



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

TÍTULO

**“INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS Y BACTERIURIA
ASINTOMÁTICA EN PACIENTES ADULTOS CON
INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE”**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. NADIA GUADALUPE TAPIA PASTRANA

**PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN**

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

ASESORES:

DRA. PATRICIA MARÍA O´FARRILL ROMANILLOS

DRA. NORA HILDA SEGURA MÉNDEZ

Ciudad de México, 2020



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO
SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

Tema: Infecciones de vías urinarias y bacteriuria asintomática en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable

Presenta: Nadia Guadalupe Tapia Pastrana

Médico Residente del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica
Hospital de Especialidades:"Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono trabajo 56 27 69 00 Ext 20894
Tel celular 77 72332978
Correo: nanyt_22@hotmail.com

Asesores:

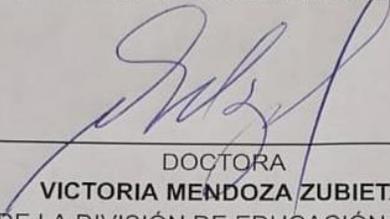
Dra. Nora Hilda Segura Méndez

Jefe de Servicio de Alergia e Inmunología Clínica
Hospital de Especialidades:"Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono trabajo 56 27 69 00 Ext 20894
Tel celular 55 34555655
Correo: norasegura@yahoo.com

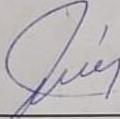
Dra. Patricia María O'Farrill Romanillos

Médico Adscrito al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica
Hospital de Especialidades:"Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono trabajo 56 27 69 00 Ext 20894
Tel celular 55 43457998
Correo: patyfritzenwalden@hotmail.com

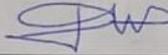
"Infecciones de vías urinarias y bacteriuria asintomática en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable"



DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA
DRA. NORA HILDA SEGURA MÉNDEZ
JEFE DE SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA
PATRICIA MARÍA O'FARRILL ROMANILLOS
ASESOR CLÍNICO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"
01 DIC 2020
DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
C.M.N.
SIGLO XXI
IMSS
JEFATURA ALER
E INMUNOL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBICÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 11 de junio de 2020

Dr. Patricia María O Farfán Romanillos

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Infecciones de vías urinarias y bacteriuria asintomática en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

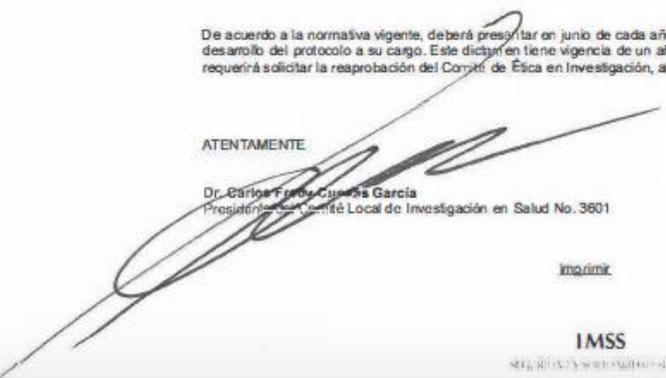
Número de Registro Institucional

R-2020-3601-073

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Ferrer Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601


Ingrimir

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MEDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 36018.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ. CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

Registro COFEPRIS 17 CI 09 016 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Miércoles, 08 de enero de 2020

Dr. Patricia María O Farrill Romanillos

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Infecciones de vías urinarias y bacteriuria asintomática en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dra. Sue Cynthia Gómez Cortés
Presidenta del Comité de Ética en Investigación No. 36018

Imprimir

Resumen:

Tema: Infecciones de vías urinarias y bacteriuria asintomática en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable

Introducción: La inmunodeficiencia común variable (IDCV), conlleva una gran morbilidad y mortalidad relacionada con complicaciones infecciosas, entre las más comunes se encuentra las infecciones respiratorias, a nivel gastrointestinal y de vías urinarias. Sin embargo, existen escasos estudios acerca de la frecuencia de las infecciones de vías urinarias (IVU), los agentes patógenos involucrados y los mecanismos físico-patológicos que favorecen su desarrollo.

Objetivo general: Determinar la frecuencia de IVU y bacteriurias asintomáticas en pacientes adultos con IDCV

Material y Métodos: Diseño descriptivo, transversal, de todos los pacientes con diagnóstico de IDCV (32) de la Clínica de Inmunodeficiencias Primarias del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se realizó un cuestionario de datos demográficos. Se interrogaron presencia de síntomas urinarios. Se buscó en el archivo radiológico alteraciones anatómicas reportadas en tracto urinario. Se realizó Examen general de orina (EGO) y urocultivo a todos los pacientes que aceptaron entrar al protocolo.

Cálculo tamaño de muestra: Se incluyeron 31 pacientes que cumplieron criterios de inclusión, de la Clínica de Inmunodeficiencias primarias, por lo que el muestreo fue por conveniencia. El análisis estadístico, se realizó dependiendo del tipo de variable utilizada.

Experiencia del grupo: Actualmente en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica se llevan a cabo varios protocolos de investigación sobre IDCV en la clínica de inmunodeficiencias primarias a nuestro cargo; Se trata de una línea de investigación de la cual han salido varios protocolos.

Resultados: Se siguieron 31 pacientes, con una mediana de edad de 41 años, 64.5% eran mujeres; el 80.6% tenían alguna comorbilidad. La concentración sérica de inmunoglobulinas y subpoblaciones de linfocitos se encontraron dentro de la normalidad; el 58% se encontraba en terapia de sustitución con Inmunoglobulina (IgG) intravenosa y el 42% con IgG subcutánea cada 21 días. El 13% tuvo síntomas compatibles con infección de vías urinarias; 16.1% contaba con antecedentes de infecciones de repetición y el 9.6% tenían alguna alteración anatómica en vía urinaria. El 13% tuvo EGO Patológico, sin embargo sólo el 6.5% tuvo crecimiento bacteriano en el urocultivo. En el análisis bivariado se encontró que las concentraciones de IgM fueron 2.5 veces menores en aquellos con IVU recurrentes; la presencia de un EGO patológico se asoció con la terapia de sustitución con IgG intravenosa, en contraposición de la IgG subcutánea (75 % vs 25 %) y con la referencia de sintomatología urinaria (7.4 % vs 50 % de pacientes con sintomatología urinaria en ausencia y presencia de EGO patológico, respectivamente).

Conclusiones: En el presente estudio, el porcentaje de IVU ha sido del 6.5%, situado en el límite más bajo conocido, lo cual consideramos es debido a la administración de IgG, la cual ha demostrado reducir la tasa de infecciones. Es de vital importancia replicar este estudio para entender mejor el comportamiento de las IVU's en pacientes con IDCV y realizar medidas tempranas para evitar complicaciones renales y con ello mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Introducción:

La inmunodeficiencia común variable, es la inmunodeficiencia primaria sintomática más común, ésta conlleva una gran morbilidad y mortalidad relacionada con complicaciones infecciosas y no infecciosas. Dentro de las complicaciones infecciosas, se encuentran las infecciones de vías urinarias, las cuales se presentan en forma variable en el 10 a 25 % de los pacientes con IDCV.

Durante años recientes, se han hecho avances sobre los mecanismos subyacentes en la homeostasis inmune del riñón y del tracto urinario. Disfunciones en estos mecanismos como es el caso de pacientes con IDCV, puede provocar enfermedad aguda, destrucción de tejidos e infección, generando enfermedad progresiva y crónica con afección renal.

A diferencia de las infecciones pulmonares y gastrointestinales, las cuales son más frecuentes en este grupo de pacientes, existen escasos estudios de prevalencia de infección de vías urinarias, agentes patógenos involucrados y los mecanismos fisico-patológicos que favorecen su desarrollo, por ende no existen recomendaciones encauzadas a la vigilancia y manejo de las mismas, por lo que la importancia de éste estudio se cimienta en la necesidad de tener un registro en un área desatendida para poder incidir sobre ellos y mejorar aún más la calidad y esperanza de vida de los pacientes con IDCV.

Marco teórico

La inmunodeficiencia común variable fue descrita por primera vez en 1953¹. Es un desorden inmune poco común que involucra alteraciones en la función inmune innata y adaptativa, y se define como el complejo sindrómico más grande y sintomático de inmunodeficiencias primarias^{2,3}. Está constituido por un grupo heterogéneo de desórdenes poligénicos, que se caracterizan por el fenotipo de incapacidad para producir anticuerpos específicos que concluye en niveles bajos de inmunoglobulinas IgG, IgA y en ocasiones IgM^{4,5} lo que a su vez conlleva a una pobre respuesta a inmunizaciones, riesgo de autoinmunidad, malignidad e infecciones recurrentes predominantemente sinopulmonares y gastrointestinales, ocasionadas principalmente por bacterias encapsuladas, las cuales independientemente de la severidad condicionan complicaciones como bronquiectasias, presentes en 30 a 70 % de los pacientes con IDCV⁷

La IDCV es la inmunodeficiencia primaria más prevalente y sintomática con una incidencia reportada en varias series, estimada desde 1:25,000 hasta 1:75,000 en el continente Europeo^{5,6}. Sin embargo, en algunas partes del este de Asia se estima que la incidencia pudiese ser mayor aunado a una mayor tasa de endogamia⁸, sin embargo, debido a causas económicas y sociales muchos de éstos pacientes no tienen acceso a servicios de salud y no se sabe con exactitud su prevalencia.^{9,10}

En latinoamerica de acuerdo al último reporte de la Sociedad Latinoamericana de inmunodeficiencias Primarias (LASID) en Septiembre 2019, se encuentran registrados 902 pacientes con diagnóstico confirmado de IDCV¹¹.

Se ha descrito que la IDCV puede presentarse en cualquier edad pero en la mayoría de los pacientes suele presentarse en la segunda década de la vida. La edad de presentación clásica tiene una distribución bimodal, en edad pediátrica de los 6 a los 12 años, y en edad adulta una media de los 20 a los 30 años^{5,6,7}, aunque algunos pacientes debutan hasta la edad adulta mayor. En un estudio de reporte de casuística Chino se enuncia una serie de pacientes con n de 248, con edades entre 3 y hasta 79 años, con una media de presentación de síntomas a los 23 años para los hombres y 28 años para las mujeres, la media de edad del diagnóstico se ubicó a los 29 y 33 años respectivamente⁹. En algunos reportes de casos se ha descrito presentaciones de IDCV en la adultez temprana como el reportado por Lu W et al, en 12 pacientes chinos en el 2008, con un promedio de edad de presentación de 26±9 años y la mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 18 meses, el paciente más viejo de éste grupo fue de 40 años¹².

En otro análisis retrospectivo de 23 pacientes turcos con diagnóstico de IDCV, reportado por Ardeniz O et al en el 2010 se enuncian edades promedio de inicio de los síntomas de 32.5±12.6 años; además la mediana de edad del diagnóstico fue 43±13.7 años, con una mediana de retraso del diagnóstico de 10.5 años, dicha observación indica un reconocimiento insuficiente de inmunodeficiencias por parte de médicos de primer contacto¹³. En adición la variabilidad de la edad de presentación y gravedad de las manifestaciones clínicas que contribuyen al retraso del diagnóstico de IDCV en el adulto.

