



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

TÍTULO:

**CAUSAS DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON
INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE ATENDIDOS EN LA CLÍNICA DE
INMUNODEFICIENCIAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

QUE PRESENTA:

DR. JUAN MIGUEL RAMÍREZ JIMÉNEZ

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO INTERNISTA

TUTOR:

M.C MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



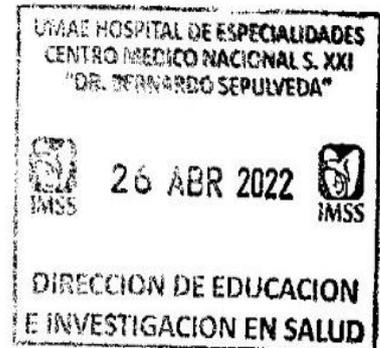
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

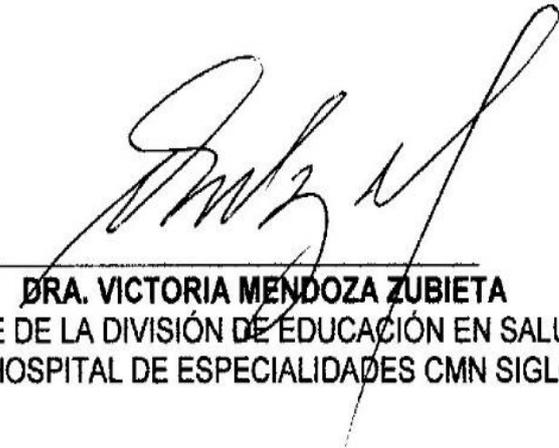
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

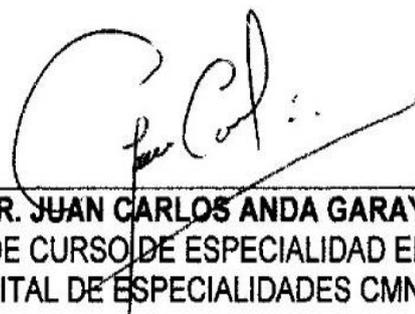
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

**"CAUSAS DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON
INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE ATENDIDOS EN LA CLÍNICA DE
INMUNODEFICIENCIAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI"**




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


DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY
PROFESOR TITULAR DE CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI


DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA
TUTOR DE TESIS
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

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

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 27 de febrero de 2020

Dr. MAURA ESTELA NOYOLA GARCIA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CAUSAS DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE ATENDIDOS EN LA CLÍNICA DE INMUNODEFICIENCIAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-014

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

ATENTAMENTE

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

[Imprimir](#)

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

ÍNDICE

1. RESUMEN	5
2. MARCO TEÓRICO.....	8
3. JUSTIFICACIÓN.....	18
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
5. OBJETIVOS.....	19
6. HIPÓTESIS.....	19
7. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	20
8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	20
9. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	21
10. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO Y PROCEDIMIENTO.....	24
11. ANÁLISIS.....	26
12. RESULTADOS.....	28
13. DISCUSIÓN.....	33
14. CONCLUSIONES.....	34
15. BIBLIOGRAFÍA.....	35
16. ANEXOS.....	36

RESUMEN

CAUSAS DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE ATENDIDOS EN LA CLÍNICA DE INMUNODEFICIENCIAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

ANTECEDENTES: La Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV) es la inmunodeficiencia primaria más común entre los adultos, las infecciones son la complicación más frecuente hasta en el 87% de los pacientes, principalmente respiratorias (del 57 al 81%) y gastrointestinales (del 57 al 77%), la terapia con inmunoglobulina humana intravenosa se introdujo en 1971 por lo que la mortalidad por infecciones disminuyó del 29 al 19.6%, en las series más recientes se observó que 68% de los sujetos que desarrollaron complicaciones no infecciosas tuvieron un descenso marcado de la supervivencia comparado con el 32% de los sujetos con complicaciones infecciosas.

