



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E INMUNOLÓGICA DE LA INMUNODEFICIENCIA
COMBINADA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS ATENDIDOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO DE ENERO 2016 A DICIEMBRE 2020”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO
ESPECIALISTA EN**

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DR. EDUARDO LIQUIDANO PÉREZ

TUTORA

DRA. MARIA EDITH GONZÁLEZ SERRANO





Universidad Nacional
Autónoma de México



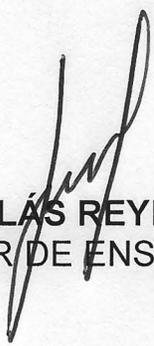
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

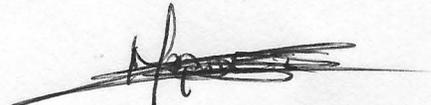
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

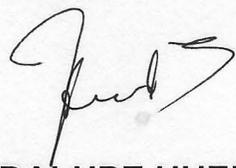
**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E INMUNOLÓGICA DE LA
INMUNODEFICIENCIA COMBINADA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
MEXICANOS ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
EN EL PERIODO DE ENERO 2016 A DICIEMBRE 2020”**



**DR JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



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



**DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E
INMUNOLOGIA CLÍNICA PEDIÁTRICA**



**DRA. MARÍA EDITH GONZÁLEZ SERRANO
TUTOR DE TESIS**

CONTENIDO

- I- MARCO TEÓRICO
- II- JUSTIFICACIÓN
- III- OBJETIVOS
- IV- MATERIAL Y MÉTODOS
- V- CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN
- VI- CRITERIOS DE SELECCIÓN
- VII- ANÁLISIS ESTADÍSTICO
- VIII- OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES
- IX- RESULTADOS
- X- DISCUSIÓN
- XI- CONCLUSIÓN
- XII- REFERENCIAS
- XIII- ANEXOS

MARCO TEÓRICO

Definición

Las inmunodeficiencias combinadas (CID) son un grupo de trastornos genéticos heterogéneos caracterizados por la presencia de deficiencias en la función de las células T y B, que predisponen a complicaciones infecciosas y no infecciosas. Se ha descubierto que diferentes mutaciones pueden causar estas condiciones. 1

Las CID de anticuerpos y celulares se caracterizan por falta de respuesta inmune mediada por linfocitos T que afecta tanto a la respuesta celular como a la humoral. La inmunodeficiencia combinada grave (SCID, por sus siglas en inglés, Severe Combined Immuno Deficiency), es el error innato de la inmunidad más grave y se debe a mutaciones en genes que participan en el desarrollo y función de los linfocitos. Tradicionalmente el término SCID se emplea para definir a aquellos pacientes que presentan una inmunodeficiencia grave asociada con linfopenia de células T, generalmente menor de 500 células por microlitro. Sin embargo, algunos pacientes cursan con un número residual, normal, o incluso incrementado de linfocitos T circulantes. En este grupo de pacientes entrarían los pacientes con CID. 1

Los pacientes con una CID se presentan con infecciones recurrentes del tracto respiratorio y gastrointestinal que pueden ser causadas por una amplia gama de bacterias, virus, hongos y parásitos. Sin embargo, debido a la deficiencia a nivel de las células T, los pacientes presentan problemas más pronunciados para controlar las infecciones virales, en particular la infección por virus Epstein-Barr (EBV). Los errores innatos de la inmunidad que presentan un deterioro en el control de la infección por EBV tienen un riesgo mayor de desarrollar neoplasias malignas, especialmente linfoma.2

Los pacientes con CID pueden presentar infecciones por microorganismos intracelulares, como micobacterias, así como infecciones oportunistas (*Pneumocystis jirovecii* o *Candida* spp.). En general, la presentación clínica puede superponerse con la de las SCID sin embargo, debido a la función residual de las células T, los pacientes con CID presentan un

inicio más tardío (> 1 año de edad) y / o enfermedades menos graves. La susceptibilidad infecciosa puede ir acompañada de enfermedad autoinmune, alergia, autoinflamación y neoplasia. Además, algunos trastornos CID tienen manifestaciones no inmunes debido a mecanismos patogénicos que afectan otros tejidos; estos pueden manifestar una presentación sindrómica característica que puede dominar el cuadro clínico. Los pacientes son generalmente tratados con antibióticos y terapia de reemplazo de inmunoglobulina (Ig) como estrategias de apoyo. Debido a la disfunción de las células T, el pronóstico es a menudo malo en ausencia de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) dirigido a corregir el defecto fisiopatológico subyacente. Empero los CID tienen un curso de enfermedad variable haciendo que las decisiones sobre el momento ideal del TCPH sea difícil porque la historia natural de la enfermedad no es clara.³

Como hemos descrito en este grupo de pacientes podemos agruparlas de acuerdo a las características:

1. Alteraciones en los genes que participan en el desarrollo de los linfocitos T
2. Mutaciones hipomórficas que pueden causar SCID
3. Síndromes multiorgánicos asociados a disfunción de los linfocitos T
4. Disfunción de los linfocitos T con defecto genético desconocido

El diagnóstico de CID puede ser un desafío debido a la presencia de células T circulantes con varios grados de función residual; hasta la fecha se ha descrito en los casos de CID y SCID, características que nos pueden ayudar a diferenciar unos de otros, no sólo con base en los recuentos de CD3+, sino también sobre el tipo de presentación clínica y la capacidad de ser detectado mediante el uso de exámenes de detección de recién nacidos con círculos de escisión de receptores de células T (TREC).⁴

Epidemiología

La incidencia real se desconoce, ya que un gran número de pacientes fallecen sin un diagnóstico definitivo. De acuerdo con la Immuno Deficiency Resource (IDR), la incidencia de la CID se estima en 1/75,000-100,000 nacidos vivos y con frecuencia se encuentra

subdiagnosticada, la mayoría de las formas de CID presenta un patrón de herencia autosómica recesiva, lo que la asocia en áreas con altos índices de consanguinidad.

En el Instituto Nacional de Pediatría (INP), centro nacional de referencia para el diagnóstico y tratamiento de los errores innatos de la inmunidad, de 1970 al año 2020 se han diagnosticado 62 pacientes con CID. En el registro latinoamericano de inmunodeficiencias primarias para marzo 2021 se han registrado 8525 pacientes con errores innatos de la inmunidad, de los cuales se estima que hasta el 10% tienen algún tipo de inmunodeficiencia combinada.⁵

Etiología

La CID es ocasionada por mutaciones en genes que codifican para proteínas que participan en la diferenciación de linfocitos T (LT) y otros linfocitos, así como en otras células mieloides. La fisiopatología de la inmunodeficiencia de linfocitos generalmente se debe a la interrupción de los pasos clave de señalización que se requieren para el programa genético de activación en la respuesta del TCR a los antígenos. Las respuestas coordinadas de los linfocitos de la proliferación y las respuestas efectoras, incluida la producción de citocinas y la citotoxicidad, dependen de la eficacia de esta señalización. Las mutaciones que se han logrado identificar en pacientes con CID se presentan también en pacientes con SCID (ADA, cadena gamma del receptor de IL-2, JAK3, IL7R, RAG1 y 2, Ligasa 4, DCLRE1C, MHCII, Zap70), pero a diferencia de estos no presentan linfopenia y la cuenta de linfocitos T es mayor a 500 células por microlitro. Los pacientes con CID presentan una deficiencia profunda en la función de los linfocitos T, a pesar de presentar linfocitos T circulantes. Por lo tanto, una cuenta de linfocitos normal en la biometría hemática no excluye una deficiencia en la inmunidad celular. Existen varias explicaciones a este fenómeno: paso transplacentario de linfocitos T maternos. Otra causa de linfocitos T circulantes en los pacientes con CID son las mutaciones hipomórficas (presentes en pacientes con SCID), con función parcial del gen, en cuyo caso los linfocitos T autólogos son oligoclonales, por lo que carecen de un repertorio completo e insuficiente para una adecuada respuesta inmune en el paciente. ^{6,7}

Otra explicación de células autólogas en pacientes con CID es reversión somática de las mutaciones, evento que está documentado en casos aislados, y es ocasionado por mutaciones en LT inmaduros que corrigen el defecto. Otro grupo de pacientes con CID y defecto parcial en la recombinación V(D)J presentan mayor porcentaje de linfocitos T con TCR $\gamma\delta$, por lo que pueden tener cuenta de linfocitos normales en la biometría hemática, aunque con un repertorio limitado.⁸

Un periodo crítico dentro de la inmunidad, es el adecuado desarrollo de los linfocitos T en el timo y en la médula ósea para las células B y NK. IKAROS (IKZF1) es un factor de transcripción que controla un programa genético para el desarrollo de células hematopoyéticas además del linaje de LT. Otras vías de señalización como el factor de transcripción FOXP1, que se expresa en el epitelio tímico, es necesario para la diferenciación adecuada de las células T. Otro punto crítico en la diferenciación de los linfocitos, es el reordenamiento adecuado de los receptores de antígenos, que requiere enzimas metabolizadoras y reparadoras como purina nucleósido fosforilasa (PNP), ADN ligasa IV (LIG4) y Cernunnos (NHEJ1).⁹ Finalmente, la maduración de los LT requiere que las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I y II sean expresadas en células del estroma tímico para proporcionar una presentación de antígeno apropiada y procesos selectivos del receptor de antígeno. En casi todas las etapas del desarrollo se requiere el citoesqueleto de actina y los filamentos de actina. El citoesqueleto es necesario para una migración, adhesión, captación de patógenos, participa en la comunicación y señalización intercelular y la división celular, pero también juega un papel dentro de las propiedades mecánicas de la superficie celular. El citoesqueleto de actina impulsa la motilidad intracelular y permite que las células formen adherencias entre sí.¹⁰

Manifestaciones clínicas

Los pacientes presentan historia familiar de muertes en la infancia ya sea por procesos infecciosos o sin causa conocida. Los pacientes con CID son aparentemente sanos al nacimiento, sin embargo en los 5 primeros años de vida inician con infecciones frecuentes,

persistentes y graves por virus, bacterias u hongos. También pueden presentarse tardíamente, situación que dificulta el diagnóstico. La presentación clínica tiene un espectro amplio, incluyendo diarrea, infecciones graves por agentes oportunistas, dermatitis, moniliasis, infecciones de vías respiratorias, autoinmunidad, cáncer (linfoma principalmente) dismorfias, granulomas pulmonares. 11 Las infecciones frecuentes y persistentes, deterioran paulatinamente al paciente ocasionando atrofia de las vellosidades intestinales, malabsorción y desnutrición, lo que junto con las secuelas por los procesos infecciosos y el retraso en el diagnóstico empobrece el pronóstico del paciente. 12

Las principales características clínicas descritas en la literatura de acuerdo a los niveles de células CD3+ se muestran en tabla 1.