Los criterios diagnósticos actuales de acuerdo a la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias⁵ actualizados en 2019, se basan en identificar:

- Al menos uno de los siguientes:
 - Mayor susceptibilidad a la infección.

- Manifestaciones autoinmunes.
 - Enfermedad granulomatosa.
 - Linfoproliferación policlonal inexplicada.
 - Miembro de la familia afectado con deficiencia de anticuerpos.
- Disminución marcada de IgG y disminución marcada de IgA con o sin niveles bajos de IgM (medido al menos dos veces).
- Al menos uno de los siguientes:
- Baja respuesta de anticuerpos a las vacunas (y/o ausencia de isohemaglutininas).
 - Células B de memoria con bajo cambio.
- Causas secundarias de hipogammaglobulinemia excluidas.
- Diagnóstico establecido después del 4º año de vida.
- No hay evidencia de deficiencia profunda de células T: Definida como 2 de las siguientes:
- Números de CD4/uL: 2-6y <300, 6-12y <250, >12y <200.
 - LTCD4 naive: 2-6y <25%, 6-16y <20%, >16y <10%.
 - Ausencia de proliferación de LT.

Dedido a la existencias de diferencias entre los criterios europeos y panamericanos se realizó un conceso entre la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología, la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, la Organización Mundial de Alergia, y el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología para unificar los criterios diagnósticos de IDCV

Los criterios diagnósticos de acuerdo al International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders son los siguientes^{5,6}:

- Concentración sérica de IgG por debajo del rango normal de laboratorio medido en 2 ocasiones con al menos 3 semanas de diferencia.
- Concentración sérica de IgA o IgM disminuida.
- Ausencia o pobre respuesta a vacuna de polisacáridos.
- Exclusión de otras causas secundarias.
- El diagnóstico puede ser establecido con base en criterios de laboratorio.

* El diagnóstico es definitivo si todos los criterios son reunidos.

Muchos de los casos de IDCV son de causa genética desconocida, en varias investigaciones se han descrito defectos en múltiples genes relacionados con IDCV, incluido el coestimulador inducible de células T (ICOS), CD19, CD 20 (MS4A1), CD21 (CR2), CD81, receptor activador de células B, Anchor Beige-Like respondedor a lipopolisacáridos, otros pertenecientes a la superfamilia de receptores de factor de necrosis

tumoral como TNFRSF13C también conocido como BAFFR, TNRSF12 (TWEAK), CD27 (TNFRS7), LRBA (CTLA4), PRKCD, PLCG2, NFKB1, NFKB2, PIK3CD, PIK3R, VAV1, RAC1, BLK IKZF1 (IKAROS) e IRF2BP2. Además se ha hecho reconocimiento de defectos monogénicos, sin embargo la identificación de genes responsables o relacionados se logra hacer en solo el 10% de los casos por lo que la gran mayoría (90%) queda dentro de las causas no identificadas.^{14,15,16}

Se han propuesto varias formas de aproximación diagnóstica con el objetivo de mejorar el proceso diagnóstico sin embargo continua siendo un reto debido a la gran heterogeneidad clínica y paraclínica, y por tanto continúa existiendo un gran reto para la clasificación.

Dos grupos de estudio en IDCV son pioneros en estas clasificaciones utilizando algoritmos similares; el realizado por el grupo alemán, Freiburg, que estableció la clasificación con el mismo nombre, y el realizado por Piqueras, et al, que constituye la Clasificación de París. Estos algoritmos fueron combinados para realizar el esquema EUROclass, en un intento por unificar criterios de clasificación de los pacientes con IDCV. Este requiere la medición de los siguientes subtipos de células B: células B totales, células B de memoria IgD- IgM-, células B transicionales y células B CD21^{low}. Y establece dos grupos principales: B+ con más de 1 % de células B y B- con menos de 1 % de células B. El grupo B+ puede subdividirse a su vez en dos, para identificar a los pacientes con un defecto severo en la generación de células B de memoria: smB+ con más de 2 % de células B de memoria con cambio de isotipo y smB- con menos de 2 % de células B de memoria con cambio de isotipo. A su vez, se pueden subdividir nuevamente de acuerdo con las concentraciones de células CD21^{low} que presenten. Y el grupo de pacientes smB- pueden subdividirse en dos grupos de acuerdo a si presentan valores normales o altos de células B transicionales: smB- Tr^{hi} con más de 9 % de células B transicionales y el grupo smB- Tr^{norm}, que presentan menos de 9 % de células B transicionales⁷

COMPLICACIONES ESPECÍFICAS:

El conjunto de manifestaciones clínicas en IDCV constituyen seis categorías principales: infecciones, complicaciones pulmonares, enfermedad granulomatosa o linfocítica policlonal, autoinmunidad, enfermedades gastrointestinales y neoplasias:⁷

Complicaciones pulmonares: se dividen en dos grupos de enfermedades, de la vía aérea y enfermedades del intersticio. Las enfermedades de la vía aérea incluyen infección, enfermedades obstructivas y bronquiectasias. Las bronquiectasias se atribuyen al historial de infecciones subyacentes, sin embargo también se observan en pacientes sin historial de infecciones^{14,15}.

Enfermedad granulomatosa: puede ser localizada o difusa, surgen en un pequeño número de pacientes con IDCV. Granulomas de una sola localización es frecuentemente acompañado de granulomas en otros sitios. El pulmón suele ser el órgano más afectado, las localizaciones adicionales incluyen el bazo, ganglios linfáticos, hígado, intestino, médula ósea, piel, cerebro, parótida, retina y riñón¹⁶.

Enfermedades gastrointestinales: la inflamación gastrointestinal es frecuente en los pacientes con IDCV, las manifestaciones pueden ser variadas, incluyendo enteropatía crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, gastritis, anemia perniciosa, sin embargo la enteropatía crónica es la más frecuente.^{17,18,19}

Autoinmunidad: La autoinmunidad dirigida contra las células sanguíneas afecta tanto a plaquetas como a eritrocitos (trombocitopenia y Anemia), ésta presentación puede ser independiente o simultánea; La púrpura trombocitopénica idiopática es la complicación autoinmune más frecuente en los pacientes con IDCV y la neutropenia autoinmune suele presentarse con menor frecuencia. Entre un 10-20% de los pacientes presentan una citopenia autoinmune, entre éstos pacientes la citopenias pueden ser la primera pista diagnóstica de la IDCV^{20,21}.

Malignidad: la malignidad son eventos ocasionales en los pacientes con IDCV, y son la mayor causa de mortalidad temprana en los adultos con IDCV, se estima que por arriba del 20% de los pacientes con IDCV desarrollarán algún tipo de cáncer a lo largo de su vida, los mas frecuentemente reportados son carcinoma gástrico y linfoma no hodkin.²¹.

Infecciones: Más de 80 % de los casos cursará con infecciones respiratorias recurrentes como otitis media, neumonía y rinosinusitis, ocasionadas principalmente por bacterias encapsuladas. El segundo sitio más frecuente de procesos infecciosos es a nivel gastrointestinal⁷.

Dentro de las complicaciones infecciosas, se encuentran las infecciones de vias urinarias (IVU), las cuales junto con las infecciones cutáneas y oculares se presentan en forma variable en 10 a 25 % de los casos⁷.

Sin embargo a diferencia de las infecciones pulmonares y gastrointestinales existen escasos estudios acerca de los agentes patógenos involucrados en infecciones urinarias y los mecanismos fisico-patológicos que favorecen su desarrollo, es importante recalcar que están descritos los mecanismos que involucran la respuesta inmune innata y adaptativa del tracto urinario en una persona inmunocompetente, y que esos se encuentran alterados en pacientes con IDCV.

La defensa antibacteriana del tracto urinario se basa casi por completo en la inmunidad innata²²:

1. Receptores tipo Toll y su importancia en la defensa del tracto urinario²²

Si los organismos uropatógenos rompen las barreras físicas del urotelio, estos son reconocidos por receptores tipo Toll (TLR) los cuales movilizan las respuestas inmunes de las células epiteliales de la vejiga y el riñón.

Los TLR son proteínas transmembrana con múltiples repeticiones ricas en leucina que son responsables del reconocimiento de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), moléculas altamente conservadas expresadas por patógenos invasores. La activación de TLR por los uropatógenos activa varias vías de señalización que inducen una respuesta inmune robusta a través de la expresión de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, señalización de interferón y la producción de péptidos antimicrobianos. Los TLR comunes encontrados en el tracto urinario incluyen²³:

- TLR2 (reconoce ácido lipoteicoico bacteriano o lipoproteína)
- TLR3(reconoce ARN bicatenario)
- TLR4 (reconoce lipopolisacáridos)
- TLR5 (reconoce flagelina)
- TLR9 (reconoce ADN no metilado de bacterias y virus)

- TLR11 (reconoce parásitos)

Entre los TLR expresados por el urotelio, solo TLR4, TLR5 y TLR1 han demostrado participar in vivo en defensa contra la infección bacteriana.

Svanborg et al²⁴ han estudiado y revisado ampliamente el papel de TLR4 en el contexto de IVU. La importancia de TLR4 en la defensa contra las infecciones urinarias en humanos fue confirmada en pacientes con bacteriuria asintomática, los cuales exhiben una marcada disminución en la expresión de TLR4. La eliminación bacteriana deteriorada asociada con TLR4 defectuoso es probablemente resultado de una respuesta inmunitaria local limitada de citocinas, quimiocinas y neutrófilos, junto con una disminución de la capacidad del receptor para mediar otras actividades antimicrobianas en el tracto urinario. Estudios adicionales sugieren que TLR4 también está involucrado en la citoprotección de la vejiga, ya que cuando se activa TLR4, estimula cambios en la ciclooxigenasa-2 renal, que es responsable de la formación de prostanoideos inflamatorios (es decir, prostaglandina) que participan en la regulación de la barrera mucosa de la vejiga y la citoprotección.

2. Citoquinas y el aclaramiento microbiano

La activación de TLR por uropatógenos moviliza una respuesta de citocinas uroteliales. Esta sirve como señal para el reclutamiento de otros aspectos del sistema inmune innato y la respuesta inflamatoria. La activación de TLR4 por bacterias gramnegativas conduce a un aumento de la transcripción de IL-6 e IL-8 a través de múltiples mecanismos. IL-8 a su vez actúa como quimioatrayente para neutrófilos al interactuar con los receptores CXCR1 y CXCR2 en la superficie de células epiteliales y neutrófilos. Además, la IL-8 promueve la quimiotaxis e infiltración transepitelial a sitios infectados. IL-6 activa las células B para producir IgA y estimula la producción de proteína C reactiva para aumentar aún más la cascada de inflamación. IL-10 también aumenta en la orina de pacientes con cistitis por *Escherichia coli* uropatógena (UPEC), aunque su papel durante la infección no se conoce. Los ratones deficientes en IL-10 tienen mayores cargas bacterianas en la vejiga, orina y riñón en comparación con los controles. Otras citoquinas / quimiocinas han sido implicado en varios modelos de IVU y poblaciones de pacientes, incluidos IL-1, RANTES / CCL5, MCP-1, TNF- α , IFN- α ²³.