OBJETIVOS: Describir las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable que son atendidos en la clínica de inmunodeficiencias humorales primarias del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

METODOLOGÍA: Se trata de un estudio observacional, ambilectivo y longitudinal, se realizará en pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de ICV que tengan seguimiento. Se registrará en base a historia clínica el género, la edad de diagnóstico, la presencia de complicaciones infecciosas y no infecciosas, así como edad, causas directas y contribuyentes de muerte.

RESULTADOS: Se realizó una cohorte prospectiva durante 12 meses de seguimiento, el total de la muestra fue de 30 pacientes con diagnóstico confirmado de IDCV, edad media al momento del diagnóstico de 19.5 años, tiempo promedio de evolución de 14 años, las bronquiectasias y la patología pulmonar estuvieron presentes en el 66.6%

(n=20) seguido de infecciones (n=19, 63.3%), enfermedades autoinmunes (n=18, 60%), enfermedades gastrointestinales (n=14, 46.6%) y cáncer (n=9, 30%) sin diferencias significativas entre los grupos de comorbilidades respecto a sus características basales, se reportó solo un caso de muerte en una mujer de 34 años a consecuencia de choque séptico por neumonía.

CONCLUSIONES: Los pacientes con inmunodeficiencia común variable presentan comorbilidades crónicas múltiples principalmente de carácter respiratorio e infeccioso, motivo por lo en que en esta población de pacientes se realiza una valoración integral multidisciplinaria para su apropiado y oportuno manejo, lo anterior en conjunto con el tratamiento de sustitución con inmunoglobulina humana ha repercutido en la disminución de la mortalidad en estos pacientes. Los datos obtenidos son congruentes en comparación con otras cohortes en pacientes con IDCV.

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera No. de cuenta Correo electrónico	Ramírez Jiménez Juan Miguel Teléfono: 561- 111-48-15 Residente de Medicina Interna de Centro Médico Nacional Siglo XXI Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo Matricula 98389567 juanmig47@hotmail.com
DATOS DE LOS ASESORES	
Apellido paterno Apellido materno Nombre	Dra. Maura Estela Noyola García Médico Internista, Médico adscrito al servicio de Medicina Interna Centro Médico Nacional Siglo XXI Correo Electrónico: mnoyola.g@gmail.com. Tel 5549441132
DATOS DE LA TESIS	
Título No. de páginas Año Número de registro	CAUSAS DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE ATENDIDOS EN LA CLINICA DE INMUNODEFICIENCIAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI 42 páginas 2020 R-2020-3601-014

MARCO TEÓRICO

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es una inmunodeficiencia primaria que puede presentarse con múltiples fenotipos clínicos y se caracteriza por una deficiencia en la producción de anticuerpos.

La incidencia de la IDCV se ha calculado en alrededor de 1:25,000 a 1:75,000 nacidos vivos en las diferentes series publicadas.

Se han descrito dos picos de inicio de la enfermedad, de 1 a 5 años y de los 20 a los 30 años de edad. La mayoría de los pacientes con IDCV son caucásicos (50-70%), un menor porcentaje mestizos (20%) y raramente de origen afroamericano (2%). La mayoría de las cohortes reportan una supervivencia global a cinco años del 60%. El retraso en el diagnóstico va de dos hasta seis años.

En un estudio realizado por Cambray-Gutiérrez JC *et al.* en 35 pacientes mexicanos con diagnóstico de inmunodeficiencia humoral primaria, 88.5% tenían diagnóstico de IDCV de los cuales el 54.83% eran de género masculino, el promedio de edad fue de 37.3 años, la edad de inicio de los síntomas a los 22.7 años y el tiempo de retraso en el diagnóstico fue de 7.2 años.

Debido a la naturaleza polimórfica de esta enfermedad, ha sido difícil catalogarla en un patrón de transmisión hereditario específico, ya que la mayoría de los casos son esporádicos y solo en 10 a 15% de los casos se identifica un patrón de herencia definido y es más frecuente el autosómico dominante.