En la exploración física el paciente puede encontrarse con signos clínicos de la infección presente en ese momento, hipotrofia muscular, ausencia de ganglios linfáticos palpables y amígdalas, puede haber hepatomegalia con o sin esplenomegalia. Un grupo de pacientes puede presentarse como síndrome de Omenn; se presentan con un exantema eritematoso generalizado, descamación, conforme evoluciona hay pérdida de pelo en cejas y pestañas, dichas manifestaciones pueden presentarse desde el nacimiento o a las pocas semanas de vida. Aunado al exantema puede haber linfadenopatía y hepatoesplenomegalia, IgE sérica elevada, eosinofilia. Este síndrome se describió originalmente en la deficiencia de RAG 1 y 2, pero actualmente se han identificado otros defectos: Artemis, IL7R α , RMRP, ADA, DNA ligasa IV, γc , asociado a síndrome de DiGeorge y asociación CHARGE (coloboma, cardiopatía, atresia de coanas, retraso mental, alteraciones genitales y óticas). De manera general en la tabla 1 se describen las características clínicas y de laboratorio de las CID. 13

Tabla 1. Características generales de las inmunodeficiencias combinadas no graves			
GEN ALTERADO (HERENCIA)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS INMUNOLÓGICAS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS NO INMUNOLÓGICAS	LABORATORIO Y GABINETE

FOXN1 (AR) 15	Infecciones respiratorias recurrentes, algunos pacientes con fenotipo de síndrome de Omenn	Alopecia Distrofia ungueal	Agenesia de timo Pobre proliferación de células T Células T indetectables TREC
DEFICIENCIA PARCIAL DE ADA (AR) 16	Infecciones respiratorias recurrentes. Infecciones crónica por VPH Citopenias autoinmunes Alergia	Anormalidades esqueléticas (displasia osteocondral)	Linfopenia T CD4 Niveles elevados de IgE Actividad enzimática de ADA baja
PNP (AR) 17	Infecciones respiratorias recurrentes Citopenias autoinmunes Vasculitis	Alteraciones del neurodesarrollo	Células T bajas Ácido úrico bajo Actividad PNP baja
MSN (XL) 18	Infecciones recurrentes del tracto respiratorio y gastroenteritis, infecciones por VZV, eczema	Ninguno	Linfopenia profunda con pocos ingenuos Células T, migración alterada de células T y proliferación, neutropenia, hipogammaglobulinemia
MUTACIÓN HIPOMORFA RAG1, RAG2 (AR) 19	Infecciones recurrentes del tracto respiratorio. CMV crónico, autoinmune citopenias, granuloma cutáneo	Ninguno	Disminución de células B y T
LIG1 (AR) 20	Infecciones recurrentes del tracto respiratorio	Discapacidad intelectual	Linfopenia Incremento de células T Macrocitosis
LIG4-AR NHEJ1 (AR) (Cernunnos) 21	Infecciones recurrentes del tracto respiratorio, gastroenteritis, viral y hongos infecciones oportunistas Pancitopenia, y mielodisplasia Citopenias autoinmunes	Microcefalia, dismorfia facial, retraso del crecimiento Retraso del neurodesarrollo, Alteraciones urogenitales Malformaciones óseas	Disminución de células B y T Niveles bajos de inmunoglobulinas Respuesta pobre a mitógenos Mayor radiosensibilidad Defectos en DNA ligasa in vitro
CD8A (AR) 22	Infecciones recurrentes del tracto respiratorio	Ninguno	Ausencia de células CD8 Proliferación normal de células T
TCRA (AR) 23	Infecciones recurrentes del tracto respiratorio Infecciones viral recurrente	Ninguno	Las células T Cd3 presentes pero TCRg delta con baja proliferación de células T para mitógenos Inmunoglobulinas en rangos normales

ZAP70 (AR) 24	Infecciones recurrentes del tracto respiratorio, gastroenteritis Infecciones oportunistas Síndrome de Omenn Linfoma	Ninguno	Sin presencia de células CD8 Pobre proliferación de células
LCK (AR)25	Infecciones recurrentes del tracto respiratorio, diarrea crónica Autoinmunidad (Panniculitis, citopenias, vasculitis en retina)	Ninguno	Linfopenia CD4 Pobre proliferación de células T Baja expresión de CD4 y CD8
LAT (AR) 26	Infecciones recurrentes del tracto respiratorio, gastroenteritis, infecciones por varicela zoster, adenovirus, infecciones parasitarias: toxoplasma, hongos, infección crónica por CMV, Manifestaciones graves de autoinmunidad	Ninguno	Linfopenia CD4 y CD4 naive Incremento en células T gd, reducción de células B, incremento de células B transicionales en cambio de isotipo, disminución de las células B IgM de memoria. Hipogammaglobulinemia
RLTPR (AR) 27 CARMIL2	Infecciones respiratorias recurrentes con bronquiectasias, CMC, lesiones cutáneas: eccema, abscesos bacterianos, Molusco contagioso, VPH. Replicación crónica EBV, tumores de músculo liso EBV+. Enfermedad gastrointestinal eosinofílica. Enfermedad inflamatoria intestinal, alergias graves.	Ninguna	Células Treg bajas Respuesta deficientes de coestimulación CD3/CD28 en células CD4+ y CD8+ Expresión baja de CD28+ en las células CD8+ de memoria, degranulación y expresión deficiente de NKG2D deficiente en células NK y células T CD8 Pobre respuesta de anticuerpos
ORAI1 (AR) 28 STIM1 (AR)	Infecciones bacterianas y micóticas recurrentes Infecciones virales recurrentes o graves Enfermedad linfoproliferativa asociada a EBV Citopenias autoinmunes	Hipotonía muscular no progresiva Defecto mucoso dental Displasia ectodérmica; hipoplasia parcial del iris	Recuento normal de células T, B NK Activación o proliferación pobre de células T Ausencia de flujo de calcio después de la activación del TCR
MAGT1 (XL) (XMEN) 29	Infecciones tracto respiratorio recurrentes, EII, infecciones virales (CMV) y por bacterias piógenas, infecciones oportunistas	Ninguno	EBV persistentemente elevado en sangre Disminución de células T Expresión baja de NKG2D en células NK y células CD8 bajas
ITK (AR) 30	Infecciones respiratorias recurrentes, virales e infecciones	Ninguno	EBV persistentemente elevado en sangre

	<p>oportunistas Linfoma y enfermedad linfoproliferativa asociadas a EBV Citopenias autoinmunes y glomerulonefritis</p>		<p>Ausencia de células T iNK Alteración del flujo de calcio después de la estimulación TCR</p>
<p>NEMO (XL) IKBKG 31</p>	<p>infecciones recurrentes del tracto respiratorio, EII, gastroenteritis, infecciones virales (CMV) y por bacterias piógenas, infecciones oportunistas</p>	<p>DEA con dientes cónicos, osteopetrosis, linfedema</p>	<p>Células T de memoria bajas, hipogammaglobulinemia, ausencia de anticuerpos contra antígenos tipo carbohidratos</p>
<p>IKBK (AR) 32</p>	<p>Infecciones bacterianas recurrentes graves, BCGitis diseminada, infecciones micóticas y viral, CMC, infecciones oportunistas graves</p>	<p>Ninguna</p>	<p>Cuenta de células T y B normales pero son exclusivamente naive TREC normales Ausencia de Treg y T_{gd} proliferación baja de células T, hipogammaglobulinemia en ausencia de producción de anticuerpos</p>
<p>IKBKB (AD) 32</p>	<p>Infecciones respiratorias recurrentes, eccema atípico grave, hidradenitis supurativa, abscesos subcutáneos y CMC</p>	<p>DEA sin dientes cónicos Cataratas prematuras</p>	<p>Linfopenia de células t CD4 y CD8 Incremento de Th folicular. Proliferación aumentada de células T CD4+ naive</p>
<p>Ikba (AD) GOF NKBIA 33</p>	<p>Infecciones recurrentes por bacterias piógenas, micobacterianas, micóticas y virales Infecciones oportunistas: pneumocystis y CMC EII y enfermedad autoinflamatoria</p>	<p>DEA con dientes cónicos</p>	<p>Disfunción de células T a/b y ausencia de células g/d Disminución de la proliferación en respuesta a anti-CD3 y ausencia de respuesta a antígenos Deficiencia profunda de células B, hipogammaglobulinemia, ausencia de producción de anticuerpos específicos</p>
<p>NIK (AR) MAP3K14 34</p>	<p>Inmunodeficiencia combinada, con infecciones bacterianas, virales y oportunistas recurrentes y EII</p>	<p>Ninguno</p>	<p>Cuenta de células T normales, células Th foliculares y de memoria bajas, linfopenia de células B con disminución de células B con cambio de isotipo. Alteración de la supervivencia de las</p>

			células B y expresión de ICOSL, hipogammaglobulinemia, disminución de células NK
NFKB1 (AD) 35	Inmunodeficiencia común variable	Ninguno	Números absolutos bajos de CD19, células B de memoria (IgD-/CD27+) (gD+/CD27+) hipogammaglobulinemia y anticuerpos específicos bajos
NFKB2 (AD) LOF (DN) 36	Inmunodeficiencia común variables	Síndrome de David: insuficiencia central adrenal y alopecia	Números absolutos bajos de CD19+ con ausencia de células B de memoria y células de transición B, expansión en células CD10+ CD24-, arresto de la ontogenia de células B Hipogammaglobulinemia y pobre respuesta humoral a antígenos
NFKB2 (AD) GOF 37	Inmunodeficiencia común variables sin manifestaciones ectodérmicas o endocrinas	Ninguna	Células B bajas, hipogammaglobulinemia, linfocitosis T baja proliferación en respuesta a mitógenos y antígenos
RELA (AD) 37	Úlceras mucocutáneas crónicas Enfermedad linfoproliferativa CD4 con citopenias autoinmunes (sin ulceración cutánea)	Ninguna	Incremento de células T con disminución de células T naive Incremento de células Th1 y producción de IFNg Incremento de la proliferación de células T Células B y niveles de inmunoglobulinas normales Disminución de las células Treg
RELB (AR) 37	Infecciones respiratorias recurrentes con auto inmunidad de inicio temprano, infecciones cutáneas por VHS 1, artritis reumatoide juvenil, ectima gangrenoso	Ninguna	Incremento de linfocitos y relación CD4+/CD8+ aumentada Disminución de células T naive y TREC Respuesta disminuida a mitógenos de las células T
C REL	Diarrea crónica e infecciones por	Ninguna	Incremento en el número

(AR) REL 38	Salmonella enterica, CMV y Cryptosporidium. Colangitis esclerosante causada por críptosporidiosis crónica Osteomielitis por M. Tuberculosis		de células T CD4+ y CD8+ Disminución de células T de memoria CD4+ CD45RO Baja proliferación inducida por PHA de células T Linfopenia de células B con alteración de la proliferación bajo (CD40 IL-21) IgG baja ausencia de IgA, respuesta humoral no protectora ante vacunas
Deficiencia de CARD 11 (AR) 39	Neumonía y meningitis por Pneumocystis jirovecii Falla de medro	Ninguna	Hipogammaglobulinemia Proliferación, activación y producción de citocinas reducida de células T
CARD 11 GOF (BENTA) (AD) 39	Linfadenopatía persistente, esplenomegalia Infecciones respiratorias virales recurrentes Neutropenia autoinmune, LLC	Ninguna	Linfocitosis de células B, IgM baja, pobre respuesta de anticuerpos a antígenos polisacáridos Zona marginal y del manto prominente con pobres centro germinales Disminución de respuesta de las células T
CARD 11 LOF (CADIN) (AD) 39	CID, asma de inicio temprano, eccema, alergias alimentarias, citopenias autoinmunes Infecciones respiratorias: neumonía viral (CMV) y bacteriana Impétigo y celulitis recurrente, Molusco contagioso, herpes virus, VZV y CMC	Ninguno	Defecto de activación y proliferación de células T Desviación hacia respuestas Th2 y disminución de IFN γ
MALT1 (AR) 39 BCL10	Inicio temprano de CID, pobre ganancia ponderal Infecciones bacterianas recurrentes, meningitis, infecciones oportunistas (CMV persistente y C. Albicans) Úlceras aftosas, queilitis gingivitis, esofagitis, gastritis y duodenitis	Ninguno	Ausencia de Treg (CD3 CD4 CD25 Foxp3) y disminución de células TH17 Alto porcentaje de células B transicionales Disminución de la proliferación de células T y B Producción baja de anticuerpos específicos
MHC-I TAP1, TAP2,	Infecciones respiratorias bacterianas recurrentes	Ninguno	Células CD8 bajas Disminución de la

TBP, B2M (AR) 40	Granulomas necrosantes en piel		expresión de MHC clase 1
MHC II CIITA RFXANK RFX5, RFXAP (AR) 40	Infecciones respiratorias recurrentes, infecciones oportunistas (P. jirovecii, CMV y C. albicans) gastroenteritis, Colangitis esclerosante causada por Cryptosporidium, citopenias autoinmunes	Ninguno	Disminución del número de células T CD4+ Disminución de la proliferación de células T a antígenos pero normal a mitógenos, hipogammaglobulinemia, anticuerpos específicos a antígenos proteicos. Disminución de la expresión de MHC clase II
IKAROS IKZF HI (AD) 40	Haploinsuficiencia: fenotipo SCID	Ninguno	Hipogammaglobulinemia
IKAROS IKZF1 DN (AD) 40	Negativo dominante: infecciones oportunistas neumonía por P. jirovecii., M. contagioso, leucemia	Ninguno	Células B bajas, neutrófilos, eosinófilos y células dendríticas mieloides. Disfunción de monocitos y células T Células T y B naive Hipogammaglobulinemia, ausencia de Ab específicos
DOCK 8 (AR) 40	Eccema grave con infecciones cutáneas: VPH, molusco, CMV, EBV, infecciones virales o bacterianas recurrentes, vasculitis	Ninguno	Linfopenia de células T, defectos funciones de células T, B, y NK Hiper IgE
DOCK2 (AR) 40	Infecciones virales y bacterianas graves y diseminadas Autoinmunidad Fenotipo de síndrome de Omenn	Ninguno	Linfopenia de células T, defectos funcionales de células T, B y NK
IL21 (AR) 40	Infecciones respiratorias recurrentes causadas por P. jirovecii, bacterias y micobacterias	Ninguno	Disminución de la proliferación de células T. Números bajos de células B, naive o IgG positivos
IL-21R (AR) 40	Infecciones respiratorias recurrentes causadas por P. jirovecii, bacterias y micobacterias. Colangitis esclerosantes y falla hepática causada por Cryptosporidium Infecciones gastrointestinales	Ninguno	Incremento de IgE sérica Disminución de cambios de clase, anormalidades de anticuerpos Fosforilación disminuidas de STAT bajo la estimulación de IL-21