El papel de los genes de los receptores de citocinas y citocinas en la susceptibilidad a las infecciones urinarias ha sido difícil de elucidar. Si bien ciertos polimorfismos han sido implicados en muchas poblaciones diferentes y cohortes de pacientes, no se han producido variaciones genéticas globales en las citocinas y sus receptores identificados como causativo. Debido a la naturaleza multifactorial del proceso de la enfermedad y la respuesta del huésped, muchas variaciones genéticas se han relacionado con un mayor riesgo para diversas infecciones del tracto urinario, Incluyendo lo siguiente²⁴:

- Un Polimorfismo de Nucleótido único (SNP) en la región promotora de IL-8 se asoció con un mayor riesgo de enfermedad grave por infección del parénquima renal. Este genotipo también se asoció con aumento de los niveles de IL-8 en las heces.
- Los polimorfismos genéticos en los receptores de IL-8 CXCR1 y CXCR2 dan como resultado disminución de los niveles de ARNm en pacientes con pielonefritis aguda o infección urinaria recurrente. Además, se han asociado múltiples variaciones con la susceptibilidad a las infecciones urinarias en niños con reflujo vesico ureteral y mujeres premenopáusicas.

- Polimorfismo RANTES (también conocido como CCL5) que conduce a una mayor transcripción de la actividad se asoció con un menor riesgo de infección urinaria del tracto superior. El mecanismo exacto de cómo este SNP es protector no se conoce.
- En pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato o con inhibidor de TNF etanercept, un SNP específico en la citocina proinflamatoria TNF fue asociado con un aumento estadísticamente significativo del riesgo de infección urinaria. Curiosamente, en estudios ex vivo, el bloqueo de TNF inhibió la expresión de TLR4 en células dendríticas. Se desconoce si etanercept inhibe la expresión de TLR4 en células uroepiteliales.

3. Respuesta leucocitaria

La respuesta de los leucocitos del huésped a los uropatógenos se caracteriza de manera incompleta, particularmente en tracto urinario superior. Además, el papel de los leucocitos en pacientes humanos con enfermedades agudas e infección urinaria crónica permanece en gran medida indefinido. La comprensión del papel de los leucocitos en la erradicación de la infección urinaria se infiere principalmente de los estudios de ratones endogámicos inoculados transuretralmente con grandes cargas bacterianas de UPEC; Varias horas después de la inoculación, una población de leucocitos con predominio de neutrófilos está presente dentro del espacio urinario del riñón y la vejiga. Este desafío microbiano desencadena quimiotaxis de neutrófilos a través de la interacción de quimiocinas como IL-8 con sus receptores, CXCR1 Y CXCR2. Los ratones deficientes en el receptor de IL-8 exhiben neutrófilos retardados, transmigración a través del urotelio, aumento de la susceptibilidad a las infecciones urinarias, formación de abscesos renales y bacteriemia. Del mismo modo, el agotamiento de neutrófilos por disrupción genética de la quimiocina /interacciones del receptor críticas para la quimiotaxis o con el uso de anticuerpos específicos de linaje da como resultado un aumento de la carga bacteriana en la vejiga y los riñones. Los riñones también contienen una red residente de células dendríticas (CD) CD11c+, que se ha demostrado se infiltran en la vejiga en respuesta a la inoculación UPEC. Como resultados de estos estudios se establece claramente un papel central para los neutrófilos en la eliminación de UPEC. Hasta la fecha, el papel de las células T y B en la eliminación de UPEC no ha sido bien definido²⁵.

Hopkins et al en 1987 en su estudio con primates demostró que los anticuerpos neutralizantes anti-E. coli se inducen después de una infección urinaria, indicando que se ha iniciado una respuesta inmune adaptativa²⁶. Por otra parte, en ratones con inmunodeficiencia combinada severa desprovistos de células T y B funcionales se identificaron recuentos bacterianos mas altos en vejiga y riñones siete días después de la inoculación en comparación con controles inmunocompetentes.

Finalmente, al etiquetar las bacterias con el péptido ovoalbúmina (OVA) y el uso de tetrámeros de OVA para identificar células T CD4+ específicas de antígeno; Thumbikat et al demostraron que se produce una respuesta de las células T a las bacterias en el trasplante y juega un papel en la limitación de infecciones, apoyando un papel para los linfocitos T en la prevención de IVU recurrente²⁷. Estos hallazgos pueden tener relevancia para individuos con IVU y deficiencias en la función de las células T y B.

4. Péptidos antimicrobianos

Los péptidos antimicrobianos (AMP), son antibióticos naturales producidos por casi todos los organismos. Son pequeñas proteínas catiónicas expresadas por glóbulos blancos fagocíticos y células epiteliales, ya sea constitutivamente o inducidos por patógenos invasores. Ciertos AMP exhiben un espectro antimicrobiano estrecho, mientras que otros muestran actividad antimicrobiana de amplio espectro contra bacterias, virus encapsulados, hongos y protozoos²⁷.

La evidencia actual indica que la actividad antimicrobiana de los AMP se relaciona con su estructura secundaria y anfipaticidad. Como la carga neta del péptido aumenta, su atracción electrostática a la membrana microbiana cargada negativamente aumenta. La anfipaticidad se refiere a la relación entre el AMP hidrofílico y residuos de aminoácidos hidrofóbicos, lo que le permite permanecer en entornos hidrofílicos, así como interactuar con las membranas celulares hidrofóbicas²⁸.

Estas propiedades rigen cómo los AMP se unen a las membranas celulares microbianas y evitan la unión bacteriana, estimulan otros componentes de la inmunidad innata, o permeabilizan la membrana celular. Predominantemente, los AMP actúan al interrumpir la integridad de las membranas celulares bacterianas a través de las interacciones de sus dominios catiónicos con los componentes de la superficie celular microbiana cargados negativamente. Sin embargo, algunos AMP inhiben la síntesis intracelular de proteínas / ADN por translocación de membrana. Mientras los AMP retengan su carga catiónica y anfipática, retendrán su actividad antimicrobiana²⁹.

- Los AMP tienen muchas características deseables de una nueva clase de antibióticos.
- Los AMP muestran actividad antimicrobiana en bajas concentraciones micro molares.
- La resistencia microbiana a los AMP está limitada, como microbios que no puede alterar significativamente sus objetivos de pared celular o modificar su composición de pared celular.
- Los AMP superan las deficiencias de antibióticos dada su capacidad para permeabilizar las membranas microbianas.
- Los AMP muestran sinergia con los antibióticos convencionales y pueden ser diseñados para aumentar sus objetivos

A pesar de su amplia distribución en la naturaleza, se han descrito muy pocos AMP en el riñón humano y el tracto urinario. Los AMP descritos en el tracto urinario incluyen defensinas, catelicidina, hepcidina y ribonucleasa. Otras proteínas que poseen propiedades antimicrobianas que se encuentran en el riñón y el tracto urinario incluyen la proteína Tamm-Horsfall, lactoferrina, lipocalina e inhibidor de la proteínasa leucocitaria secretora²⁸.

A pesar de la respuesta inmune innata, las bacterias aún pueden persistir en el tracto urinario. Por lo tanto, sobreviene una respuesta inmune adaptativa más específica que

protege el tracto urinario. Thumbikat et al demostraron que ambos estaban mediados por células y los brazos humorales del sistema inmune se activan después de la infección UPEC que estimula el reclutamiento de células T activadas a la vejiga y la producción de anticuerpos IgG específicos en el suero y la orina. Como resultado, sus esfuerzos demostraron que los ratones eran altamente resistentes a reinfección con una cepa UPEC homóloga²². Además, se ha postulado que las células de linfocitos B sensibilizadas migran a la lámina propia desde los vasos linfáticos y logran diferenciarse en células secretoras de IgA. Sin embargo, se ha sugerido que estos anticuerpos inhiben la colonización bacteriana al disminuir la adherencia bacteriana a la mucosa o ayudar en opsonización. Estos resultados sugieren que el tracto urinario puede montar una respuesta inmune adaptativa apreciable y protectora²³.

SUCEPTIBILIDAD A IVU EN PACIENTES CON IDCV

Las principales alteraciones en la respuesta inmunitaria que los pacientes con IDCV presentan son en parte asociadas al descenso de las concentraciones de IgA.

La Inmunoglobulina A (IgA) es un anticuerpo que juega un papel crítico en la función inmune en las membranas mucosas. Se produce más IgA en los revestimientos de la mucosa que todos los demás tipos de anticuerpos combinados; Entre tres y cinco gramos se secretan en la luz intestinal cada día. Esta acumula hasta el 15% del total de inmunoglobulina producida en todo el cuerpo. La IgA tiene dos subclases (IgA1 e IgA2) y puede existir en una forma dimérica llamada IgA secretora (sIgA). En su forma secretora, la IgA se encuentra en secreciones mucosas, incluyendo lágrimas, saliva, sudor, calostro y secreciones del tracto genitourinario, tracto gastrointestinal, próstata y epitelio respiratorio. También es encontrado en pequeñas cantidades en la sangre.³⁰

Varios estudios han demostrado que cambios en los niveles de sIgA pueden estar asociados con IVU. Sin embargo la existencia de cambios en su concentraciones en orina no solo es uno de los factores relacionados con infección sino también es un indicador para el tipo de infección. Además, han estudiado los cambios en las concentraciones en sIgA, IgA y componente secretor en el tracto urinario con respecto a la edad y el sexo.

Fliedner M et.al demostraron que, en los niños más pequeños, las infecciones urinarias fueron frecuentemente asociados con anormalidades anatómicas. En particular, tenían tasas más altas de sIgA que los niños sin alteraciones anatómicas. Sin embargo, el punto interesante es que los niños que tenían antecedentes de infección urinaria recurrente con tracto urinario normal sin síntomas y bacteriuria tenían niveles más bajos de sIgA que en controles. Por lo tanto, se concluyó que el bajo nivel urinario sIgA pueden ser un marcador para IVU recurrentes (rIVU)³¹.

Sin embargo, hallazgos diferentes han sido encontrados en adultos y diferencias significativas entre géneros. En el estudio Floege J et.al, se demostró que, en un grupo de pacientes con infección urinaria aguda, se incrementó el nivel de sIgA de manera interesante en condiciones normales en mujeres que no tuvieron síntomas en el momento del estudio pero tenía rIVU con o sin problemas urológicos. En otra investigación sobre " respuesta inmune humoral en adherencia bacteriana", pacientes con infección urinaria recurrente, tenían una concentración ligeramente mayor de sIgA en orina, casi lo mismo que en los controles³².

En el estudio de Ethel S, et.al realizado en el 2006, sobre el papel del sistema inmune humoral en la infección urinaria en mujeres mostró que el nivel de sIgA estaba aumentado en mujeres con infección urinaria sintomática. Sorprendentemente, la sIgA urinaria más baja fue detectado en mujeres con infección urinaria aguda³⁰.

Entre las posibles causas de esto se han detectado cambios de la cantidad de sIgA relacionados con el ciclo menstrual, el cual es mucho mayor que el relacionado con errores de replicación que no superan el 10%.

La disminución de sIgA urinaria por poliuria se excluye por el hallazgo de sIgA urinaria baja cuando se considera en relación con la creatinina urinaria. Finalmente, las bacterias urinarias pueden causar el consumo de sIgA por proteólisis. En orina contaminada con *Escherichia* con incubación durante 24 horas a 37°C no logró reducir la sIgA al 15%, mientras que la cantidad de sIgA en orina no infectada en condiciones idénticas disminuyó no más de 3%.

