para detectar la inflamación intestinal es un nivel de calprotectina fecal. Respecto a los estudios de imagen La enterografía por resonancia magnética es de elección para la detección de afectación del intestino delgado. <sup>15</sup>

Respecto a la histología, en contraste con la EII de adultos que diferencia la CU y la EC, la EII pediátrica a menudo se presenta como una inflamación intestinal inespecífica que abarca las características endoscópicas e histopatológicas de CD y CU. Esto a menudo se conoce como enfermedad inflamatoria sin clasificar (IBDu). Cuando el paciente envejece y la enfermedad evoluciona, IBDu generalmente puede clasificarse. Esta condición complica el reconocimiento de un IDP subyacente. Además, los BD en EPI tienen una caracterización endoscópica e histopatológicamente pobre. Los pocos informes de casos existentes muestran una manifestación muy heterogénea de inflamación intestinal que en la mayoría de los casos no permite un diagnóstico de IDP por sí mismo. <sup>2</sup>

Los pacientes con inmunodeficiencias primarias pueden presentar síntomas gastrointestinales en diferentes etapas de desarrollo, desde la infancia hasta el período de la adolescencia.

Por lo tanto, es prudente considerar la inmunodeficiencia primaria como un posible diagnóstico en cualquier niño que presente síntomas gastrointestinales graves, persistentes, recurrentes o atípicos.<sup>13</sup>

## **TRATAMIENTO**

En general, el tratamiento para la EII en pacientes con IDP no está bien establecido.

Para la colitis ulcerosa leve y la enfermedad de Crohn colónica, la mesalazina administrada vía oral o en supositorio puede lograr resultados adecuados. En pacientes con colitis ulcerosa moderada, las estrategias incluyen antibióticos, mesalazina y en algunos casos, un régimen de inducción a la remisión con esteroides orales y luego disminuir una vez que la enfermedad está bajo control. Sin embargo, los pacientes que requieren esteroides se inicien con terapia inmunomoduladora y / o terapia biológica.<sup>5</sup>

Los pacientes con enfermedad de Crohn leve a moderada se pueden tratar con terapia nutricional, que probablemente esté subutilizada pero que tenga una tasa de respuesta muy alta. Puede incluir la nutrición parenteral total (NPT) y el reposo intestinal completo (que rara vez se usa hoy en día) o la nutrición enteral con una fórmula definida.

La NPT puede alcanzar tasas de respuesta tan altas como el 90%, mientras que la nutrición enteral tiene tasas de remisión entre el 50 y el 80% después de 4 semanas.<sup>5</sup>

Por otro lado la nutrición enteral exclusiva (EEN) ha sido ampliamente estudiado en la EII pediátrica y se ha demostrado que es eficaz para inducir y mantener la remisión; Sin existir diferencia en la eficacia entre fórmulas poliméricas, semielementales o elementales.<sup>5,13</sup>

Se ha demostrado que la EN parcial también es efectiva, en la que los niños reciben del 50 al 80% de los requerimientos calóricos por fórmula y el resto de las calorías proviene de los alimentos.<sup>5</sup>

Para aquellos pacientes que tienen una enfermedad refractaria a las intervenciones previas o que no pueden reducirse con esteroides orales, la remisión puede inducirse con terapia inmunomoduladora (6-mercaptopurina, azatioprina o metotrexato) o Terapia con anti-TNF.<sup>5</sup>

La terapia para pacientes con IDP tiene algunas diferencias reconocidas de la terapia para la EII en la población general. Una consideración clave es que los inhibidores de TNF están asociados con un riesgo inaceptable de infecciones fúngicas graves en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica. Por lo tanto, las pruebas de enfermedad granulomatosa crónica se deben realizar antes del inicio del uso del inhibidor de TNF.<sup>16</sup>

Algunas de las formas monogénicas de inmunodeficiencia humoral se pueden tratar con rapamicina, y la deficiencia de LRBA se puede tratar con hidroxicloroquina. CTLA4 la deficiencia se ha tratado con éxito con abatacept.<sup>16</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las enfermedades inflamatorias del intestino (EII), incluida la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), tienen una patogénesis multifactorial con interacciones complejas entre las predisposiciones poli genéticas y los factores ambientales. Sin embargo, la EII también puede ser causada por enfermedades monogénicas, como las inmunodeficiencias primarias (IDP). Recientemente, se ha descrito que un número cada vez mayor de estas enfermedades completamente raras se pueden presentar como EII. El reconocimiento temprano de estas condiciones permite la adaptación de terapias y, por lo tanto, beneficia directamente el curso de las EII. Es necesario describir y reconocer las diferentes presentaciones clínicas en la EII, características de la historia del paciente y resultados de diagnóstico indicativos de una IDP causal.

## **JUSTIFICACIÓN**

Hasta el momento no hay un cuadro clínico descrito que nos haga sospechar de una inmunodeficiencia primaria agregada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Se han descrito como los posibles predictores; la aparición precoz de la enfermedad, la necesidad de nutrición parenteral, la falta de respuesta a la terapia inmunosupresora estándar, la consanguinidad de los padres, una mayor susceptibilidad a infecciones, ciertos hallazgos histopatológicos y análisis de sangre que son atípicos para la EII clásica.

Sn embargo en México no se ha descrito la asociación de la EEI con la IDP en pacientes pediátricos, lo que retrasa el diagnostico, describiendo los datos que tenemos en nuestro hospital nos permitirá sensibilizar a los pediatras de primer contacto para diagnosticar y tratar de forma oportuna y evitar complicaciones a corto y a largo plazo.

## **OBJETIVOS:**

### **GENERAL:**

Describir las características clínicas con enfermedad inflamatoria intestinal e inmunodeficiencia concomitante en el instituto nacional de pediatría

### **ESPECÍFICOS:**

- Describir el comportamiento clínico de la enfermedad inflamatoria intestinal asociada a inmunodeficiencia primaria.
- Describir la prevalencia de manifestaciones extra intestinales en enfermedad inflamatoria intestinal asociada con inmunodeficiencia primaria.
- Describir la edad promedio de diagnóstico de EII y de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN Y UNIVERSO DE ESTUDIO**

Observacional, Descriptivo Retrospectivo que analiza los casos de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con inmunodeficiencia primaria en el Instituto Nacional de Pediatría durante el período comprendido entre enero 2007- febrero 2017

## ***CRITERIOS DE SELECCIÓN***

### ***CRITERIOS DE INCLUSIÓN:***

- Expedientes de pacientes con confirmación histológica de enfermedad inflamatoria intestinal y además diagnóstico de inmunodeficiencia primaria en el instituto nacional de pediatría desde el año 2007-2017.
- Expedientes de pacientes con ambas enfermedades que fueron diagnosticados dentro y fuera del instituto nacional de pediatría pero con seguimiento en dicha institución.