STK4/MST1 ST4 (AR) 40	Infecciones cutáneas, sinopulmonares, y oportunistas, infección crónica por EBV y linfoma. Citopenias autoinmunes	Malformación cardíaca menor	Linfopenia, especialmente de CD4 con células T naive bajas Pobre proliferación de células T IgE sérica elevada, IgM y Ab específicos bajos
RHOH (AR) 41	Epidermodisplasia verruciforme con incremento de la susceptibilidad de VPH. Verrugas y linfoma cutáneo	Ninguno	Número de células T normal, disminución de células T naive e incremento de células de memoria y producción de Ab TEMRA, células B NK y NKT Disminución de la expresión de la subunidad $\beta 7$
TFRC (AR) 41	CID con infecciones graves y recurrentes	Ninguno	Neutropenia intermitente, trombocitopenia. Hipogammaglobulinemia, recuento normal de células T y B Proliferación anormal de células T y B
OX40/CD134 TNFRSF4 (AR) 41	Sarcoma de Kaposi clásico a los 19 años	Ninguno	Proporciones normales de células T, B, NK, NKT y gd. Incremento de células CD8 naive y disminución de células CD8 efectoras de memoria. Falta de respuesta de células CD8 efectoras a tuberculina con baja producción de IFN-g
HYOU1 (AR) 41	CID, infecciones respiratorias y cutáneas, hidradenitis supurativa, gingivoestomatitis herpética grave, encefalitis herpética y arteritis de Takayasu	Dismorfia Pectus carinatum Metáfisis de huesos largos anchas Hipoglucemia	Deficiencia de neutrófilos, células B y dendríticas
Síndrome de Wiskott Aldrich (XL) 41	Eccema, infecciones recurrentes e incremento del riesgo de autoinmunidad. Neoplasia linforreticular	Trombocitopenia de plaquetas pequeñas. Tendencia al sangrado	Linfopenia por pérdida de células CD8 Cuenta normal de células T Reducción de la función de células T in vitro
WIPF1 (AR) 41	Infecciones recurrentes graves. Diarrea crónica y síntomas respiratorios, neumonitis por	Trombocitopenia de plaquetas pequeñas. Tendencia al sangrado	Linfopenia por pérdida de células CD8 Cuenta normal de células

	CMV. Eccema, enfermedad inflamatoria intestinal		T Reducción de la función de células T in vitro
ARPC1B (AR) 41	Infecciones recurrentes, falla de medro, desregulación inmunológica. Infecciones cutáneas y respiratorias graves Alergia cutánea y alimentaria. Vasculitis cutánea	Tendencia al sangrado Sangrado gastrointestinal	Elevación de la cuenta de linfocitos B, células CD4 y CD8 con proporciones bajas de células T naive. Niveles incrementados de IgA e IgE. Perfil fenotípico de Treg anormales con actividad supresora defectuosa
VODI (SP110) (AR) 41	Enfermedad hepática venoclusiva con distrés respiratorio y hepatoesplenomegalia y disfunción hepática Infecciones por P. jirovecci, enterovirus y CMC	Disfunción hepática, trombocitopenia, Anormalidades neurológicas, microcefalia y retraso desarrollo	Cuenta normal de células B, T y NK. Respuesta proliferativa baja de células T Hipogammaglobulinemia Secreción intracitoplásmica de IFN-g, IL-2, IL-4 e IL-10
Hipoplasia pelo cartílago 41	Infecciones respiratorias recurrentes, VZV, citopenias, carcinoma basocelular cutáneo y linfoma	Pelo fino, escaso y rubio. Displasia espondilometafisaria o metafisaria. Talla baja Hipodoncia retraso mental leve Enfermedad de Hirschsprung	Linfopenia y niveles bajos de inmunoglobulinas.
EBV, Virus de Epstein Barr; VZV, Virus Varicela Zoster; CMV, Citomegalovirus; CMC, Candidiasis mucocutánea crónica; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; DEA, displasia ectodérmica anhidrótica; VHS1, Virus del herpes simple tipo 1; PHA, fitohemaglutinina; LLC, leucemia linfoblástica crónica;			

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica se establece con el cuadro clínico de infecciones graves de difícil control, lo que pone en evidencia una falta en la respuesta inmune de tipo celular. Los estudios de laboratorio habituales para el diagnóstico de pacientes con sospecha de inmunodeficiencia combinada celular y humoral muestran resultados variables, pudiendo encontrar o no linfopenia en la biometría hemática, las inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM) pueden encontrarse en límites normales en dos terceras partes de los pacientes, aunque es relativamente frecuente encontrar elevación en la concentración sérica de IgE. A pesar del

nivel normal en la cuantificación de la IgG sérica, estos pacientes tienen deficiencia en la producción de anticuerpos específicos. La citometría de flujo contribuye a cuantificar el número de linfocitos B, T y NK, que no muestra un patrón característico a diferencia de los pacientes con SCID. El porcentaje de linfocitos CD4+ CD45RA+ (naive) se reporta menor al 20%. Sin embargo, diferentes autores apoyan que un umbral, en los niveles de células CD3 por encima de 500 células / microlitro, apoya para hacer una diferenciación entre los pacientes con SCID de aquellos con CID. 42

En la telerradiografía de tórax se observa disminución de la sombra tímica. El diagnóstico de estos pacientes con linfocitos T presentes pero deficientes funcionalmente, resulta complejo. La linfoproliferación con diferentes estímulos como fitohemaglutinina o anti CD3+ ayuda a valorar la función de los linfocitos T en este grupo de pacientes. Sesenta a setenta y nueve por ciento de los pacientes con CID tienen un índice de proliferación 50% menor al del control. Otro estudio importante en el diagnóstico de estos pacientes es la determinación de círculos de escisión del receptor de T (TREC's, de sus siglas en inglés T-cell receptor excision circles) que se encuentran disminuidos, En el diagnóstico diferencial del paciente con CID se deberá incluir siempre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), y en caso de hipogammaglobulinemia realizar la determinación de la carga viral, ya que en este caso, la prueba de ELISA basada en la determinación de anticuerpos específicos no será de utilidad. 43

Tratamiento

Los pacientes en quienes se sospecha de CID deberán aislarse para disminuir la exposición a microorganismos, el lavado de manos previo al manejo del paciente es indispensable por la misma razón. Si la madre no está infectada por citomegalovirus (CMV) la alimentación al seno materno se debe continuar, de lo contrario se suspenderá para evitar el contagio por este virus. 44-45 Las transfusiones deberán evitarse en la medida de lo posible, y en caso de que sean necesarias serán con productos radiados para disminuir el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, de sus siglas en inglés Graft versus host disease). 46 Se deberá iniciar la administración de antibióticos profilácticos como

trimetoprim-sulfametoxazol para disminuir el riesgo de infección por P. Jiroveci, profilaxis contra hongos y virus. En caso de infecciones concomitantes el uso precoz de antibióticos de amplio espectro es importante para la resolución de los procesos infecciosos. 47 El manejo de las complicaciones con que cursan los pacientes, tales como desnutrición, intolerancia a la vía oral, daño pulmonar, etc, requiere de un equipo de trabajo multidisciplinario. 48

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como se ha descrito, hasta ahora existe información amplia y variada sobre las características clínicas e inmunológicas en los pacientes con diagnóstico de CID. El Instituto Nacional de Pediatría es el centro nacional de referencia para los pacientes pediátricos con sospecha de errores innatos de la inmunidad; específicamente la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias. Hasta ahora se ha mantenido con una unidad que se mantiene a la vanguardia en el desarrollo de información que colabora con el establecimiento temprano de la sospecha diagnóstico de los errores innatos de la inmunidad y la confirmación de éstos.

Las CID actualmente representan un reto para los inmunólogos datos que los hallazgos clínicos son insuficientes para la confirmación diagnóstico y se requiere de la realización de estudios, como pruebas funciones de linfocitos T, cuantificación de poblaciones de linfocitos T, B y / o NK, para el diagnóstico de certeza.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas e inmunológicas de los pacientes pediátricos con diagnósticos de CID en la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría?

JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de CID es todo un reto ya que a diferencia de otros tipos de inmunodeficiencias las manifestaciones clínicas e inmunológicas son sutiles como la linfopenia o la reducción de los niveles de inmunoglobulinas, lo que conduce a un infradiagnóstico de pacientes en los que los estudios iniciales se encuentra dentro de la normalidad.

El retraso en el diagnóstico de estos casos ensombrece el pronóstico de los pacientes, afecta la calidad de vida y el peculio familiar. Además este retraso se vuelve importante en el tratamiento porque los pacientes con CID requieren TCPH para restaurar la función del sistema inmunológico. Por lo tanto es indispensable contar con estos estudios para poder hacer una ruta diagnóstica en pacientes con probable CID en base a las manifestaciones clínicas, pruebas de laboratorio convencionales y estudios funcionales.

OBJETIVOS

Objetivo general

1. Describir las características clínicas e inmunológicas de pacientes con CID referidos para su diagnóstico a la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del 1 de enero de 2016 a 31 de diciembre de 2020.

Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas de los pacientes con CID referidos para diagnóstico a la Unidad de Inmunodeficiencias del 1 de enero de 2016 a 31 de diciembre de 2020.

2. Describir la respuesta de linfoproliferación de linfocitos T en pacientes con CID que referidos para diagnóstico a la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del 1 de enero de 2016 a 31 de diciembre de 2020.

3. Describir las poblaciones de linfocitos T: CD3+, CD4+, CD8 CD45Ro, CD45Ra, γ/δ ; de linfocitos B: CD19+ y NK: CD16/56 por citometría de flujo en sangre periférica de pacientes con CID que sean referidos para su diagnóstico a la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del 1 de enero de 2016 a 31 de diciembre de 2020.

MATERIAL Y MÉTODOS

Clasificación de la investigación

Estudio observacional, transversal, retrolectivo y descriptivo

Universo de estudio

Población objetivo

Pacientes pediátricos con sospecha diagnóstica de CID de acuerdo a los criterios de la Sociedad Europea para el Estudio de las Inmunodeficiencias (ESID, por sus siglas en inglés):

a) **Al menos** uno de los siguientes:

- i) al menos una infección grave (que requiera hospitalización)
- ii) una manifestación de desregulación inmunológica (autoinmunidad, EII, eccema severo, linfoproliferación, granuloma)
- iii) malignidad
- iv) miembro de la familia afectado

b) **Y 2** de los 4 criterios de células T:

- i) células T CD3+, CD4+ o CD8+ reducidas (utilizando valores de referencia relacionados con la edad)
- ii) células T CD4+ y / o CD8+ vírgenes reducidas
- iii) células T elevadas g / d
- iv) reducción de la proliferación de mitógenos o estimulación de TCR

c) **Y** VIH excluido

d) **Y** exclusión de un diagnóstico clínico asociado con CID (por ejemplo, enfermedades sindrómicas definidas, DKC, AT, CHH)

Población accesible

Pacientes pediátricos referidos para su diagnóstico a la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del 1 de enero de 2016 a 31 de diciembre de 2020.

Criterios de inclusión

Pacientes con sospecha de CID, de acuerdo a lo definido por la ESID.

Paciente de uno u otro sexo.

Criterios de exclusión

Pacientes cuyos padres o tutores no acepten su inclusión al estudio.

Criterios de eliminación

Al tratarse de un estudio transversal no requiere criterios de eliminación

Proceso

Recolección de datos

Se revisará el archivo de la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, de donde se obtendrá el número de expediente de los pacientes con diagnóstico de CID. Se revisará el expediente físico en el archivo clínico de donde se obtendrán los datos necesarios para el llenado del formato elaborado ex profeso para este fin (Anexo 1).

Análisis estadístico

Para el análisis univariado se utilizará estadística descriptiva, las variables cualitativas serán resumidas como frecuencia y proporciones y las variables cuantitativas con medias y desviación estándar o mediana y rango intercuartil dependiendo de si la distribución es normal o no normal respectivamente.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra será no probabilístico a conveniencia y se incluirán todos los pacientes de forma consecutiva que cumplan con los criterios de inclusión de acuerdo con lo descrito previamente.