Riedasch G et.al, mostraron que la presencia de sIgA urinaria baja podría ser la causa o la consecuencia de la infección del tracto urinario. Asimismo, infecciones lumbales (anticuerpos de revestimiento negativos) podría interferir con la síntesis de sIgA local. Sin embargo, no hubo cambios establecidos en la síntesis de sIgA en infecciones de vejiga experimentales, y los niveles de sIgA fueron bajos en infección urinaria sintomática aguda sin bacterias opsonizadas; sin embargo, estaba constantemente elevada en pacientes con nefrectomía y con presencia de bacterias opsonizadas³³.

Es posible diferenciar la pielonefritis de cistitis midiendo los niveles de sIgA. Se ha visto un cambio obvio en pacientes con pielonefritis en comparación con los controles, pero los niveles en pacientes con cistitis fueron igual que en personas sanas. Esto, puede estar relacionado con secreción diferencial de sIgA por la parte superior y la mucosa del tracto urinario inferior cuando se expone a agentes infecciosos.

En contraste, Greenwell D et.al, mostraron un aumento en el nivel de sIgA en la infección urinaria baja sin ningún cambio de nivel de sIgA en la infección urinaria superior. En pacientes con nefrectomía o ureterostomía, los niveles de sIgA podrían incluso ser cero. En consecuencia, el aumento de nivel de sIgA sucedió más rápido cuando los pacientes tenían rITU.³⁴

Las infecciones urinarias son causadas por bacterias Gram-negativas y Grampositivas, así como por ciertos hongos. UPEC es el patógeno bacteriano más frecuentemente responsable de la infección urinaria y pielonefritis⁸. Las infecciones urinarias no complicadas comienzan cuando los uropatógenos que residen en el intestino contaminan el área peri uretral y pueden colonizar la uretra. La posterior migración a la vejiga y la expresión de Pili y adhesinas dan como resultado la colonización e invasión de las células epiteliales superficiales. Las respuestas inflamatorias del huésped, incluida la infiltración de neutrófilos comienzan a eliminar a los patógenos, sin embargo, algunas bacterias evaden el sistema inmune, ya sea a través de la invasión de la célula huésped o mediante cambios morfológicos que resultan en resistencia a los neutrófilos, y logrando su multiplicación y formando biopelículas. Estas bacterias producen toxinas y proteasas que inducen el daño de la célula huésped, liberando nutrientes esenciales que promueven la supervivencia bacteriana y la ascensión a los riñones³⁰.

Los mecanismos funcionales propuestos que contribuyen a la defensa del tracto urinario incluyen la formación de barreras, producción de muco, el microbioma urinario, el vaciado regular de la orina, flujo de orina y alteraciones en las características de la orina (tabla 1)³⁰. La colonización renal da como resultado la producción de toxinas bacterianas y daños en el tejido del huésped. Si no se trata, las infecciones urinarias pueden progresar a bacteriemia cuando el patógeno cruza la barrera epitelial tubular renal³⁰.

Factores de virulencia de UPEC que contribuyen a las infecciones del tracto urinario.

La susceptibilidad a IVU en pacientes con IDCV, no solo está determinada por alteraciones en la respuesta inmunitaria del huésped, si no también es favorecida por diversos factores de virulencia de los patógenos involucrados, entre los más reconocidos actualmente son los específicos de UPEC.

En la vejiga, la expresión de pili tipo 1 por la UPEC, es esencial para la colonización, invasión y persistencia de la misma³⁵.

La adhesina pilus tipo 1, FimH, se une a la uroplaquina manoseada e integrinas que recubren la superficie de las células epiteliales. La unión FimH- Uroplaquina induce un reordenamiento de actina generando internalización bacteriana a través de mecanismos desconocidos.

Las interacciones FimH – integrina $\alpha 3\beta 1$ inducen el reordenamiento de actina a través de la activación de GTPasas de la familia RHO, lo que resulta en invasión bacteriana dentro de la célula, UPEC puede subvertir las defensas y resistir el tratamiento antibiótico, sin embargo, el lipopolisacárido (LPS) lanzado por UPEC es detectado por el receptor tipo Toll 4 (TLR4), que induce la producción de AMP cíclico (cAMP) a través de la activación de adenilil ciclasa 3 (AC3), lo que resulta en exocitosis de UPEC vesicular a través de la membrana plasmática apical. UPEC subvierte este mecanismo innato de defensa al escapar al citoplasma, donde luego se multiplica para formar comunidades bacterianas intracelulares (RIG). La maduración de los RIG causa dispersión bacteriana y permite la invasión de otras células huésped, lo que permite a UPEC volver a entrar en el ciclo de IBC³⁷.

Alternativamente, UPEC puede establecer depósitos intracelulares quiescentes (QIR) en las células de transición subyacentes. Los QIR consisten en 4–10 bacterias no replicantes dentro de compartimentos unidos a la membrana encerrados en F-actina y pueden permanecer viables durante meses. Además, UPEC sobrevive dentro del duro ambiente de la vejiga al secretar varios factores que son importantes para la adquisición de nutrientes^{38,39}.

La toxina α -hemolisina (HlyA) promueve la lisis de la célula huésped a través de la formación de poros, facilitando la liberación de hierro y la adquisición de nutrientes. Los sideróforos expresados por UPEC permiten que la bacteria elimine el hierro y, por lo tanto, promueve su supervivencia. HlyA también desencadena la exfoliación epitelial para promover la propagación de UPEC a otros huéspedes después de la expulsión de la orina o para exponer capas más profundas del uroepitelio para QIR.

El factor necrotizante citotóxico 1 (CNF1) también es importante para la remodelación y las funciones de la célula huésped uniéndose a la molécula de adhesión celular basal del receptor (BCAM) en las células huésped induce la activación constitutiva de las RHO GTPasas RAC1, RHOA y el control de la división celular 42 (CDC42), lo que resulta en reordenamientos de actina del citoesqueleto y contracción de la membrana. La activación

de RAC1 también induce la célula huésped antiapoptótica y vías pro-supervivencia, previniendo la apoptosis de las células epiteliales colonizadas y permitiendo que la población UPEC se expanda. La supervivencia extracelular de UPEC también requiere evasión del sistema inmune innato mediante la adopción de una morfología filamentososa, que hace que la bacteria sea más resistente a la muerte de neutrófilos que su forma bacilar. La colonización de los riñones por UPEC depende de la expresión de pili asociados a pielonefritis (P), que se unen a glicolípidos que recubren el tejido renal. La adhesina P pilus, PapG, también interactúa con TLR4, reduciendo la expresión de receptores poliméricos de inmunoglobulina (PIGR). Esto da como resultado un transporte deteriorado de inmunoglobulina A (IgA) a través del epitelio, por lo tanto modulando la respuesta inmune del anticuerpo secretor local y previniendo la opsonización y eliminación de UPEC^{40,41}.

Relación entre IDCV e IVU

Como se describió previamente las respuestas inmunes del hospedero son críticamente importantes en la defensa antimicrobiana del tracto urinario. Durante años recientes, se han hecho avances considerables en nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes en la homeostasis inmune del riñón y del tracto urinario. Disfunciones en estos mecanismos como es el caso de pacientes con IDCV, puede provocar enfermedad aguda, destrucción de tejidos e infección, las cuales son favorecidas por las características microbiana de UPEC permitiéndole invadir el uroepitelio, donde puede establecer un estado de comensalismo o causar una infección grave y sintomática, requiriendo para su resolución una rápida respuesta innata del huésped con secreción de citocinas, reclutamiento de células inmunes al sitio de infección y eliminación de bacterias, sin embargo dichos mecanismos se encuentran alterados en estos pacientes, generando enfermedad progresiva y crónica con afección renal.

Planteamiento del problema:

La IDCV es la inmunodeficiencia primaria sintomática más común, ésta conlleva una gran morbilidad y mortalidad relacionada con complicaciones infecciosas y no infecciosas. En la actualidad existen varias publicaciones en particular reportes que se centran en describir la prevalencia de estas enfermedades infecciosa, principalmente de tipo pulmonar, sin embargo son escasos los estudios de prevalencia de infección de vías urinarias y por ende no existen recomendaciones encauzadas a la vigilancia y manejo de las mismas, lo que puede contribuir a evolucionar a complicaciones renales.

Por lo que la importancia de éste estudio es debido a la necesidad de tener un registro en un área desatendida al conocer la presencia de IVU y bacteriurias asintomáticas en pacientes adultos con IDCV, así como sus factores asociados; para poder incidir sobre ellos y mejorar aún más la calidad y esperanza de vida de los pacientes con IDCV.

Pregunta de Investigación:

¿Cuál es la frecuencia de infecciones de vías urinarias y Bacteriuria asintomática en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

Justificación:

Las respuestas inmunes del hospedero son críticamente importantes en la defensa antimicrobiana del tracto urinario. Durante años recientes, se han hecho avances considerables en nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes en la homeostasis inmune del riñón y del tracto urinario, disfunciones en estos mecanismos como es el caso de pacientes con IDCV, puede provocar enfermedad aguda, destrucción de tejidos, infección crónica que puede llevar a un daño renal crónico, por la conjunción con otros factores.

Debido a esta susceptibilidad a infecciones graves, es probable que exista mayor riesgo de desarrollar infecciones del tracto urinario en este grupo de personas, así como más de un patógeno causal y una probable relación con alteraciones anatómicas, sin embargo, en la actualidad la información sobre estos temas se reduce a escasos reportes de cohortes y en México no existen estudios que abarquen estos aspectos, ni las implicaciones que conllevan para los afectados por IDCV.

Por lo que se realizó este estudio para lograr su identificación y con ello una intervención oportuna que logre un impacto sobre las complicaciones renales.

Objetivo General y Específicos

Objetivo General

- Determinar la frecuencia de IVU y bacteriurias asintomáticas en pacientes adultos con IDCV

Objetivos Específicos

- Conocer los agentes patógenos causales de IVU y bacteriuria asintomática en pacientes adultos con IDCV
- Identificar, si existen, las alteraciones anatómicas relacionadas con desarrollo de IVU en pacientes adultos con IDCV
- Establecer, si existe, relación entre los niveles séricos de IgA, con el desarrollo de IVU en pacientes adultos con IDCV

Material y Métodos

Diseño de Investigación

Estudio descriptivo, transversal, de todos los pacientes con diagnóstico de IDCV de la Clínica de Inmunodeficiencias primarias del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Universo de trabajo

Pacientes adultos con diagnóstico confirmado de IDCV perteneciente a la clínica de inmunodeficiencias primarias del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Lugar de trabajo

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. Servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

Criterios de selección:

- Pacientes adultos, mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico confirmado de IDCV, que acepten ingresar al estudio

Criterios exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de infección de vías urinarias previas al estudio
- Paciente con alteraciones anatómicas de vías urinarias conocidas

Mediciones:

A partir de la base de datos del censo de pacientes del servicio de Alergia e Inmunología Clínica, incorporados a la clínica de Inmunodeficiencias primarias, se seleccionaron a todos los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

Se identificaron a todos los pacientes con el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable de acuerdo a los criterios diagnósticos actuales de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias actualizados en 2019

Se realizó un cuestionario de datos demográficos, en la fecha programada para aplicación de inmunoglobulina

Se interrogaron presencia de síntomas Urinarios, en búsqueda de datos sugestivos de Infección de vías urinarias la cual se define de acuerdo a La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) cómo: El termino infección de vías urinarias se aplica a una amplia variedad de condiciones clínicas que varían desde la bacteriuria asintomática hasta la pielonefritis aguda. El término bacteriuria asintomática se refiere al aislamiento de

bacterias en una muestra de orina recolectada adecuadamente de un individuo sin síntomas de infección del tracto urinario.