### ***CRITERIOS DE EXCLUSIÓN***

- Expedientes de paciente que no cumplan con los criterios de inclusión
- Enfermedades infecciosas concomitantes
- Enfermedad neoplásica concomitante
- Pacientes finados.



## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	CATEGORIA	UNIDAD DE MEDICION
Sexo	División del género humano en dos grupos: mujer u hombre.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Hombre o Mujer
Edad al momento de la primera atención en el INP	Edad en años al momento de la apertura del expediente en el INP	Cuantitativa Continua	Meses
Edad del diagnóstico de la EII	Tiempo transcurrido del nacimiento al diagnóstico de la EII	Cuantitativa Continua	Años
Edad del dx de la inmunodeficiencia primaria	Tiempo transcurrido del nacimiento al diagnóstico de la EII	Cuantitativa Continua	Años
Antecedente familiar de EII	Presencia del diagnóstico en familiares de primer y segundo grado	Nominal Dicotómica	Si o no
Antecedente familiar de Inmunodeficiencia	Presencia del diagnóstico en familiares de primer y segundo grado	Nominal Dicotómica	Si o no
Edad en la que iniciaron los síntomas de diarrea con sangre	Edad en la que comenzó con diarrea que sugirieran EII	Cuantitativa continua	AÑOS
Diagnóstico de EII	Tipo de EII presente	Nominal	CUCI CROHN COLITIS INDETERMINADA
Diagnóstico de Inmunodeficiencia	Tipo de inmunodeficiencia presente	Nominal	<b>I. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral.</b>

			<p>a) Inmunodeficiencias combinadas graves SCID, definidas por linfógena de células T CD3*.</p> <p>b) Inmunodeficiencias combinadas generalmente menos profundas que la inmunodeficiencia combinada severa</p> <p><b>II. PID con características asociadas o sindrómicas</b></p> <p><b>III. Predominantemente deficiencias de anticuerpos</b>  a: Hipogammaglobulinemia  b: Otras deficiencias de anticuerpos</p> <p><b>IV. Enfermedades de desregulación inmune.</b>  a: Linfocitosis hemofagocítica (HLH) y susceptibilidad a virus Epstein Barr  b: Síndromes con autoinmunidad y otros</p> <p><b>V. Defectos congénitos del número de fagocitos, función o ambos</b>  a: Neutropenia  b: defectos funcionales</p> <p><b>VI. Defectos intrínsecos e inmunidad innata.</b>  a: Infecciones bacterianas y Parasitosis</p>
--	--	--	--

			<p>b) Susceptibilidad mendeliana a la enfermedad mico bacteriana (MSMD)</p> <p><b>VII. Trastornos auto inflamatorios</b></p> <p><b>VIII. Deficiencias del complemento</b></p> <p><b>IX Fenotipos</b></p>
Extensión	Compromiso de segmentos intestinales en CUCI	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pancolitis</li> <li>-Colitis izquierda</li> <li>-Proctosigmoiditis,</li> <li>-Proctitis.</li> </ul>
Manifestaciones extra intestinales	Signos y Síntomas en Sistemas diferentes al tracto digestivo	Dicotómica	Si o no
Tipo de manifestación extra intestinal	Cuál de los sistemas se vio afectado diferente a tracto digestivo	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Articulares</li> <li>-Dermatológicas</li> <li>-Oculares</li> <li>Otros</li> </ul>
Calprotectina fecal al diagnóstico	Valor definido en mcg/gl en el momento en que se hizo diagnóstico	Cuantitativa continua	Mcg/gl
PCR al diagnóstico de EII	Valor definido en mcg/dl al momento que se hizo diagnóstico (mcg/gl)	Cuantitativa continua	Mcg/dl
Numero de recaídas después del diagnóstico de EII en un año	Numero de episodios de reactivación del EII en el año siguiente de EII	Cuantitativa Discreta	Numero de episodios
Tratamiento 5 aminosalicilatos	Manejo medico administrado en EII	Nominal Dicotomica	SI O NO

Tratamiento con esteroides	Manejo medico administrado en EII	Nominal Dicotomica	SI O NO
Tratamiento médico con azatioprina	Manejo medico administrado en EII	Nominal dicotómica	SI O NO
Tratamiento médico con ciclosporina	Manejo medico administrado en EII	Nominal dicotómica	SI O NO
Tratamiento médico con metrotexate	Manejo medico administrado en EII	Nominal dicotómica	SI O NO
Tratamiento médico con anti-tnf	Manejo medico administrado en EII	Nominal dicotómica	SI O NO
Tratamiento quirúrgico	Manejo quirúrgico definido por resecciones intestinales	Nominal dicotómica	SI O NO
Tratamiento específico para la inmunodeficiencia	Manejo medico administrado para la inmunodeficiencia	Nominal dicotómica	SI O NO

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se incluirá un tamaño de muestra a conveniencia en el período de Enero de 2007 a Enero de 2017.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se realizó en el paquete SPSS versión 21.0 (IMB SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Se utilizó el test de Kolmogorov-smirnov para probar normalidad en las variables numéricas. Para el análisis descriptivo, los resultados se presentaron en medias y desviaciones estándar para las variables con distribución normal, y para las de distribución anormal, se presentaron en medianas y rango intercuartil. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias relativas y absolutas. Para evaluar las variaciones de las variables numéricas con distribución normal por el tipo de EII, se utilizó ANOVA de una vía para comparar la edad de diagnóstico de los tres tipos de EEI. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