Variables

Variable	Definición	Categoría	Medición
Folio	Número consecutivo asignado al ingresar al protocolo	Cualitativa nominal	Número arábigo
Fecha de nacimiento	Fecha en que el paciente nació	Cuantitativa discreta	Día/mes/año

Sexo	Conjunto de peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Cualitativa Nominal Dicotómica	NA
Origen	Sitio geográfico en que nació el paciente	Cualitativa nominal	Estado de la república
Consanguinidad	Relación de sangre entre los padres del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Antecedente familiar de infecciones graves o fallecimiento	Familiares que padecieron infecciones graves o que fallecieron	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Fecha de inicio	Fecha en que el paciente presentó el primer proceso infeccioso	Cuantitativa discreta	Meses
Fecha del diagnóstico	Fecha en que se establece el diagnóstico de inmunodeficiencia combinada severa	Cuantitativa discreta	Día/mes/año
Retraso en el diagnóstico	Tiempo transcurrido hasta establecer el diagnóstico	Cuantitativa discreta	Meses
Infecciones graves	El paciente ha cursado con al menos un proceso infeccioso que requirió su hospitalización	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Infecciones oportunistas	Proceso infeccioso ocasionado por agente oportunista	Cualitativa nominal dicotómica	No si
Antecedente de neumonía	Enfermedad pulmonar caracterizada por inflamación, consolidación, se manifiesta con fiebre, tos, dificultad respiratoria	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, etc
Otitis media aguda	Inflamación del oído medio, cursa con otalgia, fiebre, con o sin perforación de la membrana timpánica	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, etc
Abscesos	Colección localizada de pus circundada por inflamación tisular	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, etc
Sepsis	Respuesta sistémica secundaria a proceso infeccioso generalmente bacteriano, se caracteriza por distermias, leucopenia o leucocitosis, taquicardia, taquipnea	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, etc

Meningitis	Inflamación de las meninges, cursa con fiebre, cefalea, vómito, rigidez de nuca, convulsiones, coma, alteraciones en líquido cefalorraquídeo	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, etc
Mastoiditis	Inflamación de las celdillas de la mastoides	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Eritrodermia	Enrojecimiento inflamatorio de la piel, caracterizado por descamación, eritema	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Pérdida de anexos cutáneos	Pelo luce ralo, escaso, alopecia en cejas, pestañas, cabello.	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Enfermedad de injerto contra huésped	Reacción de células de donador inmunocompetente contra un inmunocomprometido se caracteriza por diarrea, dermatitis, ampulas, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, hepatitis. En pacientes con SCID puede presentarse después del trasplante, postransfusional con productos no radiados	Cualitativa ordinal	0 I II III IV
Autoinmunidad	Condición en que el cuerpo produce una respuesta inmune contra tejidos propios	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Complicaciones por vacunas de virus o bacterias vivos	Efectos adversos secundarios a la aplicación de vacuna como bcgitis, polio post vacunal (sabin), etc	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Pérdida de peso	Evidencia de disminución en la medición de peso corporal de al menos 10% del peso previo	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Antecedente de diarrea	Aumento en la frecuencia de evacuaciones y disminución en su consistencia por más de 4 semanas	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Gastroenteritis por año	Eventos de gastroenteritis que el paciente ha presentado en el transcurso de un año	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, etc

Hepatomegalia	Crecimiento del hígado	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Esplenomegalia	Crecimiento del bazo	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Amígdalas	Masa de tejido linfoide que se localiza a cada lado de la farínge, entre los pilares anterior y posterior	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Ganglios palpables	Masa de tejido linfoide encapsulada en tejido conectivo distribuidos a lo largo del trayecto de los ganglios linfáticos, algunos son palpables a la exploración física en cadena cervical e inguinal	Cualitativa nominal Dicotómica	No Si
Cáncer	Células caracterizadas por crecimiento ilimitado y desorganizado que puede ser sólido o no	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Dismorfias	Malformación anatómica	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Alteración de neurodesarrollo	Adquisición tardía de habilidades motoras	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Aislamientos	Presencia de cultivos bacteriológicos o micológicos positivos	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Hospitalización es por procesos infecciosos	Hospitalizaciones para recibir tratamiento por un proceso infeccioso	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, etc
Falta de respuesta a antibióticos	El paciente no presenta mejoría clínica después de 72 h de iniciado el tratamiento, requiriendo medicamentos intravenosos y/o de amplio espectro	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Estado actual del paciente	Especificar si el paciente vive o ha fallecido	Cualitativa Nominal dicotómica	Vivo Fallecimiento
IgG sérica al	Concentración de IgG mg/dL al	Cuantitativa	Mg/dL

diagnóstico	momento del diagnóstico	continua	
IgA sérica al diagnóstico	Concentración de IgA mg/dL al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Mg/dL
IgE sérica al diagnóstico	Concentración de IgE mg/dL al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Mg/dL
Eosinofilia	Elevación anormal de eosinófilos en sangre >700 células/uL	Cuantitativa continua	No Si
Neutropenia	Disminución de la cuenta de neutrófilos <1500 células/uL	Cuantitativa continua	Ausente Crónica Intermitentes
Anemia	Deficiencia de hemoglobina menos de 2 desviaciones estándar para la edad	Cuantitativa continua	Ausente Hemolítica No Hemolítica
Plaquetopenia	Cuenta plaquetaria <150,000 cel/uL	Cualitativa nominal	No Si
Leucocitos	Número de células blancas (carentes de Hb)	Cuantitativa discreta	Células/uL
Linfocitos	Forman parte de los leucocitos, incluye a los linfocitos T y B	Cuantitativa discreta	Células/uL
CD3+	Linfocitos T que son marcados por anticuerpos monoclonales anti CD3+ y CD4+	Cuantitativa discreta	Células/uL
CD4+	Linfocitos T que son marcados por anticuerpos monoclonales anti CD3+ y CD4+	Cuantitativa discreta	Células/uL
CD8+	Linfocitos T que son marcados por anticuerpos monoclonales anti CD3+ y CD8+	Cuantitativa discreta	Células/uL
CD19+	Linfocitos B que son marcados por anticuerpos monoclonales anti CD19+	Cuantitativa discreta	Células/uL
CD4+naïve	Linfocitos T CD4+ marcados con el anticuerpo monoclonal anti CD45Ra	Cuantitativa discreta	Células/uL

CD4+memoria	Linfocitos T CD4+ marcados con el anticuerpo monoclonal anti CD45Ro	Cuantitativa discreta	Células/uL
CD8+naïve	Linfocitos T CD8+ marcados con el anticuerpo monoclonal anti CD45Ra	Cuantitativa discreta	Células/uL
CD8+memoria	Linfocitos T CD4+ marcados con el anticuerpo monoclonal anti CD45Ro	Cuantitativa discreta	Células/uL
LB maduro	Linfocitos B marcados con los anticuerpos CD19+IgD-CD27-	Cuantitativa discreta	Células/uL
LB memoria sin cambio de isotipo	Linfocitos B marcados con los anticuerpos CD19+IgD+CD27+	Cuantitativa discreta	Células/uL
LB memoria con cambio de isotipo	Linfocitos B marcados con los anticuerpos CD19+IgD-CD27+	Cuantitativa discreta	Células/uL
TRECs	De sus siglas en inglés (T cell receptor excision circles), fragmentos de DNA que son eliminados durante la recombinación del receptor del linfocito T	Cuantitativa discreta	Copias/uL
Producción de anticuerpos contra polisacáridos de neumococo	Concentración de anticuerpos IgG en suero contra polisacáridos de neumococo antes y después de la aplicación polivalente de neumococo Se considera positiva cuando la concentración de anticuerpos postinmunización es 4 veces del valor preinmunización o 1.3 mg/L en al menos 50% de los serotipos determinados hasta los 5 años y 70% en mayores de 5 años	Cualitativa nominal	0, 1
Linfoproliferación PHA	Los linfocitos previamente teñidos con carboxifluoresceína (CFSE) son estimulados in vitro con fitohemaglutinina (PHA) e incubados durante 5 días a 37° C y atmósfera de CO2 de 5%, las células al proliferar reparten el colorante entre las células hijas, se determina por citometría de flujo en la población de interés, en este caso CD3+	Cuantitativa discreta	Índice de proliferación del paciente con respecto del control
	Los linfocitos previamente teñidos con carboxifluoresceína (CFSE) son		

Linfoproliferación PMA más ionomocina	estimulados in vitro con phorbolmiristate (PMA) más ionomocina e incubados durante 5 días a 37° C y atmósfera de CO2 de 5%, las células al proliferar reparten el colorante entre las células hijas, se determina por citometría de flujo en la población de interés, en este caso CD3+	Cuantitativa discreta	Índice de proliferación del paciente con respecto del control
Linfoproliferación anti CD3+CD28+	Los linfocitos previamente teñidos con carboxifluoresceína (CFSE) son estimulados in vitro con anti CD3, anti CD28 e incubados durante 5 días a 37° C y atmósfera de CO2 de 5%, las células al proliferar reparten el colorante entre las células hijas, se determina por citometría de flujo en la población de interés, en este caso CD3+	Cuantitativa discreta	Índice de proliferación del paciente con respecto del control
Hiperbilirrubinemia	Elevación de las bilirrubinas	Cualitativa nominal	Directa Indirecta
Elevación de transaminasas	Elevación de las enzimas hepáticas denominadas transaminasas	Cualitativa nominal	No TGO TGP Ambas
Presencia de Timo	Valoración de la silueta tímica por estudio radiológico o ultrasonido	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Alteraciones esqueléticas	Alteraciones en la morfología de los arcos costales y/o escápulas	Cualitativa nominal	No Costales Escapulares Ambas
GGIV	Se ha administrado GGIV en el paciente	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Dosis GGIV	Especificar la dosis de GGIV administrada g/kg	Cuantitativa discreta	g/kg

Profilaxis	Mencionar si el paciente recibe profilaxis antimicrobiana	Cualitativa nominal	Si No
Factor estimulante de la colonia de granulocitos y monocitos (SCF-GM)	Especificar si el paciente ha recibido factor estimulante de las colonias de granulocitos y monocitos para tratar la neutropenia	Cualitativa nominal dicotómica	No Si

RESULTADOS

De la revisión del archivo de la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias primarias se encontraron 49 pacientes bajo la etiqueta de CID de éstos tuvieron que excluirse 24 casos: 22 debido a que durante el abordaje se encontró el diagnóstico de algún error innato de la inmunidad clasificado fuera del grupo de las CID de esta forma restan 25 casos para el análisis. En la tabla 2 se muestran los errores innatos de la inmunidad (EII) motivo de exclusión. Los dos casos restantes no cumplen los criterios de inclusión debido a que no se tratan de pacientes con alteraciones en la inmunidad.

Tabla 2. Diagnósticos motivo de exclusión de los pacientes con errores innatos de la inmunidad		
Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Deficiencia de anticuerpos polisacáridos	1	2
Deficiencia del eje IFN-g / IL-12	1	2
Deficiencia de ARPC1B	2	4.1
Deficiencia de DOCK8	1	2
Síndrome de DiGeorge	5	10.2
Enfermedad Granulomatosa Crónica	1	2
Fibrosis quística	2	4.1
Síndrome de Hiper IgE	2	4.1
Hipogammaglobulinemia IgG / linfopenia CD4+	1	2
Susceptibilidad Mendeliana a Infecciones por Micobacterias	1	2

SCID	4	8.2
Síndrome de Down	1	2
Síndrome de Omenn	2	4.1
Total	24	48.8
ARPC1B, Subunidad 1B de la proteína relacionada con actina; IgE, inmunoglobulina E; IFN, interferón; IL, interleucina; DOCK8, proteína dedicada a la citocinesis 8.		

En relación con las características demográficas de los pacientes estudiados con el diagnóstico de CID, la proporción hombre mujer se mantuvo uno 1:1 casos de cada uno de los sexos representando el 50% de manera equitativa el sexo masculino y el femenino. Los sitios de donde se originaban con mayor frecuencia los pacientes eran la Ciudad de México y el Estado de México el resto de los sitios de origen se describen en la tabla 3; este hallazgo puede presentar un sesgo debido a que el hospital del Instituto Nacional de pediatría se encuentra ubicado en la Ciudad de México y la entidad más cercana es justamente el Estado de México estos 2 entidades juntas representan el 58.3% de todos los pacientes estudiados.

Tabla 3. Entidades federeativas de origen de los paciente incluidos		
Ciudad de origen	Frecuencia	Porcentaje
México	7	32.3
Cd. México	5	22.7
Campeche	1	4.5

Colima	1	4.5
Durango	1	4.5
Guerrero	1	4.5
Michoacán	1	4.5
Puebla	1	4.5
Quintana Roo	1	4.5
San Luis Potosí	1	4.5
Sonora	1	4.5
Veracruz	1	4.5

Dentro de los antecedentes heredo familiares estudiamos la presencia que consanguinidad que se describe sólo en 1 de los casos incluidos 4.6%; el antecedente familiar de infecciones graves se encontró en 7 casos que representa el 31.8%.