Se buscó en el archivo radiológico de cada paciente, alteraciones anatómicas reportadas en tracto urinario.

Se solicitó Examen general de Orina y urocultivo a todos los pacientes que aceptaron entrar al protocolo, estos se realizaron de acuerdo al manual de "Procedimientos de Atención de Estudios de Pacientes de Hospitalización en Laboratorio Clínico con Sistema de Informática en hospitales de Segundo y Tercer nivel" 2420-003-025

Pacientes con Urocultivo positivo, se les realizó antibiograma para determinar agente patógeno causal y respuesta a antibióticos.

| VARIABLES INDEPENDIENTES | | | | |
|---|---|---|--------------------------------|------------------------------|
| Variable. | Definición conceptual. | Definición operacional. | Tipo de variable. | Unidades de medición. |
| Duración del diagnóstico de inmunodeficiencia común variable. | Tiempo transcurrido desde la confirmación del diagnóstico de IDCV. | Se comprobará el tiempo del diagnóstico a través de los datos enunciados en el expediente. | Cuantitativa discreta. | Meses. |
| Niveles séricos de IgA | Concentración sérica de IgA por decilitro de sangre | Se Obtendrá del expediente clínico los niveles sericos de IgA | Cuantitativa Continua | mg/dl |
| Malformacion en vía Urinaria | Grupo de alteraciones adquiridas desde el desarrollo embrionario | Se buscaran de forma intencionada en el archivo radiológico | Cualitativa Dicotómica Nominal | Si ó No |
| Duración del tratamiento con inmunoglobulina estándar. | Tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia sustitutiva con inmunoglobulina. | Se comprobará el tiempo de inicio del tratamiento por medio de los datos descritos en el expediente clínico. | Cuantitativa discreta | Meses. |
| Vía de administración de la inmunoglobulina. | Es la vía o camino que se elige para hacer que un fármaco llegue a un destino final o diana. Es la manera de incorporar un fármaco a un organismo. | Se comprobará la vía de administración de la inmunoglobulina por medio de los datos descritos en el expediente. | Cualitativa | Endovenosa ó Subcutánea. |
| Dosis de inmunoglobulina. | Es la cantidad o volumen de un fármaco que se administra a un individuo. Y puede tener relación proporcional con medidas antropométricas como peso o superficie corporal. | Se comprobará la dosis administrada mensualmente de inmunoglobulina por medio de los datos enunciados en el expediente. | Cuantitativa continua | Gramos por peso. |

| VARIABLES DEPENDIENTES | | | | |
|-------------------------------|--|---|--------------------------------------|------------------------------|
| Variable. | Definición conceptual. | Definición operacional. | Tipo de variable. | Unidades de medición. |
| Infección de Vías Urinarias | Colonización de la orina por un mismo germen en un número significativo de colonias en dos o más muestras y presencia de síntomas característicos del cuadro: disuria, polaquiuria, tenesmo vesical y nicturia | Se definirá por la presencia de >100,000 unidades formadoras de colonias de un mismo microorganismo por mililitro (105 UFC/mL) de orina | Cualitativa Dicotómica Nominal | Tiene o no tiene. |
| Bacteriuria Asintomática | Colonización de la orina por un mismo germen en un número significativo de colonias en dos o más muestras y en ausencia total de síntomas urinarios y generales | Se definirá por la presencia de >100,000 unidades formadoras de colonias de un mismo microorganismo por mililitro (105 UFC/mL) de orina y en ausencia de síntomas | Cualitativa Dicotómica Nominal | Tiene o no tiene. |

| VARIABLES SECUNDARIAS | | | | |
|------------------------------|---|---|---|--|
| Variable. | Definición conceptual. | Definición operacional. | Tipo de variable. | Unidades de medición. |
| Edad. | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. | Se comprobará la edad del paciente mediante la presentación de una identificación oficial. | Cuantitativa discreta. | Años. |
| Género. | Es un proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina. | Se clasificará de acuerdo a la característica fenotípica de un individuo. | Cualitativa Dicotómica binomiales | Masculino o Femenino. |
| Comorbilidad. | Es la descripción de la asociación interactiva entre enfermedades de un mismo individuo. | Se describirá de acuerdo a la previa identificación de entidades nosológicas en un individuo. | Cualitativas Dicotómicas Nominal | Si o No (Nombre particular de entidad nosológica) |

Cálculo de tamaño de muestra

Se incluyeron 32 pacientes con diagnóstico confirmado de IDCV de la Clínica de Inmunodeficiencias primarias del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, por lo que el muestreo fue por conveniencia

Plan de análisis estadístico

Fue de acuerdo con el tipo de variable a analizar:

- Para las variables cuantitativas de distribución normal usamos media y desviación estándar
- Para las variables cuantitativas de libre distribución usamos mediana y rangos
- Para las variables cualitativas usamos frecuencias y porcentajes

Así mismo se realizó un análisis bivariado para identificar si existen diferencias entre el tiempo de diagnóstico de la enfermedad y la presencia de infección de vías urinarias, se utilizó U de Mann y Whitney.

Se identificó si a menor concentración de IgA, es mayor la presencia de las mismas, se utilizó dependiendo el tipo de distribución de concentraciones de IgA, si fue de libre U de Mann y Whitney y si fue de distribución normal T de Student.

Además de verificar si como en pacientes de población general, si existe mayor frecuencia de IVU en sexo femenino, se utilizó X².

Por último se realizó un análisis multivariado, para determinar los factores asociados a presencia de IVU, y se usó regresión logística múltiple.

Consideraciones Éticas

Con base a la Ley General de Salud, capítulo II, artículos 32 y 33, el presente protocolo de investigación cumple con los requisitos señalados en términos de legislación.

La información presente en este proyecto de investigación se recabó de manera confidencial, previa autorización de directivos, consentimiento informado y con fines académicos.

Este protocolo se realizó de acuerdo a los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial, en su última revisión, la 64^a, realizada en Brasil en 2013. Se respetaron y cumplieron los 3 principios bioéticos básicos de respeto a las personas, justicia y beneficencia, contenidos en el Informe Belmont

La validez del estudio recaé en que fue sometido al Comité local de Ética e Investigación del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda", del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Riesgo de la investigación: De acuerdo al Artículo 17, capítulo I del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en su última actualización en el año 2014, ésta investigación se consideró de riesgo mínimo para los sujetos en estudio.

Contribuciones y Potenciales Beneficios: La información obtenida se utilizó con fines estadísticos, que permitieron crear recomendaciones para la vigilancia en pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable.

Los sujetos incluidos, en los cuales se identificó infección de vías urinarias o malformación de la vía urinaria recibió tratamiento específico de acuerdo a las necesidades de su patología y fue referido al servicio de Urología para su valoración.

Confidencialidad: Se otorgó la seguridad al participante de que no se identifican sus datos personales y se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Procedimientos especiales para mantener la confidencialidad:

Consentimiento informado: La carta de consentimiento informado fué solicitado por un médico del área de alergia e inmunología clínica, el cual no fue el médico tratante. Éste se solicitó a cada uno de los participantes al momento de ingresar al estudio, en ésta se especificó puntualmente, que la información recabada y las muestras otorgadas por los participantes podrán ser empleados para el proyecto de investigación. El participante tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).

Recursos para el estudio

Recursos Humanos

Dra. Nadia Guadalupe Tapia Pastrana. Médico Residente de Alergia e Inmunología clínica, quien participó en la elaboración del protocolo de estudio, realizó recolección de datos demográficos, revisión del archivo radiológico, aplicación de los cuestionarios. Realizó la base de datos, el análisis de resultados y la redacción del proyecto final.

Dra. Patricia María O´Farrill Romanillos y Dra. Nora Hilda Segura Méndez. Especialistas en Alergia e Inmunología Clínica. Participaron en diseño del protocolo, apoyaron en el análisis de resultados, redacción de discusión y conclusiones.

Médicos residentes de Alergia e Inmunología clínica participaron en la exploración física de los pacientes y en la aplicación de los cuestionarios.

Recursos Físicos

Departamento de Alergia e Inmunología Clínica de la UMAE Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Recursos Económicos y Materiales

Este trabajo no requirió de financiamiento externo. Se realizó la recolección de información de los pacientes, así como examen general de orina y urocultivo de 32 pacientes, los cuales se realizan de forma rutinaria en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Factibilidad

La realización de este estudio fue factible ya que se cuenta con un censo de pacientes con diagnóstico de IDCIV, los cuales acuden subsecuentemente cada 21 días a aplicación de inmunoglobulina. El material necesario para la obtención de los datos fue accesible y de

fácil obtención. El investigador cuenta con equipo de cómputo propio en el cual realizó la captura de datos y el análisis estadístico de la información.

Resultados

Se siguieron 31 pacientes con diagnóstico confirmado de Inmunodeficiencia común variable de acuerdo con la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (2019) pertenecientes a la clínica de inmunodeficiencias primarias del Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, a partir de la base de datos del censo de pacientes del servicio de Alergia e Inmunología Clínica; con una mediana de edad de 41 años (Rango 17-82 años) y mediana de peso de 63 kilogramos (rango de 34.7 a 130 Kg). la mayoría de los pacientes eran mujeres (64.5%), hombres (35.5%); Se observó que el 80.6% (25) de los pacientes tenían alguna comorbilidad: 61.29% (19) autoinmunidad, 22.5% (7) Hipotiroidismo, 9.6% (3) Neoplasias y 9.6% (3) Gastrointestinales. **(Ver Tabla 2. Características Generales de la población)**

Cuantificamos la concentración sérica de inmunoglobulinas al momento del estudio: el nivel medio de inmunoglobulina G en suero fue de 1289mg/dl (desviación estándar +/-237.32), Inmunoglobulina A con una mediana de 25mg/dl (Rango 25-282), Inmunoglobulina M de 17mg/dl (Rango 16-352). Se determinaron las subpoblaciones de linfocitos T CD3, CD4 y CD8, obteniendo una mediana de 1414 cel/mm³ (Rango 388-2803), 359 cel/mm³ (Rango 167-1459) y 566 cel/mm³ (Rango 80-1856) respectivamente, todas dentro de la normalidad; el 58% de los pacientes se encontraba en terapia de sustitución con Inmunoglobulina intravenosa y el 42% con inmunoglobulina subcutánea cada 21 días, con una dosis media de 653mg/kg(desviación estándar (+/-43.33). **(Ver Tabla 3. Concentraciones séricas de Inmunoglobulinas).**