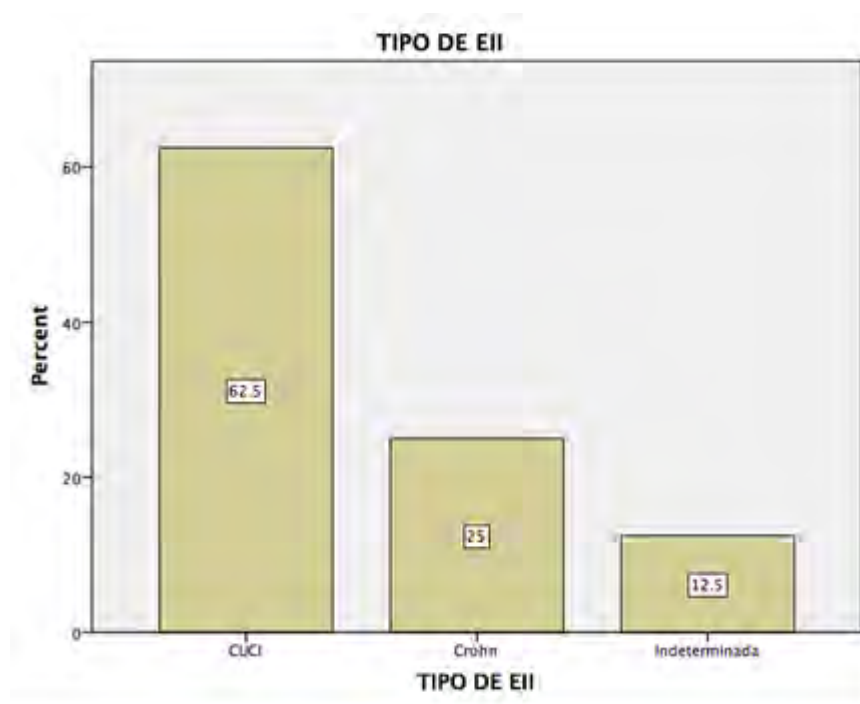
## RESULTADOS

### GENERALES

Se revisaron un total de 146 expedientes, y de estos, 40 cumplieron con los criterios de inclusión, del total de pacientes evaluados en el INP con EEI 27.4% fueron diagnosticados con algún tipo de IDP de estos pacientes el 57.5% (n=23) fueron del sexo masculino con edad de atención en el INP de  $74.4 \pm 52.2$  meses. La edad del diagnóstico de la EII fue de  $7.1 \pm 4.2$  años, y la edad del diagnóstico de la IDP fue de  $7.12 \pm 4.6$  años. Las recaídas fueron 1.0 por año (0-2). Con PCR al momento del diagnóstico de 0.5 mcg/dl (0.3-1.3).

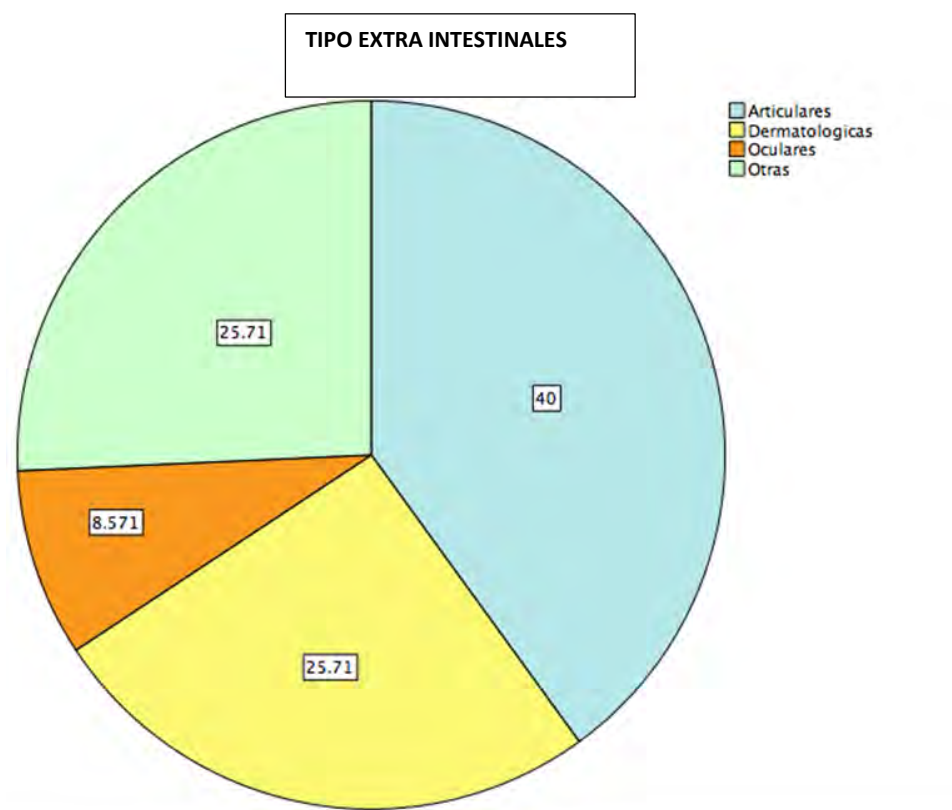
Respecto al antecedente familiar de enfermedad inflamatoria intestinal, el 40% (n=16) lo tuvo.

En cuanto al tipo de EII en niños con IDP, CUCI fue la más frecuente con un 62.5% (n=25) (**Figura 1.**)



**Figure 1.** Frecuencias del tipo de EII.

El 87.5 % (n=35) presentaron síntomas extra intestinales. Respecto al tipo de estos, las más comunes fueron las articulares con 40%(n=14) (**figura 2.**)



**Figura 2.** Manifestaciones extra intestinales

El tipo de IDP en general se muestra en la (figura 3.)