Dentro de los antecedentes personales estudiados fueron antecedentes de diferentes tipos de infecciones detección temprana de inmunodeficiencia combinada grave SCID. Dentro de los datos de alerta para la detección temprana de SCID se encuentra el antecedente personal de infección grave que se presentó en 19 casos que representan el 79.2% de toda la serie.

En relación con los antecedentes personales se investigó el antecedente de infección grave el cual estuvo presente en 19 casos que son el 86.4% de la serie; el antecedente de infección oportunista se presentó en el 59% de los casos; 15 pacientes que equivale a 68.2% presentó neumonía, otitis media aguda sólo se presentó en 3 casos (13.6%); los

abscesos, sin importar la localización de estos, se presentaron en 3 pacientes (13.6%); la sepsis fue desarrollada por el 68.2% de los pacientes; cuando se interrogó dirigidamente el antecedente de meningitis ninguno de los pacientes la presentó; únicamente 1 de los casos refiere como antecedente el desarrollo de mastoiditis 4.6%; solamente uno de los casos describe el desarrollo de complicaciones relacionada con la aplicación de vacunas de organismos vivos (4.6%), de igual forma 1 caso cuenta con antecedente positivo de manifestaciones de autoinmunidad (4.6%); la diarrea se presentó en 8 casos que representan 36.4% de los casos la mediana del número de diarreas presentadas por año fue de 0.1 mínimo de cero y un máximo de 6 episodios anuales. En cuanto a alteraciones cutáneas se interrogó el antecedente de eritrodermia que se describe en 2 casos 9% pérdida de anexos cutáneos en 1 de los casos (4.6%).

En relación con la severidad de los episodios infecciosos presentados solamente un paciente no requirió hospitalización por la gravedad de la infección 4.6% el resto de los casos XXI diagonal 95.4% tuvieron al menos 1 episodio que requirió manejo intrahospitalario. La mayoría de los pacientes 59.1 por 113 casos presentaron ausencia de respuesta a antibióticos durante alguno de los episodios de hospitalización por infección.

En la búsqueda de manifestaciones clínicas relacionadas con CID la hepatomegalia se describió en 8 casos 36.4% sin embargo 2 casos no refieren registro de la presencia o ausencia; La esplenomegalia estuvo presente en 3 casos 13.6% y en 2 casos no se cuenta con registro de alteraciones en el vaso; se describe la ausencia de tejido amigdalino en 3 de los casos 13 puntos 6% en 3 casos más no se registra la exploración relacionada con tejido amigdalino quedando así 16 casos 72.7% con registros de presencia de tejido amigdalino; 10 pacientes desarrollaron adenomegalias palpables 45.5% en 3 casos no se describe la exploración de los ganglios; y la búsqueda intencionada de presencia de tejido Del timo se describe en 14 casos de estos 2 tuvieron ausencia de timo 12 presencia de timo. En

relación con el desarrollo de malignidad ninguno de los casos tiene descrita la presencia de cáncer aunque en 2 D los casos de nuestra serie no se registró este hallazgo de manera intencionada.

En cuanto a la presencia de dismorfia las cuatro casos tenían dismorfia menores que no integraban una entidad sin dramática característica 18.1% el resto no se describieron dismorfia en ninguno de los casos se describieron alteraciones esqueléticas y el retraso en el neurodesarrollo estuvo presente en la mitad de los pacientes estudiados.

Dentro de los hallazgos de laboratorio en relación con las pruebas de funcionamiento hepático 3 pacientes cursaron en algún momento de su evolución con hiperbilirrubinemia 13.6%; 1 con elevación de transaminasas 4.6%. Dentro del abordaje inmunológico se describe la presencia de anemia en 63.6% de la serie que equivale a 14 casos trombocitopenia en 5 casos (22.7%), neutropenia en 6 casos (27.3%) y eosinofilia únicamente en 2 casos (9%); los niveles séricos de inmunoglobulinas al diagnóstico fueron la mediana de IgG 584 (mínimo 724, máximo 1340); IgA mediana 26.5 (mínimo 3 máximo 261); IgE mediana 30.9 (mínimo punto 99 máximo 508). Se investigaron también los niveles de subpoblaciones de linfocitos la subpoblación CD3 tuvo una mediana de 1514 mínimo 74, máximo 7149; CD4+ mediana 690 (mínimo 10, máximo 3301); CD8+ mediana 518 (min 32 Max 3503); CD19+ mediana 276 (mínimo 41 máximo 1941), CD45RO+ mediana 192 (mínimo 4 máximo 489); CD45RA+ mediana 345 (mínimo 0, máximo 2602).

La linfoproliferación estimulada con PHA tuvo una mediana de 1.56 (mínimo 1 máximo 3.06; cuando se estimula la linfoproliferación con PMA / ionomicina la mediana fue 1.25 (mínimo 1, máximo 196); y a la estimulación con CD3 / CD28 mediana fue 1.39 (mínimo uno máxima 3.15).

En relación con los tratamientos administrados e investigó intencionadamente la administración de gammaglobulina endovenosa la cual fue utilizada en 14 casos que

corresponde a 63.6% de la serie con una dosis mediana de 1 g / kilogramo / dosis mensual (mínimo 0.4, máximo 2); en relación con las profilaxis administradas 14 casos 63.6% recibió profilaxis antimicrobiana y únicamente 1 caso recibió factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

Finalmente en relación con el estado actual de los pacientes se describe en 46 casos de éstos 3 (6.4%), no se describe el desenlace en 1 caso (4.3%), y vivos hasta el final del seguimiento en 43 casos (89.3).

DISCUSIÓN

El estudio de los errores innatos de la inmunidad ha presentado un desarrollo exponencial en los últimos años. Clásicamente la SCID se caracteriza por la deficiencia de células T con o sin deficiencia de células B y en algunos casos números bajos de células NK; típicamente se presenta en edades muy tempranas, lactantes, con neumonía, diarrea, falla para el crecimiento, ausencia de ganglios linfáticos o algún otro tejido linfoide periférico como las anginas y en algunos casos la ausencia de timo. El sello característico del laboratorio en los pacientes con SCID es la linfopenia profunda; sin embargo se han descrito en las últimas 2 décadas algunos otros casos que presentan características clínicas que recuerdan a la SCID sin la firma característica de linfopenia profunda, a estos casos se les han denominado CID.

Las CID son un grupo heterogéneo de alteraciones incluyen: (a) pacientes que tienen variantes génicas que típicamente desarrollan células T autólogas; (b) paciente con variantes génicas hipomórficas en genes causantes de SCID; (c) pacientes con síndromes multiorgánicos asociados con deficiencia de células T; (d) defectos de célula T sin defecto genético conocido.⁴⁹ Cómo es posible observar existe una gran heterogeneidad en las causas D CID esto hace difícil la definición universal de esta entidad consecuentemente el diagnóstico de CID representa un reto que resulta en un tratamiento sin guías internacionales prácticas que eficiente dicen y mejoren los resultados en los pacientes de ahí la relevancia describir todos los casos que cumplan con la definición de CID.⁵⁰

Hasta lo mejor de nuestro conocimiento, actualmente no se ha descrito alguna definición estandarizada de CID. Los pacientes con CID generalmente se presentan con infecciones gastrointestinales o respiratorias recurrentes causadas por una amplia variedad de microorganismos como bacterias virus hongos y parásitos sin embargo, debido a las alteraciones de las células de los pacientes usualmente tienen mayor problema para el control de infecciones virales predominantemente de los gamma herpes virus que son exquisitamente sensibles a las alteraciones en la función de los linfocitos T.

La incidencia general de la CID está estimada en 1 en 75,000 hasta 1000 recién nacidos vivos. Debido a que la mayoría de las variedades de CID se heredan de un modo autosómico recesivo se espera que sean más comunes en áreas en donde existen altas tasas de consanguinidad y endogamia; sin embargo existen pocos datos epidemiológicos exactos y los que existen son anecdóticos sugiriendo que en zonas donde la endogamia predomina por ejemplo el medio este probablemente la incidencia sea mayor hasta alcanzar uno por cada 10,000 recién nacidos vivos.⁵¹ Algunos autores consideran que la CID es de 3 a 4 veces más frecuente que la SCID. En México no se considera el país completo como un área en donde predomine la endogamia y consanguinidad sin embargo aún existen comunidades cerradas en donde la consanguineidad es la constante. En nuestra serie se encontró que la consanguinidad estaba presente en el 4% de los casos.

Otra de las características demográficas en la que impacta que la mayoría de los trastornos tengan un patrón de herencia autosómico recesivo es la predominancia del sexo tal y como se reportó en nuestra serie en donde la relación hombre mujer fue uno: uno; se sabe que las enfermedades genéticas con patrón de herencia mendeliana que afecta a los autosomas no tienen predominio de sexo.

En general, la presentación clínica de la CID se pueden superponer con la SCID; sin embargo, debido a la función residual de las células T, los pacientes con CID usualmente tienen un inicio tardío mayor al año de edad tal y como se describió en nuestra serie y como en donde la mediana de edad fue de 48 meses.

Existen unos signos que nos deben hacer sospechar que el niño ante el que estamos puede tener una EII. La mayoría de las veces se presentan en forma de infecciones recurrentes excepto los síndromes autoinflamatorios que cursan con fiebre e inflamación. A veces es difícil saber, sobre todo a ciertas edades, como cuando empiezan la escolarización y tienen frecuentes infecciones, hasta dónde llega la normalidad, o bien si ya debemos iniciar una primera línea de escrutinio. Los signos de alerta son discretamente diferentes si el niño es un lactante o se trata ya de un niño mayor.⁵² De forma global, destacan los que se han llamado los diez signos de alerta de EII.⁵³

Los 10 signos de alerta de los errores innatos de la inmunidad son:54

1. Cuatro más otitis media es en un año en nuestra serie la presencia de otitis media se describió en el 12.5% de los pacientes
2. Dos o más sinusitis en un año este hallazgo No fue interrogado dirigida a mente en el presente trabajo debido a que la gran mayoría de los expedientes no se tenía una valoración por ORL o en la valoración inicial no se describía el antecedente de cuadros de sinusitis
3. Dos o más neumonías en el año, poco más de la mitad de los pacientes de nuestra serie presentó al menos 1 cuadro de neumonía antes de su primera valoración por el servicio de Inmunología YO la unidad de inmunodeficiencias primarias
4. Abscesos recurrentes en órganos o cutáneos profundos, la presencia de abscesos fue poco frecuente en nuestra serie representando solamente el 12.5%
5. Úlceras en la cavidad oral o candidiasis pseudomembranosa de la boca después del año de vida; este antecedente tampoco fue interrogado de manera dirigida en nuestros pacientes
6. Dos o más infecciones profundas incluida la sepsis; la presencia de sepsis fue descrita en poco más de la mitad de los casos 62.5%, Otras infecciones graves que requirieron de tratamiento intra hospitalario se presentaron en el 96 5.5% de los casos; sin embargo otras infecciones profundas como la meningitis estuvo completamente ausente en los pacientes incluidos en esta revisión
7. Dos o más meses tomando antibióticos con escasos resultados; Como subrogado de este dato de alerta para la detección temprana de errores innatos de la inmunidad se interrogó la falta de respuesta a tratamientos antimicrobianos encontrando que prácticamente la mitad de la serie presentó algún cuadro infeccioso en donde la respuesta al tratamiento de primera línea fue nula o pobre requiriendo de un manejo de segunda o incluso de tercera línea
8. Necesidad del uso de antibióticos intravenosos para resolver las infecciones

9. Dificultad para crecer y ganar peso normalmente; en nuestra serie definimos este hallazgo en la variable pérdida de peso encontrando que la mitad de los Pacientes se describe la incapacidad para la ganancia ponderal, la pérdida de peso y / o la falla para crecer
10. Antecedente de familiares de inmunodeficiencia primaria; el antecedente familiar de pacientes con datos sugestivos o diagnóstico definitivo de error innato de la inmunidad se describió en una tercera parte de los casos de la serie 29.2%.