El defecto responsable de la IDCV está localizado en la fase terminal de la maduración del linfocito B, y afecta la producción de anticuerpos producidos por las células plasmáticas o el cambio de isotipo de IgM a IgG. La alteración es generalmente intrínseca a la población de células B aunque en algunos casos la función regulatoria de las células T puede estar afectada. A la fecha, se han encontrado mutaciones de 5 genes

en pacientes con IDCV como son: TACI (Transmembrana activator and CAML interactor) o TNFRSF13B (tumor necrosis factor receptor super- family, member 13B), ICOS (Inducible T-cell cos timulator) BAFF-R (B cell activating factor receptor) o TNFRSF13C (Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 13C), BAFF (B cell activating factor) (tumor necrosis factor receptor superfamily member 13C), CD19, y recientemente en MSH5.

Las manifestaciones clínicas varían en función del fenotipo clínico de la enfermedad.

INFECCIONES: Son recurrentes, se presentan hasta en el 86% de los pacientes, las más frecuentes son respiratorias (57 a 81%) y gastrointestinales (57 a 77%), asociándose ambas en muchos casos.

Las infecciones respiratorias comúnmente reportadas son otitis media (63%), neumonía (85%) y sinusitis (66%). Los agentes patógenos aislados son principalmente bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* (30%) y *Hemophilus influenzae*. Se ha descrito además una susceptibilidad a infecciones por *Mycoplasma*.

En diferentes estudios clínicos internacionales se ha reportado una mayor susceptibilidad a cursar con infecciones en otros órganos. Los porcentajes descritos son variables, infecciones cutáneas (26%), conjuntivitis (19%), meningitis (9 - 25%), pielonefritis. (12%), mastoiditis (10%), osteomielitis (2%), artritis séptica (3%) y celulitis periorbital (3%).

En el caso de que los pacientes no sean diagnosticados y tratados de manera oportuna y adecuada, las infecciones pulmonares de repetición conducen a la aparición de bronquiectasias (31-34%) y bronquitis crónica (31%), que son factores predisponentes a infecciones graves por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Las infecciones del tubo digestivo ocupan el segundo lugar tras las infecciones pulmonares. Los agentes infecciosos más frecuentes son *Campylobacter jejuni*, *Rotavirus* y *Giardia lamblia*, siendo este último más frecuente en casos de diarrea (50%).

Las infecciones virales no son frecuentes, pero se han reportado algunas infecciones por virus del herpes zoster, citomegalovirus y hepatitis C. En los pacientes con IDCV, la infección por herpes virus tipo 8 se ha asociado a la presencia de síndromes linfoproliferativos.

Se han reportado también infecciones por agentes oportunistas como Citomegalovirus, *Pneumocystis jiroveci*, Micobacterias atípicas y Criptococo.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES: La asociación de la IDCV con enfermedades autoinmunes se ha reportado en 15 a 31% de los pacientes, las mujeres son más afectadas que los hombres. Las manifestaciones más frecuentes son la trombocitopenia inmune y la anemia hemolítica autoinmune (5-16%). Algunos pacientes debutan con estos síndromes como primera manifestación de IDCV. Otras alteraciones autoinmunes informadas con menor frecuencia son la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, hiper e hipoparatiroidismo, anemia perniciosa, anemia aplásica, alopecia areata, psoriasis, hepatitis autoinmune, vitíligo, cirrosis biliar primaria, enfermedad celiaca, diabetes mellitus insulino dependiente y presencia de anticuerpos anti-IgA circulantes.

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES: Las manifestaciones gastrointestinales están presentes en 50% de los casos con IDVC. Las más frecuentes son diarrea crónica y malabsorción intestinal. Otros síndromes descritos han sido enfermedad inflamatoria intestinal, esprúe celiaco, linfangiectasia intestinal, enfermedad de Hirschsprung, hepatitis crónica, hepatitis aguda, quiste hepático y obstrucción de vías biliares. La biopsia intestinal de los pacientes con IDCV muestra atrofia de vellosidades junto con infiltración linfocitaria de la lámina propia (hiperplasia nodular linfoide).