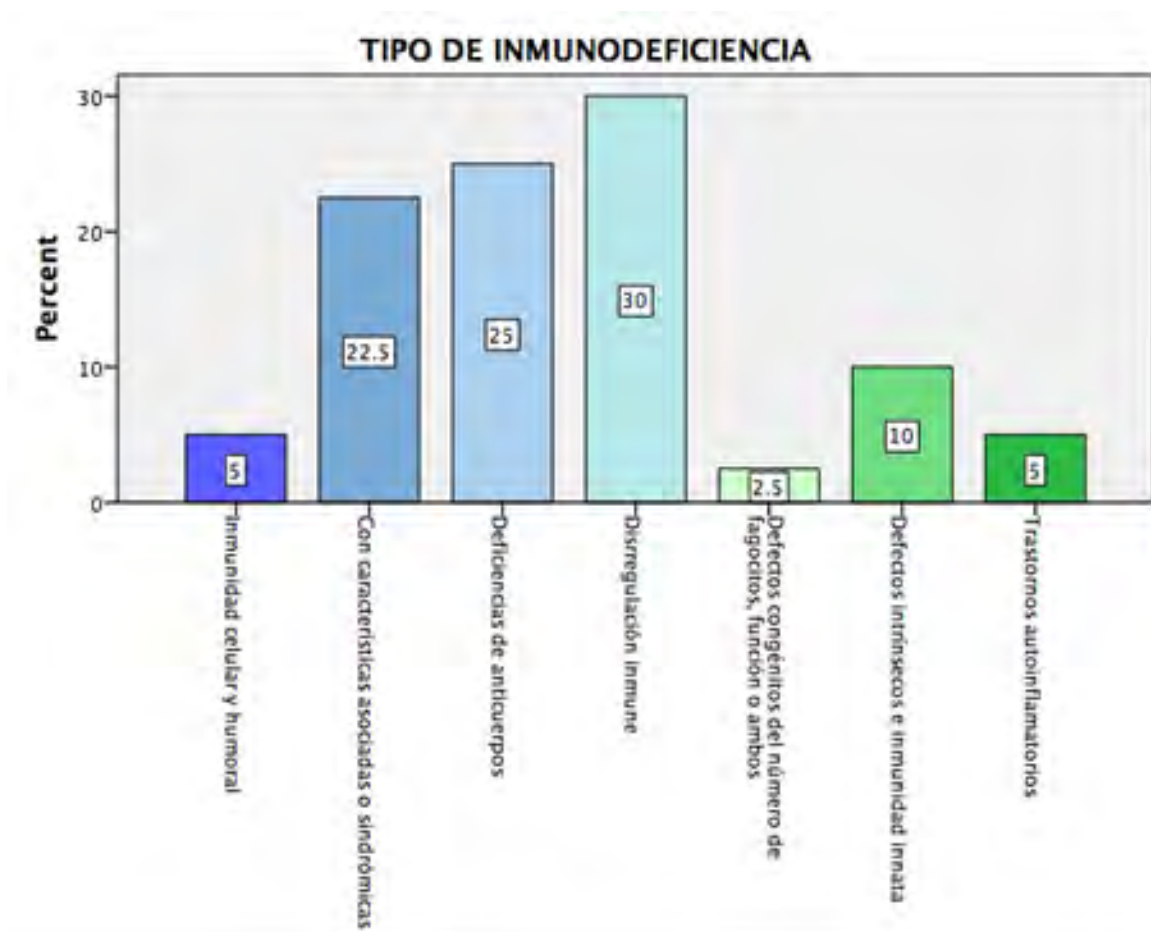


Figura 3. Tipo de inmunodeficiencia de todos los pacientes con EII

## RESULTADOS POR GRUPO DE ENFERMEDAD

### CUCI

En cuanto a extensión del CUCI en niños con IDP la pancolitis fue la más común en un 44%(n=11) (**figura 4.**)

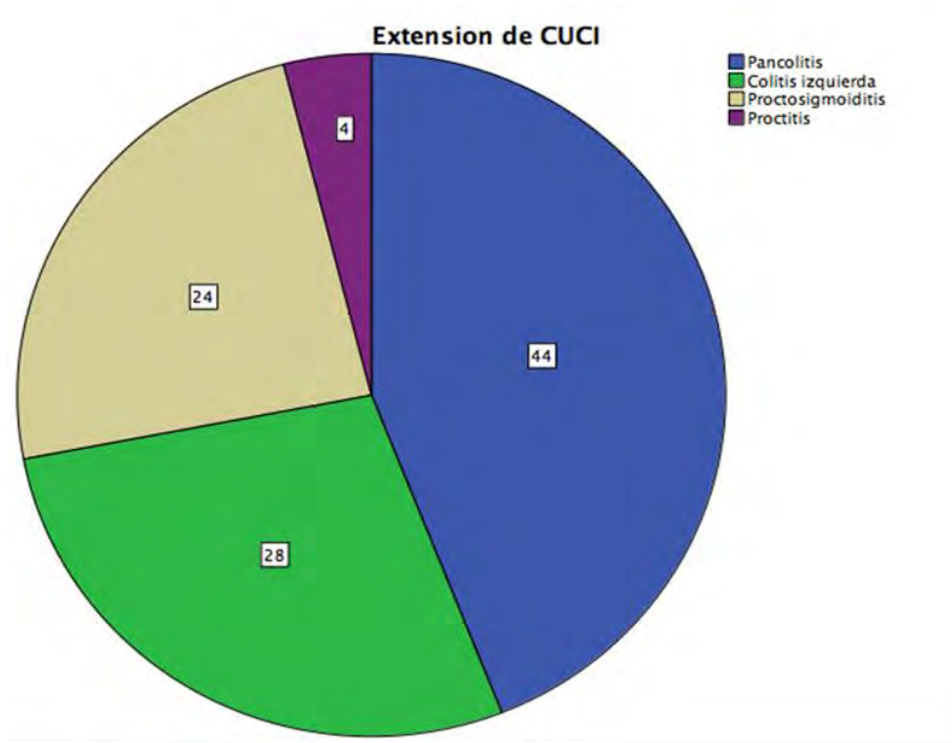


Figura 4. Extensión de CUCI.



El tipo de IDP en los pacientes con CUCI la más común fue la desregulación inmune en un 40% (n=10) el resto se muestra en la (figura 5.)