Cumpliendo dos o más de estas señales sería probable un diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, por lo cual, el niño debería ser estudiado. Existen también otros datos que nos deberían alertar de una posible error innato de la inmunidad como como son la presencia de bronquiectasias no relacionadas con otra enfermedad, la diarrea persistente que fue interrogada de manera intencionada en nuestra serie describiéndose en 1/3 parte de la serie llama la atención en nuestra serie que el número máximo de episodios anuales de gastroenteritis fue de 6 únicamente en un paciente siendo más frecuente la presencia de episodios únicos de diarrea. Dentro de estos datos alternativos que no forman parte de los signos de alarma de los errores innatos de la inmunidad se encuentra la caída del cordón umbilical, onfalorrexia, de manera retrasada es decir, posterior a las 4 semanas de vida; este dato no fue incluido como parte de las variables en el presente estudio. La fiebre recurrente como a la presencia de cicatrices distróficas relacionadas con los procesos infecciosos o las complicaciones relacionadas con la aplicación de vacunas de organismos vivos son otros datos que no forman parte de los datos de alarma pero pueden orientar de manera importante a la probable presencia de un error innato de la inmunidad. En nuestra serie solamente un paciente desarrolló infección relacionada por bacterias vivas siendo esta una BCGitis que no sobrepasó el primer relevo ganglionar, es decir no se trató de una infección diseminada por BCG.

La principal manifestación clínica de los EII es la susceptibilidad a infecciones, dada la heterogeneidad de variantes génicas relacionadas con CID, las manifestaciones clínicas

son muy diversas y relacionadas con cada una de las variantes génicas. De forma general el común denominador en las CID es la presencia de infecciones recurrentes, infecciones inusuales o infecciones de difícil tratamiento.⁵⁵ En las CID, las manifestaciones clínicas muestran una gran variabilidad, desde infecciones bacterianas sinopulmonares y diarreas hasta infecciones oportunistas, por micobacterias y hongos y reacción vacunal locales o regionales, siendo más graves en las SCID, usualmente fatal en los primeros años de vida, si no se trata.⁵⁶

En comparación con SCID, en la CID las infecciones comienzan después de los 6 meses de edad y normalmente se asocian con un bajo aumento de peso y altura. Pueden ocurrir manifestaciones autoinmunes, como citopenias, y son raros los genotipos que muestran anomalías congénitas al nacer.⁵⁷ En nuestra serie la mediana de edad de inicio de las manifestaciones fue 48 meses, es decir después del año de edad tal y como se ha descrito en otras series que describen CID.

Como se ha descrito existe una gran heterogeneidad clínica fenotípica y genética en los pacientes con CID, esto representa un reto significativo para muchas de los países que se encuentran en vías de desarrollo como es el caso de México debido a que no existe la posibilidad de desarrollar investigaciones inmunológicas extensas o en su defecto la búsqueda intencionada de la alteración molecular o variante génica causal de la CID punto y seguido estos retos son variables e incluso en algunas países en donde el crecimiento económico es importante el acceso a servicios especializados en Inmunología y genética se encuentra disponible sólo para una pequeña proporción de la población lo que limita el diagnóstico a gran escala de las inmunodeficiencias combinadas no graves

Existen algunas técnicas diagnósticas que son más accesibles que el estudio molecular para la clasificación de las inmunodeficiencias combinadas no graves en un estudio realizado en el norte de la India se utilizó la citometría de flujo para hacer el diagnóstico de algunos errores innatos de la inmunidad. ⁵⁸

Es importante recordar en qué consiste la citometría de flujo; se refiere a la evaluación de características múltiples en una célula a través de un sistema de flujo que evalúa un punto

definido en cada célula en una suspensión de estas.⁵⁹ La citometría de flujo puede ser utilizada para el análisis de proteínas intracelulares o extracelulares, para la clasificación de células, para medir la apoptosis o la proliferación celular e incluso para la cuantificación de DNA. La utilidad de la citometría de flujo en estudios clínicos se describió por primera vez en el año de 1965.⁶⁰ Desde la descripción inicial la técnica ha presentado algunas modificaciones que le han permitido formar parte de esta gran revolución en el análisis de la biología celular. La citometría de flujo es un punto clave en la investigación y en el análisis de las subclases de leucocitos, su función y es esencial para la Inmunología clínica. La citometría de flujo se encuentra dentro de los primeros estudios utilizados para el abordaje diagnóstico en los pacientes con probables errores innatos de la inmunidad. ⁶¹

En los casos de CID la citometría de flujo se ha utilizado primordialmente, pero no de manera exclusiva, para la inmunotipificación de las subclases de linfocitos pues, la deficiencia de linfocitos es una de las características clave en la CID. En la Unidad En Investigación en Inmunodeficiencias Primarias del Instituto Nacional de Pediatría se cuenta con la técnica para realizar subpoblaciones de linfocitos a través de citometría de flujo lo que nos permite detectar de manera oportuna y a costos no tan elevados a los posibles casos de CID; sin embargo, es necesario recordar que la deficiencia de subclases de linfocitos también forma parte del espectro de la SCID, es por esto que de manera aislada la cuantificación de sus poblaciones no nos permite hacer el diagnóstico. Un hallazgo interesante en la subpoblaciones de nuestra serie es que las medianas se encontraron dentro de parámetros descritos como normales, sin embargo el tamaño de nuestra muestra no nos permite generalizar estos resultados; por lo que se requieren de mayores estudios para poder generalizar estos hallazgos.

Adicionalmente la citometría de flujo nos permite hacer algunos estudios funcionales como la fosforilación río abajo de STAT (que se encuentra alterada la deficiencia de la cadena gamma del receptor de la interleucina 2).⁶²

Otro estudio funcional en el que la técnica de la citometría de flujo es útil durante la evaluación de un paciente con probable SCID es la proliferación de linfocitos. La citometría

de flujo se ha utilizado para investigar la respuesta proliferativa de las células a antígenos o mitógeno como fitohemaglutinina, PMA / ionomicina, o anticuerpos anti CD3 / CD28. En nuestra serie por medio de citometría de flujo se estudió el índice de proliferación de linfocitos ante la estimulación con diferentes mitógenos: fitohemaglutinina PHA / ionomicina y CD3 / CD 28 siendo la mediana 1.56 (mínimo 1, máximo 3.06), 1.25 (mínimo 1, máximo 196), 1.39 (mínimo 1, máximo 3.15) respectivamente. Al compararlo con los controles se encontró que presentan un índice de proliferación semejante o discretamente inferior.

Como se ha descrito la citometría de flujo es una técnica que es muy útil en el escrutinio diagnóstico de los pacientes con CID algunos grupos incluso han utilizado esta técnica para el tamizaje de los pacientes con SCID a través de la medición de subclases de linfocitos en muestras de cordón umbilical especialmente cuando no se puede realizar la amniocentesis o la biopsia de vellosidades coriónicas y no se cuenta con el estudio genético para la búsqueda de SCID. 58 Actualmente se encuentra disponible el Tamiz neonatal para SCID a través de la determinación de TREC. En México el tamiz neonatal de uso habitual en las instituciones de salud no incluye la determinación de TREC, a pesar de que ha demostrado ser una intervención costo eficaz Para mejorar la calidad y duración de la vida de los niños con SCID. 63, 64

Actualmente no existe ningún estudio de escrutinio tamizaje para la detección de CID sin embargo algunos grupos han generado algoritmos para la búsqueda intencionada y eventual diagnóstico de CID. Kobrenski y colaboradores generaron un algoritmo diagnóstico a partir de un tamiz neonatal para SCID alterado con el que se podría también tamizar para CID (Figura 1). 65

Del análisis de esta propuesta de algoritmo para confirmación diagnóstico de los casos sospechosos de SCID podemos observar como la realización de estudios funcionales a través de citometría de flujo es un paso esencial en el abordaje diagnóstico de los errores innatos de la inmunidad. Esto podría explicar parcialmente porque casi la mitad de los casos que se encontraban en el registro de la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias

primarias fue excluido debido a la presencia de un diagnóstico definitivo que no forma parte del espectro de las CID.

Debido a que en nuestro medio hasta el momento no se cuenta con esta estrategia de diagnóstico temprano es importante mantenerse alerta para que el tiempo de retraso del diagnóstico sea el mínimo. Actualmente muchos grupos en el mundo han desarrollado estrategias para la detección oportuna de pacientes con CID; uno de estos grupos es el de la Asociación Española de Pediatría que en sus protocolos diagnósticos describen una propuesta de algoritmo para el diagnóstico de cada uno de los grupos de errores innatos de la inmunidad (Figura 2).⁵⁴ No existe un algoritmo diseñado específicamente para el diagnóstico de CID sin embargo con la revisión que se ha hecho de la literatura y los hallazgos de este trabajo se puede presentar una propuesta este algoritmo diagnóstico fuera de la etapa neonatal para los casos de CID tomando como base el algoritmo de la SCID.

CONCLUSIONES

Nuestra serie describe manifestaciones clínicas muy diversas tal y como en otras serie se ha descrito en el espectro de la CID hasta ahora no existe un grupo característico de manifestaciones clínicas que nos permitan realizar una integración sindrómica de las CID.

Este amplio abanico de manifestaciones nos obliga a generar pruebas de escrutinio y diagnóstico que nos permitan con el menor costo lograr la mayor pesquisa de casos de probable CID. Una posible estrategia es pugnar por la inclusión del tamiz neonatal para SCID a partir del que con el subsiguiente estudio funcional realizado por citometría de flujo podemos hacer la diferenciación entre SCID e CID.

Si bien es cierto que hasta ahora los estudios de citometría de flujo no se encuentran ampliamente distribuidos en el territorio mexicano no menos cierto es que la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias primarias cuenta con una red de apoyo y comunicación con muchos servicios de salud en el interior de la República Mexicana lo que podría permitir la concentración de las muestras sospechosas a partir del tamiz con TREC y el eventual diagnóstico punto esta representa un área de oportunidad que abre la puerta a investigaciones ulteriores que tengo de cierto aterrizarán en una mayor y mejor calidad de vida en los pacientes con errores innatos de la inmunidad.

FIGURAS

Figura 1

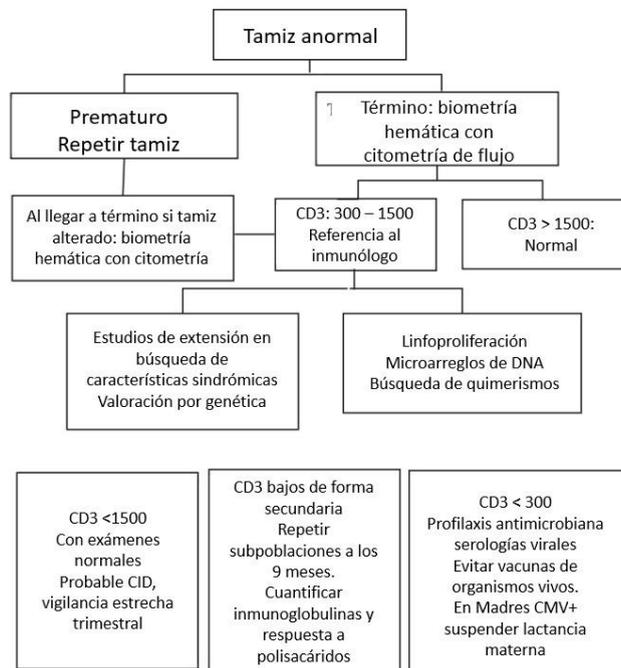
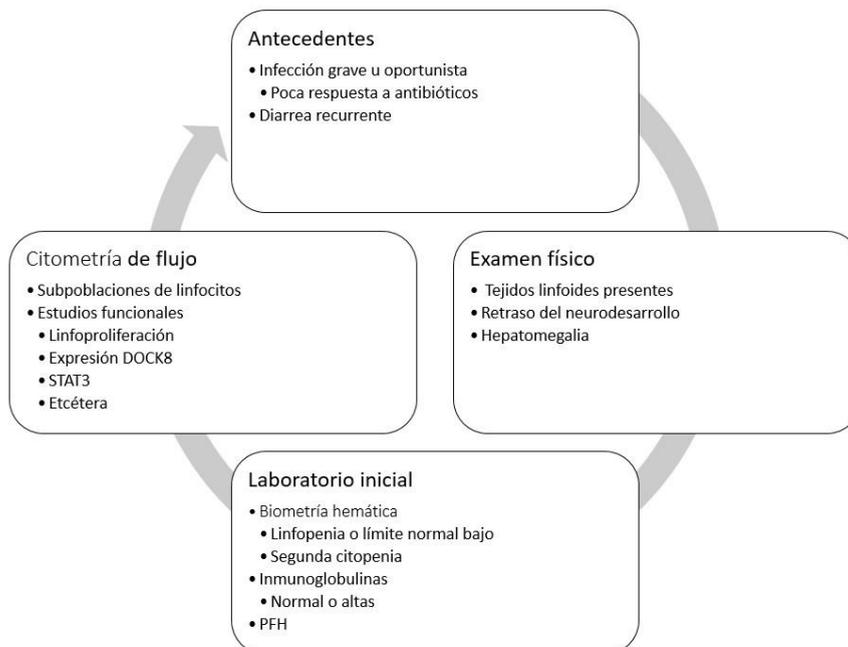


Figura 2



REFERENCIAS

1. Frank J, Pignata C, Panteleyev AA, Prowse DM, Baden H, Weiner L, et al. Exposing the human nude phenotype. *Nature* 1999;398(6727):473e4.
2. Walker PL, Corrigan A, Arenas M, Escuredo E, Fairbanks L, Marinaki A. Purine nucleoside phosphorylase deficiency: a mutation update. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2011;30(12):1243e7.
3. Madkaikar MR, Kulkarni S, Utage P, Fairbanks L, Ghosh K, Marinaki A, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency with a novel PNP gene mutation: a first case report from India. *BMJ Case Rep* 2011:2011.
4. Somech R, Lev A, Grisaru-Soen G, Shiran SI, Simon AJ, Grunebaum E. Purine nucleoside phosphorylase deficiency presenting as severe combined immune deficiency. *Immunol Res* 2013;56(1):150e4.
5. Somech R, Lev A, Simon AJ, Hanna S, Etzioni A. T- and B-cell defects in a novel purine nucleoside phosphorylase mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(2):539e42.
6. Ozkinay F, Pehlivan S, Onay H, van den Berg P, Vardar F, Koturoglu G, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency in a patient with spastic paraplegia and recurrent infections. *J Child Neurol* 2007;22(6):741e3.
7. Baguette C, Vermylen C, Brichard B, Louis J, Dahan K, Vincent MF, et al. Persistent developmental delay despite successful bone marrow transplantation for purine nucleoside phosphorylase deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(1):69e71.
8. Markert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Immunodeficiency Rev* 1991;3(1):45e81.
9. Lagresle-Peyrou C, Luce S, Ouchani F, Soheili TS, Sadek H, Chouteau M, et al. X-linked primary immunodeficiency associated with hemizygous mutations in the moesin (MSN) gene. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(6).