En cada paciente se interrogó la presencia de síntomas Urinarios, en búsqueda de datos sugestivos de Infección de vías urinarias donde 27 de ellos (87%) negaron la presencia de síntomas urinarios, sólo 4 (13%) tuvieron síntomas compatibles con infección de vías urinarias de acuerdo con la última definición por la IDSA: el 16.1% contaba con antecedentes de infecciones de repetición y en el archivo radiológico se documentó que el 9.6% de los pacientes tenían alguna alteración anatómica en vía urinaria, sin ninguna alteración en el 90.4%. **(Ver Tabla 4. Síntomas Urinarios)**

Se realizó Examen general de Orina y urocultivo a los 31 pacientes que decidieron participar, estos se tomaron y procesaron dentro de la institución de acuerdo con el manual de “Procedimientos de Atención de Estudios de Pacientes de Hospitalización en Laboratorio Clínico con Sistema de Informática en hospitales de Segundo y Tercer nivel” 2420-003-025, con resultado de EGO Patológico en el 13% (4) y EGO No patológico en el 87% de los casos (27); Respecto al urocultivo sólo en el 6.5%(2) hubo crecimiento bacteriano, sin desarrollo de este en el 93.5% (29). **(Ver Tabla 4. Síntomas Urinarios).**

Al contrastar las concentraciones séricas de inmunoglobulinas y las subpoblaciones de linfocitos T en sangre periférica, dicotomizando a los pacientes en función de si manifestaron antecedentes de infecciones de vías urinarias recurrentes, se encontró que las concentraciones de IgM fueron 2.5 veces menores en aquellos donde estuvieron presentes respecto a los individuos sin esta característica (16 [RIC 16 – 352] vs 43 [RIC 16 – 352] mg/dL, respectivamente; prueba de Kruskal-Wallis p = 0.030. Figura 1). El resto de

las determinaciones, tanto de anticuerpos como de linfocitos, no mostraron diferencias estadísticamente significativas. **(Ver Tabla 5)**

Al comparar estos parámetros inmunológicos en función de la ausencia o presencia de un examen general de orina (EGO) patológico, las concentraciones de los linfocitos T totales (CD³; 1,750 [RIC 532 – 2,803] vs 719 [RIC 388 – 771] células/mm³; respectivamente. Figura 2) y de los CD4⁺ (666 [RIC 167 – 1,459] vs 273 [RIC 237 – 359] células/mm³; correspondientemente. Figura 3) fueron 2 y 2.4 veces mayores entre los pacientes sin alteraciones en el uroanálisis, respectivamente. El resto de los parámetros evaluados no mostraron cambios significativos. **(Ver Tabla 6)** A pesar de lo anterior, al utilizar la referencia de sintomatología urinaria como parámetro de oposición, las concentraciones de las inmunoglobulinas y las subpoblaciones de linfocitos T no mostraron diferencias estadísticamente significativas de acuerdo con esta variable. **(Ver Tabla 7)**

Asimismo, la presencia de un EGO patológico se asoció significativamente con la terapia de sustitución con inmunoglobulina intravenosa, en contraposición de la inmunoglobulina subcutánea (75 % vs 25 %, respectivamente; prueba χ^2 de Pearson $p < 0.0001$), y con la referencia de sintomatología urinaria (7.4 % vs 50 % de pacientes con sintomatología urinaria en ausencia y presencia de EGO patológico, respectivamente; prueba χ^2 de Pearson $p < 0.0001$). **(Ver Tabla 8)**

Discusión

Las infecciones de vías urinarias (IVU) son algunas de las infecciones bacterianas más comunes, afectan a 150 millones de personas cada año en todo el mundo⁴². Se estima que constituyen el 0.9% de todas las visitas ambulatorias y de 2 a 3 millones de visitas al departamento de emergencias, estos datos son obtenidos de población general, sin considerar comorbilidades⁴⁰. Sin embargo, existen escasos estudios acerca de afección renal en el contexto de IDCV, la cual es la inmunodeficiencia primaria más prevalente y sintomática, en donde se presentan en forma variable en el 10 a 25 % de los casos⁷.

Existe evidencia sólida de que las respuestas inmunes del hospedero son críticamente importantes en la defensa antimicrobiana del tracto urinario²²⁻²⁸. Durante años recientes, se han hecho avances considerables en nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes en la homeostasis inmune del riñón y del tracto urinario. Disfunciones en estos mecanismos como es el caso de pacientes con IDCV, puede provocar enfermedad aguda, destrucción de tejidos e infección, las cuales son favorecidas por las características microbiana^{35, 37, 41} permitiéndole invadir el uroepitelio, donde puede establecer un estado de comensalismo o causar una infección grave y sintomática.

Se ha evaluado la frecuencia de infecciones de vías urinarias en pacientes adultos con IDCV en un estudio multicentrico en México, donde encontraron que las infecciones menos frecuentes en estos pacientes son las infecciones del tracto urinario representando el 16%⁴³, muy por arriba de lo encontrado en nuestro estudio donde hubo desarrollo bacteriano sólo en el 6.5% de los casos; sin embargo, hasta el momento no hemos encontrado un estudio en la literatura similar al nuestro que evalué exclusivamente la relación IDCV-IVU.

Las principales alteraciones en la respuesta inmunitaria que los pacientes con IDCV presentan son en parte asociadas al descenso de las concentraciones de IgA. La Inmunoglobulina A (IgA) es un anticuerpo que juega un papel crítico en la función inmune en las membranas mucosas. Se produce más IgA en los revestimientos de la mucosa que todos los demás tipos de anticuerpos combinados; La IgA tiene dos subclases (IgA1 e IgA2) y puede existir en una forma dimérica llamada IgA secretora (sIgA). En su forma secretora, la IgA se encuentra en secreciones mucosas, incluyendo lágrimas, saliva, sudor, calostro y secreciones del tracto genitourinario, tracto gastrointestinal, próstata y epitelio respiratorio. También es encontrado en pequeñas cantidades en la sangre.³⁰

Varios estudios han demostrado que cambios en los niveles de sIgA pueden estar asociados con IVU³⁰⁻³³. Sin embargo, en ninguno de nuestros pacientes se observaron niveles más bajos de IgA sérica, la cual estaría parcialmente afectada al existir disminución de sIgA. Únicamente se encontró una disminución de 2.5 veces las concentraciones de IgM en aquellos pacientes que manifestaron antecedentes de infecciones de vías urinarias recurrentes.

Hay limitaciones en nuestro estudio que deben tenerse en cuenta. Primero, este estudio representa nuestro informe inicial de pacientes adultos con IDCV y el desarrollo de IVU, por lo que el seguimiento continuo de estos probablemente arroje información relevante adicional. Se realizó la medición de inmunoglobulinas séricas, sin que fuera posible la medición de IgA secretora en el tracto urinario. Parte de la información, como síntomas urinarios, pueden ser susceptible al sesgo de respuesta. Además, estos resultados representan la experiencia en un solo centro y necesitan ser replicados a través de colaboraciones en múltiples sitios.

Es necesario destacar que solo el 6.5% del total de los pacientes presentó infecciones de vías urinarias bacterianas, alentadoramente ninguna se presentó de forma grave, lo cual es acorde con lo observado en la literatura donde la asociación de enfermedad renal con CVID es claramente poco común⁴⁴. Existen informes de enfermedad renal granulomatosa en asociación con CVID⁴⁵ o desarrollo de nefritis intersticial crónica y precoz⁴⁶, sin embargo, sin encontrarse hasta el momento con estudios de asociación de ERC secundaria al desarrollo de IVUs en estos pacientes.

El hecho que ninguna IVU en nuestro estudio se haya presentado de forma grave consideramos se puede atribuir a los niveles adecuados de inmunoglobulinas séricas que se sabe permiten minimizar las infecciones avanzadas, esto, apoyado en estudios previos de eficacia parcial que muestra tasas reducidas de neumonía^{47,48} e infecciones graves^{49,50} después del comienzo de la terapia de reemplazo, lo que podemos inferir da una protección también a nivel urinario.

Conclusiones

Sin duda alguna se han producido mejoras significativas en el conocimiento de los mecanismos subyacentes en la homeostasis inmune del riñón y del tracto urinario y cómo diversas alteraciones en éste pueden predisponer al individuo al desarrollo de infecciones crónicas y recurrentes que a largo plazo favorezca la aparición de compromiso renal. La frecuencia de la infección de las vías urinarias en pacientes con IDCV varía entre el 10-25% de los casos y conlleva una importante repercusión sobre la morbilidad y la mortalidad asociadas a este tipo de pacientes. En el presente estudio, el porcentaje de IVU ha sido del 6.5%, situado por lo tanto en el límite más bajo conocido, lo cual consideramos es debido a las mejoras en el tratamiento de Inmunodeficiencias primarias en los últimos años, específicamente con la administración de IgG, con la cual se logra reducir la tasa de infecciones.

Es de vital importancia replicar este estudio para entender mejor el comportamiento de las IVU's en pacientes con IDCV y realizar medidas tempranas que impactaran en la calidad de vida de estos pacientes.

ANEXOS

Tabla 1⁸

| Parametro Urinario | Relevancia en IVU |
|--------------------|--|
| pH | Crecimiento bacteriano óptimo en orina ocurre en pH entre 6-7 |
| Urea | Altas concentraciones de urea son asociadas con la inhibición bacteriana |
| Glucosa | La glucosuria puede promover el crecimiento bacteriano |
| Calcio | La hipercalcemia idiopática incrementa el riesgo de IVU |
| Hierro | El hierro incrementado promueve el crecimiento urinario de bacterias |
| Osmolaridad | El crecimiento bacteriano es inhibido cuando la osmolaridad urinaria es <200mosm/L o >1200mosm/L |

Tabla 2. Características generales de la población

| Variable | n=31 |
|------------------------------------|---|
| Sexo c | Femenino : 20(64.5%) Masculino: 11(35.5%) |
| Edad actual (años) b | 41(17-82) |
| Peso(Kg) b | 63(34.7-130) |
| Talla(mts) a | 1.59(+/-0.118) |
| Edad al diagnóstico(años) b | 31(1-65) |
| Comorbilidades c | Sí: 25(80.6%) No: 6(19.4%) |
| Tipo comorbilidades c | Hipotiroidismo: 7(22.5%) Autoinmunidad: 19(61.29%) Neoplasias: 3(9.6%) Gastrointestinales: 3(9.6%) |

a:Media y DE

b:Mediana y rangos

c:Frecuencias y porcentajes

Tabla 3. Concentraciones séricas de Inmunoglobulinas

| Variable | n=31 |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| IgA(mg/dl) b | 25(25-282) |
| IgG(mg/dl) a | 1289(+/-237.32) |
| IgM(mg/dl) b | 17(16-352) |
| CD3 (cel/mm3) b | 1414(388-2803) |
| CD4 (cel/mm3) b | 359(167-1459) |
| CD8(cel/mm3) b | 566(80-1856) |
| Tipo de terapia de reemplazo c | IgSC: 13(42%) IgIV: 18(58%) |
| Dosis de Inmunoglobulina a | 653(+/-43.33) |

a:Media y DE

b:Mediana y rangos

c:Frecuencias y porcentajes

Tabla 4. Síntomas Urinarios

| Variable | n=31 |
|--|---|
| Síntomas urinarios | Sí: 4(13%) No: 27(87%) |
| Alteraciones anatómicas en vía urinaria | Sí: 3(9.6%) No: 28(90.4%) |
| Historial de IVU de repetición | Sí: 5(16.1%) No:26(83.9%) |
| EGO c | Patológico: 4(13%) No patológico: 27(87%) |
| Urocultivo c | Sin desarrollo: 29(93.5%) Con desarrollo: 2(6.5%): |
| Alteraciones en USG renal c | Sí: 3(9.6%) No: 28(90.4%) |

a:Media y DE

b:Mediana y rangos

c:Frecuencias y porcentajes

Tabla 5. Contraste entre las concentraciones de inmunoglobulinas séricas y linfocitos T de sangre periférica en función del antecedente de infecciones de vías urinarias recurrentes.

| Variable | Historial de infecciones de vías urinarias recurrentes | Sin historial de infecciones de vías urinarias recurrentes | p |
|---------------------------------|--|--|--------------|
| Dosis de Inmunoglobulina | 658(645-671) | 636(600-757) | 0.765 |
| IgA a | 25(25-282) | 25(25-282) | 0.419 |
| IgM a | 43(16-352) | 16(16-352) | 0.030 |
| IgG a | 1315(1180-1450) | 1310(880-1900) | 0.485 |
| CD3 a | 745(719-771) | 1664(388-2803) | 0.830 |
| CD4 a | 298(237-359) | 623(167-1459) | 0.830 |
| CD8 a | 420(401-439) | 868(80-1856) | 0.893 |

a: Mediana, rangos, Kruskal -Wallis.