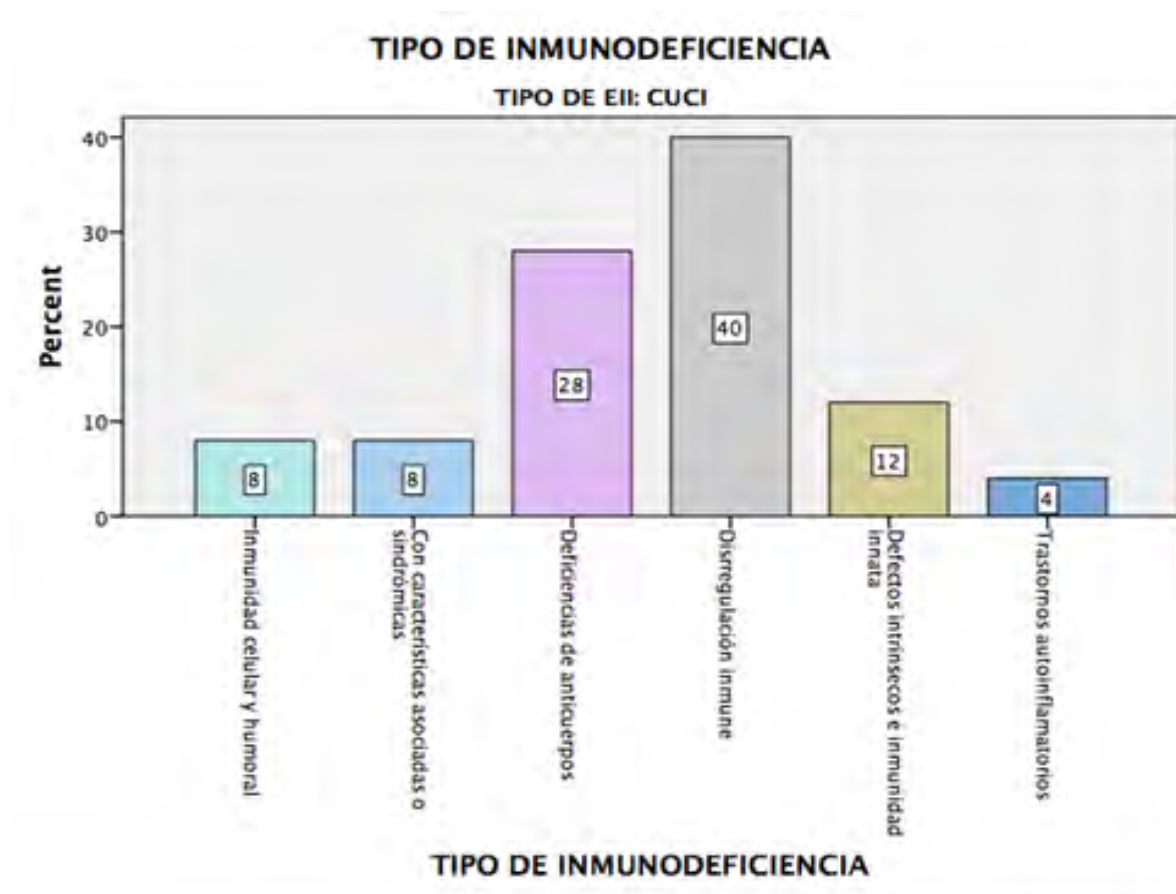


Figura 5. Tipo de inmunodeficiencia en CUCI.

Respecto al tipo de manifestación extra intestinal en CUCI, la más común al igual que en los resultados generales fue en 50% (n=11) articulares, resto se muestra en la (Figura6)

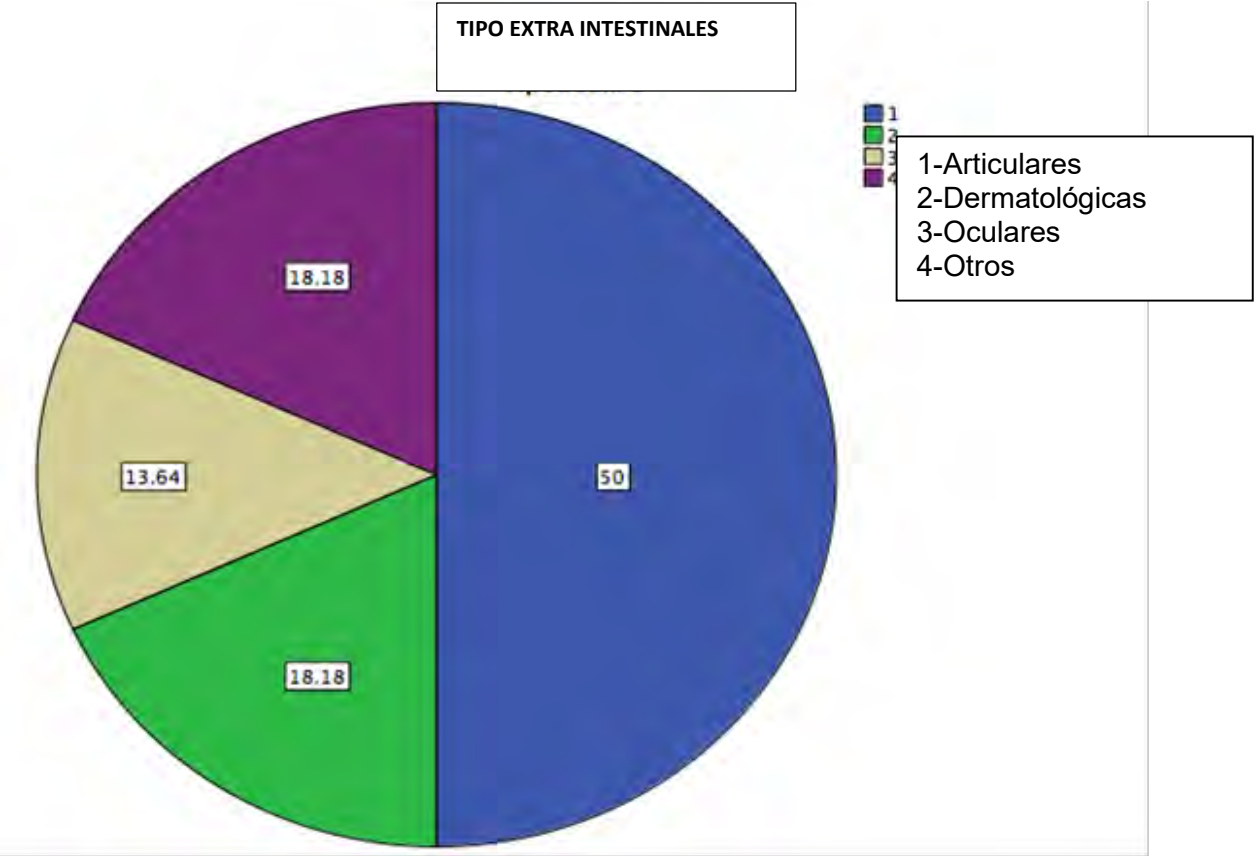


Figura 6. Tipo de manifestación gastrointestinal el CUCI

## CROHN

El tipo de inmunodeficiencia más frecuente en este grupo a diferencia de en CUCI fue la clasificadas en las características asociadas o sindrómicas con un 30%. (Figura 7)