10. de Villartay JP, Lim A, Al-Mousa H, Dupont S, Dechanet-Merville J, Coumau-Gatbois E, et al. A novel immunodeficiency associated with hypomorphic RAG1 mutations and CMV infection. *J Clin Invest* 2005;115(11):3291e9.
11. Schuetz C, Huck K, Gudowius S, Megahed M, Feyen O, Hubner B, et al. An immunodeficiency disease with RAG mutations and granulomas. *N Engl J Med* 2008;358(19):2030e8.
12. Maffucci P, Chavez J, Jurkiw TJ, O'Brien PJ, Abbott JK, Reynolds PR, et al. Biallelic mutations in DNA ligase 1 underlie a spectrum of immune deficiencies. *J Clin Invest* 2018;128(12):5489e504.
13. Riballo E, Critchlow SE, Teo SH, Doherty AJ, Priestley A, Broughton B, et al. Identification of a defect in DNA ligase IV in a radiosensitive leukaemia patient. *Curr Biol* 1999;9(13):699e702.
14. O'Driscoll M, Cerosaletti KM, Girard PM, Dai Y, Stumm M, Kysela B, et al. DNA ligase IV mutations identified in patients exhibiting developmental delay and immunodeficiency. *Mol Cell* 2001;8(6):1175e85.
15. Van der Burg M, van Veelen LR, Verkaik NS, Wiegant WW, Hartwig NG, Barendregt BH, et al. A new type of radiosensitive T-B-NKfl severe combined immunodeficiency caused by a LIG4 mutation. *J Clin Invest* 2006;116(1):137e45.
16. Unal S, Cerosaletti K, Uckan-Cetinkaya D, Cetin M, Gumruk F. A novel mutation in a family with DNA ligase IV deficiency syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(3):482e4.
17. Ben-Omran TI, Cerosaletti K, Concannon P, Weitzman S, Nezarati MM. A patient with mutations in DNA Ligase IV: clinical features and overlap with Nijmegen breakage syndrome. *Am J Med Genet A* 2005;137A(3):283e7.
18. Enders A, Fisch P, Schwarz K, Duffner U, Pannicke U, Nikolopoulos E, et al. A severe form of human combined immunodeficiency due to mutations in DNA ligase IV. *J Immunol* 2006;176(8):5060e8.
19. Yue J, Lu H, Lan S, Liu J, Stein MN, Haffty BG, et al. Identification of the DNA repair defects in a case of Dubowitz syndrome. *PLoS One* 2013;8(1):e54389.

20. Grunebaum E, Bates A, Roifman CM. Omenn syndrome is associated with mutations in DNA ligase IV. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(6):1219e20.
21. Plowman PN, Bridges BA, Arlett CF, Hinney A, Kingston JE. An instance of clinical radiation morbidity and cellular radiosensitivity, not associated with ataxia-telangiectasia. *Br J Radiol* 1990;63(752):624e8.
22. Buck D, Moshous D, de Chasseval R, Ma Y, le Deist F, Cavazzana-Calvo M, et al. Severe combined immunodeficiency and microcephaly in siblings with hypomorphic mutations in DNA ligase IV. *Eur J Immunol* 2006;36(1):224e35.
23. Waldmann TA, McIntire KR. Serum-alpha-fetoprotein levels in patients with ataxia-telangiectasia. *The Lancet* 1972;2(7787):1112e5.
24. Buck D, Malivert L, de Chasseval R, Barraud A, Fondaneche MC, Sanal O, et al. Cernunnos, a novel nonhomologous end-joining factor, is mutated in human immunodeficiency with microcephaly. *Cell* 2006;124(2):287e99.
25. Du L, Peng R, Bjorkman A, Filipe de Miranda N, Rosner C, Kotnis A, et al. Cernunnos influences human immunoglobulin class switch recombination and may be associated with B cell lymphomagenesis. *J Exp Med* 2012;209(2):291e305.
26. Cagdas D, Ozgur TT, Asal GT, Revy P, De Villartay JP, van der Burg M, et al. Two SCID cases with Cernunnos-XLF deficiency successfully treated by hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2012;16(5):E167e71.
27. Turul T, Tezcan I, Sanal O. Cernunnos deficiency: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(4):313e6.
28. Faraci M, Lanino E, Micalizzi C, Morreale G, Di Martino D, Banov L, et al. Unrelated hematopoietic stem cell transplantation for Cernunnos-XLF deficiency. *Pediatr Transplant* 2009;13(6):785e9.
29. Schwartz M, Oren YS, Bester AC, Rahat A, Sfez R, Yitzchaik S, et al. Impaired replication stress response in cells from immunodeficiency patients carrying Cernunnos/XLF mutations. *PLoS One* 2009;4(2):e4516.

30. De la Calle-Martin O, Hernandez M, Ordi J, Casamitjana N, Arostegui JI, Caragol I, et al. Familial CD8 deficiency due to a mutation in the CD8 alpha gene. *J Clin Investig* 2001;108(1):117e23.
31. Mancebo E, Moreno-Pelayo MA, Mencia A, de la Calle-Martin O, Allende LM, Sivadorai P, et al. Gly111Ser mutation in CD8A gene causing CD8 immunodeficiency is found in Spanish Gypsies. *Mol Immunol* 2008;45(2):479e84.
32. Dumontet E, Osman J, Guillemont-Lambert N, Cros G, Moshous D, Picard C. Recurrent respiratory infections revealing CD8alpha deficiency. *J Clin Immunol* 2015;35(8):692e5.
33. Morgan NV, Goddard S, Cardno TS, McDonald D, Rahman F, Barge D, et al. Mutation in the TCRalpha subunit constant gene (TRAC) leads to a human immunodeficiency disorder characterized by a lack of TCRalphabeta⁺ T cells. *J Clin Investig* 2011;121(2):695e702.
34. Chan AC, Kadlecck TA, Elder ME, Filipovich AH, Kuo WL, Iwashima M, et al. ZAP-70 deficiency in an autosomal recessive form of severe combined immunodeficiency. *Science* 1994;264(5165):1599e601.
35. Elder ME, Lin D, Clever J, Chan AC, Hope TJ, Weiss A, et al. Human severe combined immunodeficiency due to a defect in ZAP-70, a T cell tyrosine kinase. *Science* 1994;264(5165):1596e9.
36. Arpaia E, Shahar M, Dadi H, Cohen A, Roifman CM. Defective T cell receptor signaling and CD8^{hi} thymic selection in humans lacking zap-70 kinase. *Cell* 1994;76(5):947e58.
37. Picard C, Dogniaux S, Chemin K, Maciorowski Z, Lim A, Mazerolles F, et al. Hypomorphic mutation of ZAP70 in human results in a late onset immunodeficiency and no autoimmunity. *Eur J Immunol* 2009;39(7):1966e76.
38. Chan AY, Punwani D, Kadlecck TA, Cowan MJ, Olson JL, Mathes EF, et al. A novel human autoimmune syndrome caused by combined hypomorphic and activating mutations in ZAP-70. *J Exp Med* 2016;213(2):155e65.
39. Fischer A, Picard C, Chemin K, Dogniaux S, le Deist F, Hivroz C. ZAP70: a master regulator of adaptive immunity. *Semin Immunopathol* 2010;32(2):107e16.

40. Hauck F, Blumenthal B, Fuchs S, Lenoir C, Martin E, Speckmann C, et al. SYK expression endows human ZAP70-deficient CD8 T cells with residual TCR signaling. *Clin Immunol* 2015;161(2):103e9.
41. Noraz N, Schwarz K, Steinberg M, Dardalhon V, Rebouissou C, Hipskind R, et al. Alternative antigen receptor (TCR) signaling in T cells derived from ZAP-70-deficient patients expressing high levels of Syk. *J Biol Chem* 2000;275(21):15832e8.
42. Toyabe S, Watanabe A, Harada W, Karasawa T, Uchiyama M. Specific immunoglobulin E responses in ZAP-70-deficient patients are mediated by Syk-dependent T-cell receptor signalling. *Immunology* 2001;103(2):164e71.
43. Turul T, Tezcan I, Artac H, de Bruin-Versteeg S, Barendregt BH, Reisli I, et al. Clinical heterogeneity can hamper the diagnosis of patients with ZAP70 deficiency. *Eur J Pediatr* 2009;168(1):87e93.
44. Karaca E, Karakoc-Aydiner E, Bayrak OF, Keles S, Seveli S, Barlan IB, et al. Identification of a novel mutation in ZAP70 and prenatal diagnosis in a Turkish family with severe combined immunodeficiency disorder. *Gene* 2013;512(2):189e93.
45. Matsuda S, Suzuki-Fujimoto T, Minowa A, Ueno H, Katamura K, Koyasu S. Temperature-sensitive ZAP70 mutants degrading through a proteasome-independent pathway. Restoration of a kinase domain mutant by Cdc37. *J Biol Chem* 1999;274(49):34515e8.
46. Monafo WJ, Polmar SH, Neudorf S, Mather A, Filipovich AH. A hereditary immunodeficiency characterized by CD8 α T lymphocyte deficiency and impaired lymphocyte activation. *Clin Exp Immunol* 1992;90(3):390e3.
47. Meinel E, Lengenfelder D, Blank N, Pirzer R, Barata L, Hivroz C. Differential requirement of ZAP-70 for CD2-mediated activation pathways of mature human T cells. *J Immunol* 2000;165(7):3578e83.
48. Newell A, Dadi H, Goldberg R, Ngan BY, Grunebaum E, Roifman CM. Diffuse large B-cell lymphoma as presenting feature of Zap-70 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):517e20.

49. Roifman CM, Somech R, Kavadas F, Pires L, Nahum A, Dalal I, Grunebaum E. Defining combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):177-83.
50. Capucine Picard, Mathieu Fusaro, Sara Kashef, John B. Ziegler, Helen C. Su, Michael J. Lenardo. Chapter 8 - Combined immune deficiencies (CIDs). Kathleen E. Sullivan, E. Richard Stiehm, (eds). En: *Stiehm's Immune Deficiencies*, 2^a ed, Academic Press; 2020:pp 207-268,
51. Al-Herz W, Al-Mousa H. Combined immunodeficiency: the Middle East experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):658-60.
52. Martín-Mateos MA. Signos guía y pruebas complementarias orientativas para el pediatra. *An Pediatr Contin*. 2011;9(3):145-52.
53. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1238:7-14.
54. Seoane Reula ME, de Arriba Méndez S. Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;2:415-35.
55. Hawley TS, Hawley RG. *Flow Cytometry Protocols*. (Methods in Molecular Biology Series). 4th ed. New York, NY: Humana Press; 2018.
56. Cirillo E, Giardino G, Gallo V, D'Assante R, Grasso F, Romano R, et al. Severe combined immunodeficiency-an update. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1356:90-106.
57. Aranda CS, Guimarães RR, de Gouveia-Pereira Pimentel M. Combined immunodeficiencies. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97 Suppl 1:S39-S48.
58. Rawat A, Arora K, Shandilya J, Vignesh P, Suri D, Kaur G, Rikhi R, Joshi V, Das J, Mathew B, Singh S. Flow Cytometry for Diagnosis of Primary Immune Deficiencies-A Tertiary Center Experience From North India. *Front Immunol*. 2019 11;10:2111.
59. Adan A, Alizada G, Kiraz Y, Baran Y, Nalbant A. Flow cytometry: basic principles and applications. *Crit Rev Biotechnol*. (2017) 37:163–76.
60. Kamensky LA, Melamed MR, Derman H. Spectrophotometer: new instrument for ultrarapid cell analysis. *Science*. (1965) 150:630–1.

61. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* (2015) 136:1186–205.e1–78
62. Kanegane H, Hoshino A, Okano T, Yasumi T, Wada T, Takada H, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergol Int.* (2018) 67:43–54
63. Secretaría de Salud; Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Tamiz Neonatal, Detección, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de los Errores Innatos del Metabolismo. Lineamiento Técnico. México; 2010.
64. Rodríguez-Castro S, Espinosa-Padilla SE. Tamizaje de inmunodeficiencia combinada grave y su oportunidad para implementarse en México. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2019;28(2):51-57
65. Kobrynski LJ. Identification of non-severe combined immune deficiency T-cell lymphopenia at newborn screening for severe combined immune deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(5):424-427.

CRONOGRAMA

Actividades	Marzo-Mayo 2020	Junio-Agosto 2020	Septiembre-Noviembre 2020	Diciembre-Febrero 2021	Marzo-Mayo 2021	Junio-Agosto 2021
Búsqueda bibliográfica	X					
Marco teórico -Antecedentes	X	X				
Marco teórico -Planteamiento del problema		X	X			
Marco teórico -Justificación y objetivos				X		
Material y métodos Análisis estadístico					X	
Entrega de protocolo					X	
Procesamiento de información					X	
Análisis de información					X	
Presentación de Tesis						X

ANEXOS

ANEXO 1. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS GENERALES	
1. Fecha de recopilación de la información: dd/mm/año	
2. Nombre:	3. Folio:
4. Fecha de nacimiento: Día mes año	5. Edad: Meses cumplidos
6. Expediente:	
7. Origen (si es comunidad pequeña especificar número de habitantes):	
8. Domicilio actual:	
9. Teléfono:	
10. Informante:	
1. Expediente	2. Familiar
3. Paciente	4. Mixto
ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES	
11. Consanguinidad 0. No 1. Sí	12. AHF de procesos infecciosos graves o muertes en la infancia 0. Ausentes 1. Presentes
13. Familiar afectado (especificar parentesco): Caso 1: Caso 2: Caso 3:	

14. Tipo de proceso infeccioso (especificar): Caso 1: Caso 2: Caso 3:		
15. Edad de inicio en dicho familiar: Caso 1: Caso 2: Caso 3:		
16. Resultado: Caso 1: Curación <input type="checkbox"/> Incapacidad <input type="checkbox"/> Fallecimiento <input type="checkbox"/> Caso 2: Curación <input type="checkbox"/> Incapacidad <input type="checkbox"/> Fallecimiento <input type="checkbox"/> Caso 3: Curación <input type="checkbox"/> Incapacidad <input type="checkbox"/> Fallecimiento <input type="checkbox"/>		

DATOS CLÍNICOS

17. Edad de inicio:	18. Fecha de inicio: día/mes/año
19. Fecha del diagnóstico: día/mes/año	20. Retraso en el diagnóstico (meses)
21. Infecciones recurrentes graves <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si	22. Infección por oportunistas <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si Especificar _____
23. Antecedente de neumonía <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si	24. Número de eventos de Neumonía (especificar) <input type="checkbox"/>
25. Antecedente de Otitis Media	26. Número de eventos de

0. No <input type="checkbox"/> 1. Si	Otitis media (especificar) <input type="checkbox"/>
27. Antecedente de Abscesos 0. No <input type="checkbox"/> 1. Si	28. Número de eventos de Abscesos (especificar) <input type="checkbox"/>
29. Antecedente de Sepsis 0. No <input type="checkbox"/> 1. Si	30. Número de eventos de sepsis (especificar) <input type="checkbox"/>
31. Antecedente de meningitis 0. No <input type="checkbox"/> 1. Si	
32. Antecedente de Mastoiditis 0. No <input type="checkbox"/> 1. Si	33. Presencia de eritrodermia 0. No <input type="checkbox"/> 1. Si
34. Pérdida de anexos cutáneos (pelo, cejas, pestañas) 0. No <input type="checkbox"/> 1. Si	35. En caso afirmativo especificar edad de inicio (días de vida)
36. Enfermedad de ingerto contra huésped 0. No <input type="checkbox"/> 1. I 2. II 3. III 4. IV	37. Autoinmunidad <input type="checkbox"/> 0. No 1. Si Especificar _____
38. Complicaciones por vacunas de virus o bacterias vivos atenuados	39. En caso afirmativo especificar

0. No 1. Si	<input type="checkbox"/>	
40. Otro tipo de infecciones (especificar) A. B. C.		
41. Pérdida de peso 0. No 1. Si	<input type="checkbox"/>	42. Porcentaje de peso perdido (especificar) <input type="checkbox"/>
43. Antecedente de diarrea crónica 0. No 1. Si	<input type="checkbox"/>	44. Cuadros de gastroenteritis por año <input type="checkbox"/>
45. Presencia de hepatomegalia 0. No 1. Si	<input type="checkbox"/>	46. Presencia de esplenomegalia 0. No 1. Si
47. Presencia de amígdalas 0. No 1. Si	<input type="checkbox"/>	48. Ganglios palpables 0. No 1. Si
49. Cáncer 0. No 1. Si		<input type="checkbox"/>
50. Dismorfias 0. No		<input type="checkbox"/>

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

57. IgG sérica al diagnóstico mg/dL	58. IgG 2 sd por debajo del valor de referencia para la edad 0. No 1. Si
59. IgM sérica al diagnóstico mg/dL	60. IgM 2 sd por debajo del valor de referencia para la edad 0. No 1. Si
61. IgA sérica al diagnóstico mg/dL	62. IgA 2 sd por debajo del valor de referencia para la edad 0. No 1. Si
63. IgE sérica al dx UI/L	
64. Presencia de eosinofilia 0. No 1. Si Anotar eosinófilos por uL _____ <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	
65. Antecedente de neutropenia 0. Ausente <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/> 1. Crónica 2. Intermitente	
66. Antecedente de Anemia 0. No <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/> 1. Hemolítica 2. Anemia no hemolítica	

67. Antecedente de plaquetopenia	<input type="checkbox"/>
0. No	
1. Si	
68. Leucopenia	
0. No	
1. Si	
69. Linfopenia	
0. No	
1. Si	
70. Linfocitos B CD19+ /uL	<input type="checkbox"/>
71. Linfocitos NK CD16/56+ /uL	<input type="checkbox"/>
72. Linfocitos T CD3+ /uL	<input type="checkbox"/>
73. Linfocitos T CD3+ CD4+ /uL	<input type="checkbox"/>
74. Linfocitos T CD3+ CD8+ /uL	<input type="checkbox"/>
75. Linfocitos T CD3+ /uL	<input type="checkbox"/>
76. Linfocitos T CD3+ CD4+CD45 RO/uL	<input type="checkbox"/>
77. Linfocitos T CD3+CD4+CD45 RA (naive) /uL	

APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



Instituto Nacional de Pediatría
Dirección de Investigación
Comité de Investigación
2015, "Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"



México, D.F.; a 18 de Noviembre de 2015.
REGISTRO: 067/2015.

DRA. MARÍA EDITH GONZÁLEZ SERRANO
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN INMUNODEFICIENCIAS
P R E S E N T E.

Nos complace informarle que su proyecto titulado: **"Caracterización clínica e inmunológica de la inmunodeficiencia combinada en niños mexicanos"**. Ha sido registrado y aprobado con el número **067/2015**, por el Comité de Investigación el 21 de julio y el Comité de Ética en Investigación el 4 de noviembre del 2015, este proyecto se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Pediatría y fue aprobado en base a las normas vigentes de la Dirección de Investigación.

Su protocolo estará vigente a partir de la fecha y por un periodo de **36** meses de acuerdo al cronograma propuesto por usted.

Para conocer el seguimiento de esta investigación, le solicitamos un informe semestral.

Esperamos que pueda llevar a buen término la citada investigación y cuando esto ocurra solicitamos nos envíe una copia del o los artículos o la copia de la carátula y resumen de la tesis generada.

Asimismo se deja sentado los documentos que fueron aprobados:

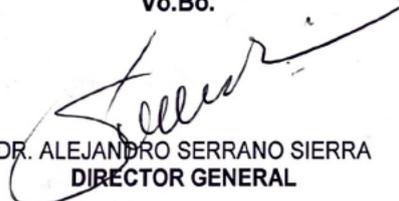
1. Carta dirigida al Comité de Investigación y Ética en Investigación
2. Solicitud de autorización de Proyectos
3. Protocolo en español

ATENTAMENTE


DRA. MARÍA DOLORES CORREA BELTRÁN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN


DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA

Vo.Bo.


DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
DIRECTOR GENERAL

c. c.p. - Dr. Silvestre García de la Puente - Secretario Técnico del Comité de Investigación.

INCORPORACIÓN AL PROYECTO. COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



2020
LEONA VICARIO
BICENTENARIO DE LA PAZ



Instituto Nacional de Pediatría
Dirección de Investigación
Comité de Investigación
Registro COFEPRIS No. 17 CI 09 003 109

Ciudad de México, 07 de diciembre de 2020.

Oficio No. CI/SGP/409/2020.

Asunto: Aprobación de incorporación.

Dra. María Edith González Serrano
Investigadora Principal
Presente

Me dirijo a usted de manera atenta, enviándole un cordial saludo y con la finalidad de hacer de su conocimiento que, en la pasada sesión ordinaria con fecha del 24 de noviembre del presente año, el Comité de Investigación evaluó su solicitud de incorporar como alumno a **Eduardo Liquidano Pérez**, al proyecto de investigación con número de registro institucional **067/2015**, titulado:

“Caracterización clínica e inmunológica de la inmunodeficiencia combinada en niños mexicanos”

Me permito informarle que el Comité de Investigación **aprobó** la incorporación del alumno. Liquidano, esperando lleve a buen término sus actividades bajo su coordinación.

Sin más por el momento, quedo de usted.

Atentamente

Dra. Norma Candelaria López Santiago
Secretaria Técnica del Comité de Investigación

C.c.p. **Consecutivo.**

SGP/eiv/*



ACTIVIDADES A REALIZAR

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Tómese en cuenta los requisitos mínimos para incorporación o reemplazo de alumnos

- a) El proyecto debe estar vigente
- b) El alumno debe estar inscrito en un programa académico

Ciudad de México, a 07 de septiembre de 2020

ASUNTO: Solicitud de Incorporación de Alumno(s)

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
P R E S E N T E

Estimado(a):

Por medio de este conducto, me permito solicitar su autorización para que sea incorporado(a)(s) el(la)(los) siguientes colaboradores:

ESPECIALIDAD EDUARDO LIQUIDANO PEREZ (INCRP.) INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

en el proyecto

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E INMUNOLÓGICA DE LA INMUNODEFICIENCIA COMBINADA EN NIÑOS MEXICANOS

con número de registro: 2015/067

que se encuentra en desarrollo bajo mi responsabilidad y que tiene vigencia hasta: 18-11-2022

Desarrollando las siguientes actividades:

RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN CLINICA DE LOS PACIENTES QUE INGRESEN AL PROTOCOLO. PARTICIPAR EN LA COORDINACION DE LA TOMA DE LA MUESTRA DE LOS PACIENTES QUE SEAN INCLUIDOS.
PARTICIPAR EN EL ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

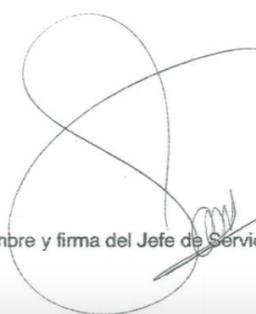
NOTA: En el caso de un residente u otro miembro del INP, agregar su número de credencial del INP.

Agradeciendo de antemano la atención prestada a la presente.

ATENTAMENTE


GONZALEZ SERRANO MARIA EDITH
Vo.Bo.
Nombre y firma del Investigador Responsable


LIQUIDANO PÉREZ EDUARDO
CREDENCIAL 15303
Nombre y firma del alumno


Nombre y firma del Jefe de Servicio, Laboratorio o Departamento