Tabla 6. Concentraciones séricas de inmunoglobulinas totales y las poblaciones de linfocitos T de sangre periférica de acuerdo con la existencia de alteraciones en el examen general de orina (EGO).

| Variable | EGO patológico | EGO sin alteraciones | P |
|--------------------------|-----------------|----------------------|--------------|
| Dosis de Inmunoglobulina | 671(645-677) | 630.5(600-757) | 0.528 |
| IgA a | 32(25-282) | 32(25-282) | 0.156 |
| IgM a | 54(16-352) | 54(16-352) | 0.057 |
| IgG a | 1310(1180-1450) | 1280(880-1900) | 0.517 |
| CD3 a | 719(388-771) | 1750(532-2803) | 0.022 |
| CD4 a | 273(237-359) | 666(167-1459) | 0.027 |
| CD8 a | 401(80-439) | 927.5(206-1856) | 0.893 |

a: Mediana, rangos, Kruskal -Wallis

Tabla 7. Comparativa de las concentraciones séricas de inmunoglobulinas totales y las poblaciones de linfocitos T de sangre periférica a partir de la referencia de sintomatología urinaria.

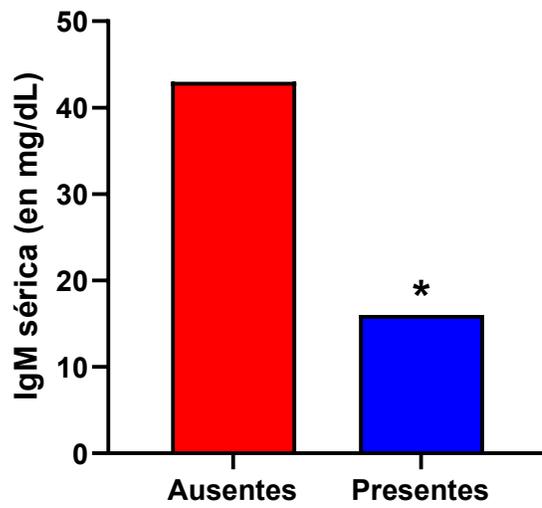
| Variable | Con síntomas urinarios | Sin síntomas urinarios | P |
|----------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| Dosis de Inmunoglobulina a | 648(625-671) | 645(600-757) | 0.941 |
| IgA a | 25(25-282) | 25(25-282) | 0.156 |
| IgM a | 17(16-142) | 17(16-142) | 0.446 |
| IgG a | 1380(1180-1580) | 1310(880-1900) | 0.216 |
| CD3 a | 1716(719-2803) | 1414(388-2426) | 0.479 |
| CD4 a | 504.5(237-772) | 359(167-1459) | 0.637 |
| CD8 a | 1147(439-1856) | 566(80-1490) | 0.377 |

a: Mediana, rangos, Kruskal -Wallis

Tabla 8. Relación entre la existencia de alteraciones en el examen general de orina (EGO) con la vía de administración de la inmunoglobulina (Ig) y la sintomatología urinaria.

| Variable | EGO no patológico n= 27 | EGO patológico n= 4 | P |
|---------------------------|------------------------------------|------------------------------|-------------------|
| Tipo de Inmunoglobulina a | IgIV: 15(55.5%) IgSC: 12(44.5%) | IgIV: 3(75%) IgSC: 1(25%) | <0.0001 |
| Sintomatología urinaria a | Sí: 2(7.4%) No: 25(92.7%) | Sí: 2(50%) No: 2(50%) | <0.0001 |

a: frecuencias y porcentajes, Chi cuadrada.



Infecciones de vías urinarias recurrentes

Figura 1. Contraste de la concentración de la IgM sérica en función del antecedente de infecciones de vías urinarias recurrentes.

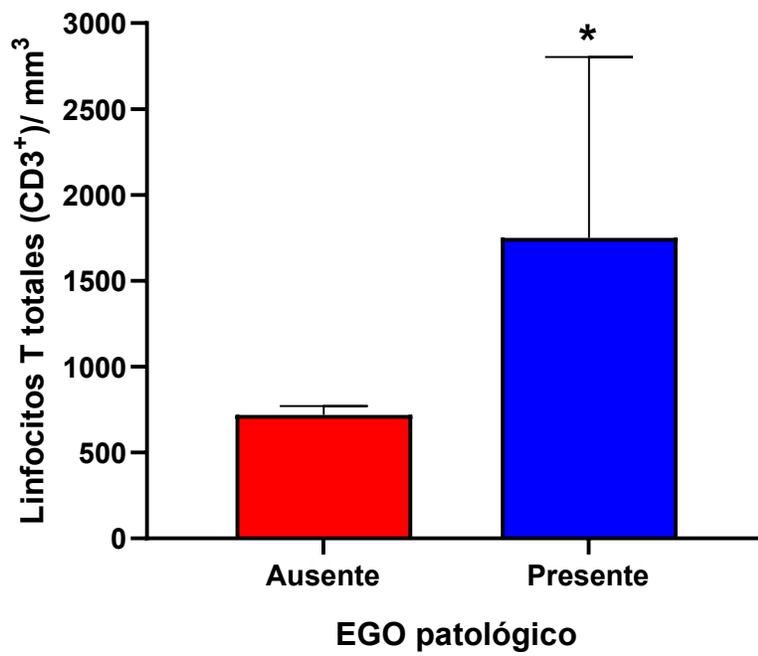


Figura 2. Comparación de la concentración de los linfocitos T totales en función del resultado del examen general de orina.

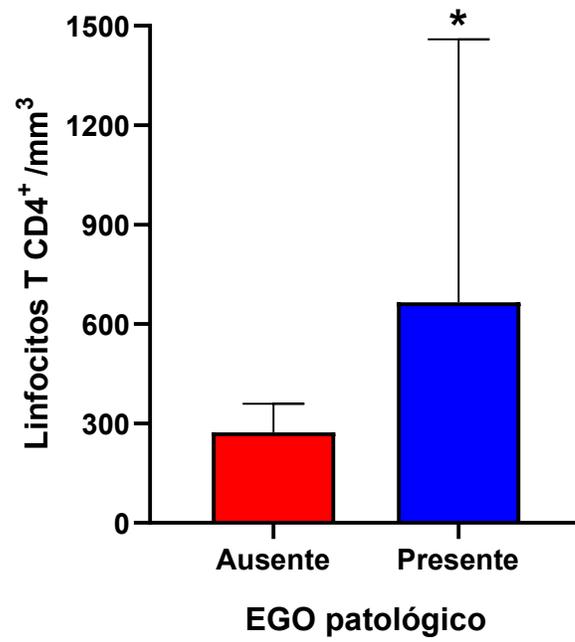


Figura 3. Comparación de la concentración de los linfocitos T CD4⁺ en función del resultado del examen general de orina.

Carta Consentimiento Informado:



Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad de Educación, Investigación y políticas de salud
Coordinación de Investigación en Salud

Carta de Consentimiento Informado para participación en protocolos de investigación

Título: Infección de Vías Urinarias y Bacteriuria Asintomática en adultos con diagnóstico de Inmunodeficiencia Común Variable

Ciudad de México a 22 de Enero del 2020

Número de registro: R2020-3601-073

Justificación y objetivo del estudio: Este estudio se realiza, para determinar la frecuencia de infecciones de vías urinarias en pacientes adultos con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable, con el objetivo de otorgar tratamiento oportuno y evitar complicaciones en los riñones.

Procedimientos: Se le aplicará un cuestionario formado por dos partes: la primera constará de 20 preguntas respecto a su enfermedad (Inmunodeficiencia Común Variable), la segunda parte consta de 6 preguntas, las cuales tienen 2 posibles respuestas (SI o NO), con el objetivo de identificar si tiene síntomas de infección de vías urinarias, en todo momento habrá una persona que le apoyará si tiene dudas al contestar el cuestionario, y si usted se siente incomodo con alguna de las preguntas, puede no contestarla. El tiempo aproximado que le tomará contestar el cuestionario es de 20 minutos.

Se le realizará en su próxima visita programada a administración de inmunoglobulina, un estudio de orina llamado examen general de orina (EGO). La muestra de orina será recolectada por usted mismo sobre un vaso libre de bacterias, que se le entregará en ese momento, ésta muestra se enviará a estudio al laboratorio en búsqueda de bacterias.

En caso de ser compatible con infección, en su próxima visita programada para administración de inmunoglobulina, nuevamente usted mismo recolectará con previa higiene de genitales, una muestra de orina, el cual se enviará a laboratorio para su procesamiento (Urocultivo), en todo momento contará con el apoyo de un médico capacitado.

Posibles riesgos y molestias: No se han reportado riesgos para la toma del EGO. Respecto a la toma de muestra para cultivo de orina, tampoco se han reportado riesgos ya que no se requiere de instrumentos para la misa y sólo se realizará a las personas con un EGO con bacterias.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Si se diagnostica infección de vías urinarias, recibirá tratamiento antibiótico específico de acuerdo con la bacteria causal reportada por el laboratorio. A las personas en las que se detecten alteración en la estructura de las vías urinarias, se entregará solicitud para valoración por especialista médico en dicha área (por ejemplo, urólogo o ginecólogo). En caso de no identificarse una

infección urinaria no recibirá un beneficio directo. Ninguno de los participantes obtendrá remuneración económica al participar en este estudio.

Información sobre resultados: Al término del estudio (Mayo 2020), la investigadora responsable (Dra. Patricia María O'Farrill Romanillos) le informará sobre los resultados obtenidos.

Participación o retiro: La participación en el estudio es voluntaria, usted puede retirarse del estudio en el momento en el que lo desee, sin que esto afecte su atención médica en el instituto.

Privacidad y confidencialidad: sólo el investigador principal, tendrá los datos de los participantes y serán confidenciales ya que se manejarán a través de un folio. En caso de publicación de los resultados, ningún participante será identificado.