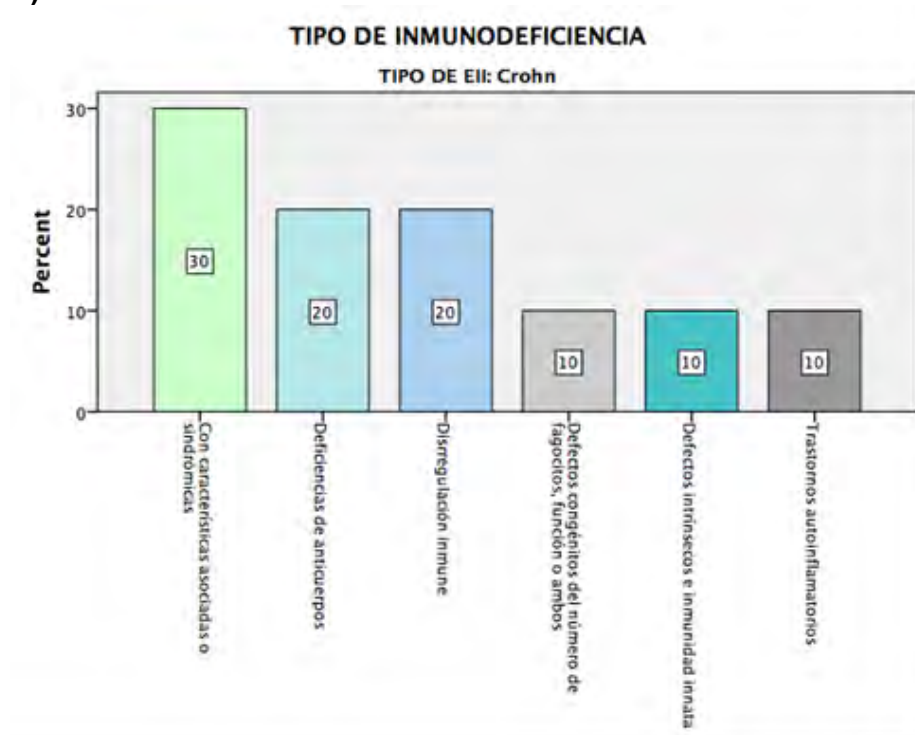


Figura 7. Tipo de inmunodeficiencia en Crohn

El tipo de manifestación extra intestinales más frecuentes en Crohn con 50%(n=4) fueron las dermatológicas seguidas por las articulares y oculares en el 25% (n=2 cada uno) (Figura 8)

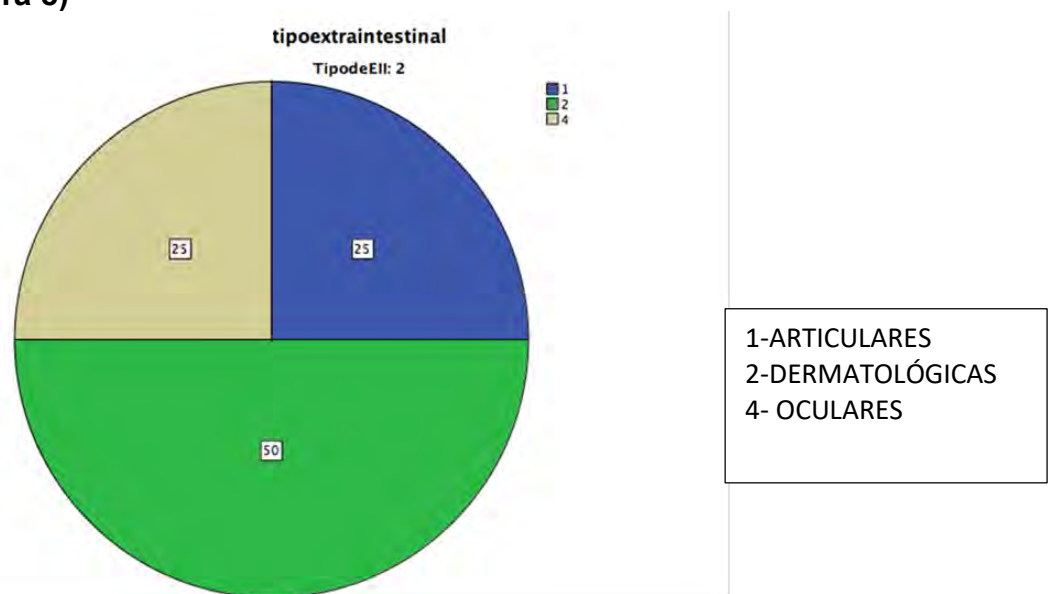
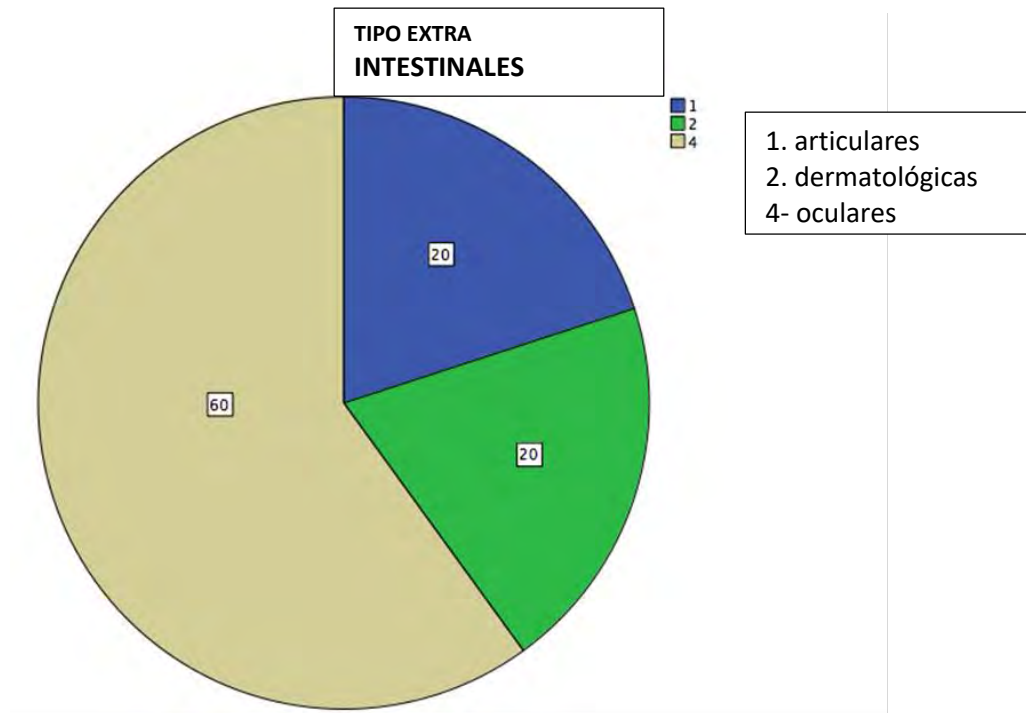


Figura 8. Tipo de manifestación extraintestinal en crohn

En la colitis indeterminada las manifestaciones extra intestinales mas frecuentes fueron las oculares con un 60%(n=4), seguido de las articulares y dermatologicas ambas con un 20% (n=2) . Observado en (figura 9.)



**Figura 9. tipo de manifestación extraintestinal en colitis indeterminada**

En cuanto a la edad de diagnóstico de la IDP hubo una diferencia significativa entre pacientes con CUCI y colitis indeterminada ( $p < 0.041$ )

El tipo de inmunodeficiencia primaria fue diferente el tipo de EEI, en CUCI la más común fue la disregulación inmune, con un 40%(n=10) y para Crohn fueron las asociadas o sindrómicas en un 30%(n=3)

De los pacientes con Colitis indeterminada ninguno tuvo antecedente familiar (n=5). Mientras que en CUCI y Crohn tuvieron 48%(n=12) y 40% (n=4) respectivamente.

## **TRATAMIENTO**

Respecto al tratamiento de la EII la mayoría, en un 97.5% (n=39) recibieron aminosalicilatos, en segundo lugar, el 77.5% (n=31) recibieron esteroides, azatioprina en 72.5%(n=29), 15%(n=6) recibieron ciclosporina, al igual que metotrexate. El 10%(n=4) recibieron anticuerpos monoclonales anti TNF, y finalmente el 20% (n=8) recibió tratamiento quirúrgico.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio se encontró una prevalencia del 27% (n=40) de inmunodeficiencias primarias, (IDP) en pacientes con EII (n=146) Shereen en el 2017 mencionó que debido a que el tracto gastrointestinal es el órgano linfoide más grande del cuerpo humano y el segundo órgano diana más afectado en inmunodeficiencias primarias, los daños en la mucosa gástrica se presentan en 5% a 50% en este grupo de pacientes. A pesar de esto no se cuenta con estadística en nuestro país en edad pediátrica. Sin embargo Kelsen en una cohorte europea también en el año 2017 refiere que ha habido un incremento significativo en los últimos 50 años de EII, de hasta un 500%; En un principio la sospecha de trastorno de IDP como causa de EII fue baja en pacientes, pero debido a la evolución en la epidemiología y la mala respuesta al tratamiento Inicial cada vez se busca más intencionado una inmunodeficiencia concomitante. Hasta ahora lo que hay publicado a nivel mundial en población general reporta que solo en mono genéticos la prevalencia es de 10-20% sin embargo en la realizada por Temeyer en edad pediátrica , con un total de 147 pacientes pediátricos con EII reveló 4 IDP monogénicas como causantes lo cual representa el 2%. En nuestro estudio los resultados fueron mayores (27%) seguramente por la proporción de pacientes con EII en México y segundo lugar debido a que somos un centro de referencia de IDP.

2,5

Mientras que a nivel mundial la incidencia de CUCI sigue siendo la más predominante, en edad pediátrica Vicentina y colaboradores en el 2017 refieren que en los últimos reportes en Canadá y Reino Unido ha habido un incremento en la Enfermedad de Crohn, mientras que CUCI se ha mantenido estable, nuestro resultados coinciden con la población mundial hasta el momento siendo CUCI el mayor tipo de EII con un 62.5%. (n=25) seguida de Crohn disminuye hasta 25%(n=10) y por ultimo colitis indeterminada con un 12.5 %. <sup>11</sup>

Al igual que en la literatura el antecedente familiar de enfermedad se relaciona hasta en 30% con un miembro de la familia afectado, Kelsen y cols encontraron un incremento en gemelos mono cigotos, con riesgo de desarrollar enfermedad de Crohn de hasta el 50%, en nuestro estudio en los resultados generales de los tres tipos de EII fue un poco más alto siendo en un 40%, esto un total de 16 pacientes; con 48 % para CUCI Y 40% Crohn, pero para colitis indeterminada no hubo dicho antecedente. <sup>5</sup>

En cuanto al sexo en todos los grupos obtuvimos predominio del sexo masculino, mientras que en todos los reportes para Crohn es igual este sexo, pero en CUCI e indeterminada no hay predominio.

Respecto a la edad del diagnóstico de EII en los estudios publicados por Daniel Tegtmeyer, así como Walsh A. reportan que en el 25% de los casos se hacen en la infancia y en adolescencia y solo 1% antes de los 6 años, coinciden con nuestros resultados donde la edad media de diagnóstico fue de  $7.1 \pm 4.2$  años y para IDP casi igual de  $7.12 \pm 4.6$  años. La edad media al diagnóstico de Enfermedad de Crohn fue de  $5.4 \pm 4.5$ , de CUCI  $8.1 \pm 3.9$  y de colitis indeterminada  $4 \pm 2.8$ , encontrando diferencia significativa entre estos dos últimos ( $p=0.041$ , post hoc Bonferroni) al diagnóstico de la IDP, lo cual pudiera ser la causa de que en la última antes mencionada la evolución sea más severa ya que se diagnostica más tardíamente. <sup>2, 15</sup>

De acuerdo a las manifestaciones extra intestinales en nuestro estudio en general; Al igual que en CUCI las más frecuentes fueron las articulares tal como en las publicaciones por Tegtmeyer, y Henderson en los años 2017 y 2011 respectivamente, con lo cual observamos que estas no han cambiado en los últimos años, sin embargo en Crohn encontramos que las dermatológicas ocupan el 50%, seguidas de las articulares y oculares ambas con un 25% lo cual difiere de los resultados de Henderson et al, donde las articulares también son las más frecuentes dadas por artritis periférica hasta en un 20% de los pacientes seguida de las cutáneas en 15% y en tercer lugar las oculares en solo el 4% de los pacientes pediátricos. <sup>2,17</sup>

El tipo de inmunodeficiencia primaria más común en general en nuestro estudio fue la tipo 4 , es decir, la disregulación inmune, lo cual es similar a lo descrito por Temeyer donde se encuentra dentro de las primeras causas, sin embargo el resto difieren ya que en nuestro estudio por orden de frecuencia fueron la inmunodeficiencia común variable y la enfermedad granulomatosa crónica.<sup>2</sup>

En cuanto a cada tipo de EII hubo discrepancia ya que en el caso de CUCI la disregulación inmune fue la más predominante con un 30%, mientras que para Crohn fue la tipo 2 que es las “características asociadas o sindromáticas” es decir, síndrome Híper IgE y síndrome de Wiskott-Aldrich con el mismo porcentaje que CUCI.