En caso de colección de material biológico (Orina): señale la opción mas correcta para usted

- No autorizo se tome la muestra
- Sí autorizo que se tome la muestra sólo para este estudio.
- Sí autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Beneficios al término del estudio: Conocerá si tiene infección de vías urinarias o bacterias en la orina y recibirá tratamiento por un médico especialista.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:
Investigador responsable: Dra. Patricia María O'Farrill Romanillos, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. 3to piso Bloque H, Hospital de Especialidades, Tel 56 27 69 00. Extensión 20894

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:
Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4to piso. Bloque B de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. Ciudad de México, CP 06720. Teléfono (55)56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico comision.etica@imss.gob.mx

Dra. Patricia María O'Farrill Romanillos
Matricula 98220533

Nombre y firma del sujeto.

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1.

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma.

Nombre, dirección, relación y firma

Hoja de recolección de datos.



**Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”
Servicio de Alergia e Inmunología Clínica**

Proyecto: Infecciones de vías urinarias y Bacteriuria asintomática en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable

| | | | | | | | |
|---|--|----|--|---------------|--|--------------|----|
| Nombre: | | | | NSS: | | | |
| Edad: | | | | Estado civil: | | | |
| Género: | | M. | | H. | | Escolaridad: | |
| Peso: | | | | Talla: | | | |
| Ocupación: | | | | | | | |
| ¿Desde hace cuánto tiempo tiene el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable? | | | | | | | |
| ¿Cuánto tiempo transcurrió desde el inicio de los síntomas o manifestaciones de la inmunodeficiencia común variable hasta el diagnóstico? | | | | | | | |
| ¿Cada cuánto y Cuál es la dosis de inmunoglobulina que recibe? ¿Cuál es la vía de administración? | | | | | | | |
| En algún momento de la vida, ¿Ha tenido alguna o varias infecciones de vías urinarias? De ser afirmativo ¿sabe si presenta alguna secuela o complicación? | | | | | | | |
| ¿Ha recibido tratamiento antibiótico en el último mes? De ser afirmativo ¿Recuerda el nombre, dosis, vía de administración y durante cuántos días lo recibió? | | | | | | | |
| ¿Tiene alguna enfermedad diferente a la inmunodeficiencia Común Variable? ¿Cuál es el nombre de su enfermedad? | | | | | | | |
| Ha Presentado alguno de los siguientes síntomas en el último mes: | | | | | | | |
| • Tenesmo: Tras acabar de orinar ¿Tiene sensación de no quedarse satisfecho, cómo si le quedara aún orina por salir? | | | | | | SI | NO |
| • Disuria: dificultad, dolor o picor al orinar | | | | | | SI | NO |
| • Polaquiuria: Tiene necesidad de orinar muchas veces durante el día | | | | | | SI | NO |
| • Urgencia miccional: sensación de necesidad urgente de orinar | | | | | | SI | NO |
| • Pujo: hace fuerza para comenzar a orinar | | | | | | SI | NO |
| • ¿Durante o al final de orinar, nota usted dolor en la espalda baja? | | | | | | SI | NO |

BIBLIOGRAFÍA

1. Lourdes LS, Daily KC. Common variable immunodeficiency syndrome in an adult. *Lancet*. 2014; 383(9920):926.
2. Eibl MM, Wolf HM. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. *Immunotherapy*. 2015; 7(12):1273-1292.
3. JM García, Gamboa P, De la Calle A, Hernández MD, Cacallero MT, García BE, et al. Diagnosis and Management of Immunodeficiencies in Adults by Allergologists. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20(3):185-194.
4. Hausmann O, Warnatz Klaus. Immunodeficiency in adults a practical guide for the allergist. *Allergo J Int*. 2014; 23(7): 26-268.
5. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, De la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):38-59
6. ESID Registry - Working definitions for clinical diagnosis of PID April, 25, 2017.
7. O'Farrill-Romanillos PM, Herrera-Sánchez DA, Hernández-Fernández C, López-Rocha EG. Common immunodeficiency variable in adults. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(4):452-462
8. Locke BA, Dasu T, Verbsky JW. Laboratory diagnosis of primary immunodeficiencies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(2):154-68.
9. Dong J, Liang H, Wen D, Wang J. Adult Common Variable Immunodeficiency. *Am J Med Sci*. 2016;351(3):239-43.
10. Muşabak UH, Demirel F, Yeşillik S, Baysan A, Selçuk A, Kartal Ö et al. Adults with common variable immunodeficiency: a single-center experience. *Turk J Med Sci*. 2017; 47(1):1-12
11. Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID); Registro de IDPS; Septiembre 2019.
12. Lü W , Liu ZY , Li TS. Common variable immunodeficiency: report of 12 cases and review of literature. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;47(5):378-81
13. Ardeniz O, Baçoğlu OK, Günşar F, Unsel M, Bayraktaroğlu S, Mete N, et al. Clinical and immunological analysis of 23 adult patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(3):222-36.
14. Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH, Alinia T, Yazdani R, Mohammadi J, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(2):101-115.

15. Esmaeil Mortaz, Payam Tabarsi, Davod Mansouri, Adnan Khosravi, Johan Garsen, Aliakbar Velayati, et al. Cancers Related to Immunodeficiencies: Update and Perspectives. *Front Immunol.* 2016;7:365
16. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012: 301-305.
17. Odetola O, Ananthanarayanan V. Gastrointestinal Presentations of Common Variable Immunodeficiency. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143:525–530
18. Uzzan M, Huaibin MK, Mehandru S, and Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD). *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18(4):17.
19. Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Patients With Primary Immunodeficiency. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2013;11(9):1050–1063
20. Podjasek JC and Abraham RS. Cytopenia in CVID. *Front Immunology.* 2012; 189 (3):1850-1864
21. Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in primary immune deficiency: taking lessons from our patients. *Clin Exp Immunol.* 2011;164(2):6-11.
22. Spencer JD, Schwaderer AL, Becknell B, Watson J, Hains DS. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29(7):1139–1149
23. Chesney RW, Carpenter M, Moxey-Mims M, Nyberg L, Greenfield S, Hoberman A, et al. Randomized Intervention for Children With Vesicoureteral Reflux (RIVUR): background commentary of RIVUR investigators. *Pediatrics.* 2008;122(5):S233–239.
24. Harrington RD, Hooton TM. Urinary tract infection risk factors and gender. *J Gend Specif Med.* 2000;3(8):27-34
25. Boix E, Nogués MV. Mammalian antimicrobial proteins and peptides: overview on the RNase A superfamily members involved in innate host defence. *Mol Biosyst.* 2007;3(5):317–335.
26. Hopkins WJ, Uehling DT, Balish E. Local and systemic antibody responses accompany spontaneous resolution of experimental cystitis in cynomolgus monkeys. *Infect Immun.* 1987;55(9):1951–1956.
27. Hopkins WJ, James LJ, Balish E, Uehling DT. Congenital immunodeficiencies in mice increase susceptibility to urinary tract infection. *J Urol.* 1993;149(4):922–925.
28. Spencer JD, Schwaderer AL, Dirosario JD, McHugh KM, McGillivray G, Justice SS, et al. Ribonuclease 7 is a potent antimicrobial peptide within the human urinary tract. *Kidney Int.* 2011;80(2):174–180.

29. Chromek M, Slamová Z, Bergman P, Kovács L, Podracká L, Ehrén I, et al. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med*. 2006;12(6):636–641.
30. Masoumeh N, Amir RT, Mehdi G. Assessment of correlation between urinary secretory IgA (sIgA) levels and different types of urinary tract infection (UTI) in various age groups; *Journal of Paramedical Sciences*; 2018;1(9):2008-4978
31. Fliedner M, Mehls O, Rauterberg EW, Ritz E. Urinary sIgA in children with urinary tract infection. *The Journal of Pediatrics*. 1986;109(3):416-421
32. Ethel S, hat GK, Hegde BM. Bacterial adherence and humoral immune response in women with symptomatic and asymptomatic urinary tract infection. *Indian J Med Microbiol*. 2006;24(1):30-3.
33. Riedasch G, Heck P, Rauterberg E, Ritz E. Does low urinary sIgA predispose to urinary tract infection. *Kidney Int*. 1983;23:759–63.
34. Choe H-S, Lee SJ, Cho YH, Çek M, Tandoğdu Z, Wagenlehner F. Aspects of urinary tract infections and antimicrobial resistance in hospitalized urology patients in Asia: 10-Year results of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU). *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2018;24(4):278–283.
35. Torabi Sagvand B, Mirminachi B, Abolhassani H, Shokouhfar T, Keihanian T, Amirzargar A, et al. IgG anti-IgA antibodies in paediatric antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Allergol immunopathol*. 2015;43(4):403-8.
36. Varzaneh FN, Keller B, Unger S, Aghamohammadi A, Warnatz K, Rezaei N. Cytokines in common variable immunodeficiency as signs of immune dysregulation and potential therapeutic targets - a review of the current knowledge. *J Clin Immunol*. 2014;34(5):524-43.
37. Wolfe AJ, Toh E, Shibata N, Rong R, Kenton K, Fitzgerald M, et al. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol*. 2012;50(4):1376–1383.
38. Uwaezuoke SN. The prevalence of urinary tract infection in children with severe acute malnutrition: a narrative review. *Pediatric Health Med Ther* 2016;7:121-7.
39. Dziarski R, Gupta D. Peptidoglycan recognition in innate immunity. *J Endotoxin Res*. 2005;11:304–310.
40. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews | Microbiology*; 2015(13):269-280
41. Benoit G, Lapeyraque AL, Sartelet H, Saint-Cyr C, Le Deist F, Haddad E. Renal granuloma and immunoglobulin M-complex glomerulonephritis: A case of common variable immunodeficiency. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(3):601-4.

42. Stamm, W. E. & Norrby, S. R. Urinary tract infections:disease panorama and challenges. *J. Infect. Dis.* 2001;183(1):S1–S4.
43. Ramírez-Vargas N, Arablin-Oropeza S, Mojica-Martínez D, Yamazaki-Nakashimada, García-Cruz M, Terán-Juárez L, et al. Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in Mexican patients. *Allergol Immunopathol (Madr)*.2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2013.01.007>
44. Sumantra Sarkar, Rakesh Mondal, Madhumita Nandi, Parasar Ghosh. Chronic Tubulo-Interstitial Nephritis in Common Variable Immunodeficiency: A Rare Association. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25(2)394-397
45. Fakhouri F, Robino C, Lemaire M. Granulomatous renal disease in a patient with common variable immunodeficiency. *Am J Kidney Dis* 2001;38:E7.
46. Benoit G, Lapeyraque AL, Sartelet H, Saint-Cyr C, Le Deist F, Haddad E. Renal granuloma and immunoglobulin M-complex glomerulonephritis: A case of common variable immunodeficiency. *Pediatr Nephrol* 2009;24:601-4.
47. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1001-4.
48. Pourpak Z, Aghamohammadi A, Sedighipour L, Farhoudi A, Movahedi M, GharagozlouM, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:114-20.
49. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, Pallisa E, Rodrigo MJ, de la Rosa D, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004;4:745-53.
50. Favre O, Leimgruber A, Nicole A, Spertini F. Intravenous immunoglobulin replacement prevents severe and lower respiratory tract infections, but not upper respiratory tract and non-respiratory infections in common variable immune deficiency. *Allergy* 2005;60:385-90