Finalmente comparado con otros estudios el tratamiento inicial para EII es el mismo, se inicia con mesalazina ya sea vía oral, rectal o ambas, en un 97.5 % de los pacientes así como dependiendo del grado de actividad de la EII se incluyen para remisión los esteroides orales acompañados de inmunomoduladores y en los que hay refractariedad al tratamiento se da terapia con anti TNF, esto siendo algo muy importante para realizar el diagnóstico oportuno de IDP en EII, ya que su aplicación están asociados con un riesgo inaceptable de infecciones fúngicas graves en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica en primera instancia, pero también en otras IDP de lo cual no hay nada escrito en la literatura; Por esto Scarpa M. et al. En su artículo de epigenética indica realizar el pruebas para enfermedad, granulomatosa crónica antes de su aplicación; pero lo más importante hacer diagnóstico oportuno, cuando no hay respuesta a tratamiento convencional de EII de IDP. Respecto al tratamiento quirúrgico solo un 20% (n=8) del cual solo 1 paciente de los 5 de indeterminada lo recibió, no coincidiendo con Fisher ya que el reporta que la mayoría que requieren este manejo son la colitis indeterminada por la peor evolución.<sup>6, 16</sup>



## CONCLUSIONES

La presente tesis tuvo como objetivo identificar pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal e inmunodeficiencia primaria concomitante; ya que en la literatura mundial y en México no se conocían cifras estadísticamente significativas de la asociación en ambas enfermedades en pacientes pediátricos, para tener diagnóstico oportuno que permita una remisión temprana de la enfermedad evitar las complicaciones que incrementan la comorbilidad en estos pacientes.

Es importante tener en cuenta el diagnóstico de inmunodeficiencia primaria en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal; y a su vez en los niños con IDP es necesaria la vigilancia de síntomas gastrointestinales ya que es un grupo de pacientes con una alta prevalencia de EEI. Y que el reconocimiento temprano de estas condiciones permite la adaptación de terapias y, por lo tanto, beneficia directamente el curso de ambas patologías.

Teniendo predictores indicativos para IDP los cuales son: inicio muy temprano de la EII, especialmente en la infancia, un curso muy grave de la enfermedad, a menudo indicado por la necesidad de múltiples agentes inmunosupresores, la necesidad de nutrición parenteral total, así como una historia familiar sugerente o consanguinidad lo cual permite estimar el pronóstico y el curso natural de la enfermedad. Lo más importante, establecer el diagnóstico de una IDP puede tener un impacto fundamental en el régimen terapéutico.

## **BIBLIOGRAFÍAS**

- 1-** Talha A. Malik, Inflammatory Bowel Disease Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors.. Elsevier In. Pag. 1-6.
- 2-** Daniel Tegtmeyer, Maximilian Seidl, Patrick Gerner<sup>1</sup>, Ulrich Baumann, Christian Klemann, IBD due to PID: Inflammatory bowel disease caused by primary immunodeficiencies Clinical presentations, review of literature, and proposal of a rational diagnostic algorithm *pediatric allergy and immunology*, 17(28) pag. 412-429
- 3-** Shereen M. Reda Gastrointestinal manifestations in children with primary immunodeficiency diseases *Egypt J Pediatr Allergy Immunol* 17.15(1):3-8.
- 4-** Agarwal S, and Lloyd Mayer, Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Patients with Primary Immunodeficiency, *clinical gastroenterology and hepatology*, 2013 vol. 11, (9) 1050-1053.
- 5-** Judith r. Kelsen & Kathleen e. Sullivan, Inflammatory bowel disease in primary immunodeficiencies, *allergy asthma* 2017(57) pag: 1-8.
- 6-** Alain Fischer, autoimmune and inflammatory manifestation occur frequently in patients with primary immunodeficiencies *J allergy clin immunol* 2017, 140(5. pag- 1388-1393.
- 7-** Luis Abreu Garcia, Monserrat Aceituno, Rafael Allos, Eduardo Ranz,, Agustin Balboa, Adolfo Benaguez et al. Definición y manifestaciones clínicas generales, enfermedad inflamatoria intestinal, edición Madrid España, 2007 pág. 22-26.
- 8-** Kay Washington Chanjuan Shi Manifestations of Immunodeficiency in the Gastrointestinal Tract, Antony Montanaro/Primary Immunodeficiency Disorders/Usa/Elsevier 2016, pag. 94-114.
- 9-** Albis C. H. Consenso Colombiano de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2012; (27): 1-35

- 10-** Cosnes J, Gower–Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. Elsevier Inc.; 2011; 140(6): pag.1785–94.e4.
- 11-** Rosalía Vicentina, Marta Wagenera, Alejandro B. Paisa, Monica Contreras y Marina Orsi. One-year prospective registry of inflammatory bowel disease in the Argentine pediatric population *Arch Argent Pediatric* 2017; 115(6):533-540.
- 12-** Donald C Vinh and Marcel A Behr Crohn's as an immunodeficiency: from apparent paradox to evolving paradigm *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2013 9(1), 17–30
- 13-** Naila Nazi & Fani Ladomenou, Gastrointestinal manifestations of primary immune deficiencies in children international reviews of immunology 2017.vol 0 pag. 1-8.
- 14-** Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. European Crohn's and Colitis Organisation; 2012 Dec;(10):965–90.
- 15-** Walsh A. et al. Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care Clin Office Pract* 38 (2011) 415–432.
- 16-** Scarpa M. et al. Epigenetics: Concepts and Relevance to IBD Pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1982–1996
- 17-** Henderson P. et al. Genes in inflammatory bowel disease: lessons from complex diseases. *Clinical Medicine* 2011; 11, (1): 8–10
- 18-** Aziz Bousfiha<sup>1</sup> & Leïla Jeddane<sup>1,2</sup> & Capucine Picard<sup>3,4</sup> & Fatima Aïlal<sup>1</sup> & H. Bobby Gaspar<sup>5</sup> & Waleed Al-Herz<sup>6</sup> et al The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies *J Clin Immunol* (2018) 38:129–143

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Búsqueda Bibliográfica	X	X												
Marco teórico - Antecedentes			X											
Marco teórico - Planteamiento del Problema				X										
Marco teórico - Justificación y Objetivos					X	X								
Material y métodos Análisis estadístico							X							
Entrega de protocolo									X					