ALERGIAS: La IDCV se ha asociado a rinitis alérgica, asma, urticaria, eccema, alergia a medicamentos y anafilaxia.

NEOPLASIAS: Los pacientes con IDCV tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas y sólidas (mama, próstata, ovario, piel y colon). Las más frecuentes son el linfoma de Hodgkin y cáncer de estómago con 30 a 50 veces mayor riesgo en comparación con la población general. La linfoproliferación maligna en pacientes con inmunodeficiencias primarias puede estar relacionada a la infección por virus Epstein Barr, defectos en la regulación inmune o inestabilidad genética.

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO: Los pacientes con IDCV presentan un síndrome linfoproliferativo, que se manifiesta con granulomas multisistémicos y son una causa de incremento de la morbimortalidad. El pulmón es el órgano que se afecta con mayor frecuencia y severidad clínica. El hígado, ganglios linfáticos, riñón, medula ósea, cerebro, piel, bazo y tracto gastrointestinal pueden también estar involucrados y tener infiltrados por células inflamatorias. Clínicamente, los pacientes pueden presentar hepatoesplenomegalia y adenomegalias. También han sido descritos como cuadros parecidos a sarcoidosis, especialmente cuando se localizan en pulmón. La presencia de granulomas se observa en 10 a 22% de los pacientes y la edad de presentación es entre los 18 y 34 años. Aunque los granulomas son más frecuentes en los adultos, un tercio de los pacientes pediátricos pueden presentarlos e incluso pueden ser el primer dato clínico de IDCV. Esta complicación se asocia con un retraso en el diagnóstico de la inmunodeficiencia y una disminución en la supervivencia. La prevalencia de autoinmunidad, particularmente anemia hemolítica autoinmune, es mayor (> 50%) en pacientes con IDCV y granulomas.

CRECIMIENTO Y DESARROLLO: Se reporta un retraso importante en el crecimiento y desarrollo en aproximadamente 16 a 28% de los pacientes, con mayor frecuencia en pacientes con síntomas atópicos o con intolerancia a alimentos. También se afecta el crecimiento en pacientes que han presentado diarrea crónica secundaria a infecciones gastrointestinales.

RESPUESTAS A VACUNAS: Los pacientes con IDCV presentan una pobre respuesta a vacunas de antígenos polisacáridos y proteicos. Los pacientes tienen mayor predisposición a infecciones a nivel pulmonar por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*.

En el estudio de Cambray-Gutiérrez JC *et al.* Las bronquiectasias, evaluadas mediante tomografías de tórax de alta resolución, se presentaron en 62% de los pacientes con IDCV. Se reportaron 4 casos de neoplasia en pacientes portadores de IDCV (11.4%): linfoma no Hodgkin intestinal, leucemia mieloide crónica, cáncer de cabeza de páncreas y cáncer papilar de tiroides.

Se presentaron 8 casos (26%) de enfermedades autoinmunes en los pacientes portadores de IDCV, 6 de autoinmunidad hematológica (5 con PTI y uno con síndrome de Evans). Además, 3 pacientes tenían enfermedad celíaca (8.5%) y dos más de una enfermedad autoinmune de forma concomitante.

Las complicaciones gastrointestinales se presentaron en 17 pacientes (48.5%), la más común de ellas fue el trastorno funcional digestivo en 4 (11.4%).

Históricamente, el diagnóstico de la enfermedad se ha basado predominantemente en la deficiencia de anticuerpos, pero las definiciones más recientes han asociado las características clínicas más comunes. La definición más citada de IDCV es la presentada por la Sociedad Europea para la Inmunodeficiencia (ESID por sus siglas en inglés) y el Grupo Panamericano para la Inmunodeficiencia en 1999 en la que se propusieron los siguientes criterios: edad mayor de 2 años, Inmunoglobulina G (IgG) e Inmunoglobulina A (IgA) menor de dos desviaciones estándar para la media de edad, ausencia de isohemaglutinina o ausencia de respuesta a vacunas, ausencia de otras causas identificables de hipogammaglobulinemia.

Recientemente ha habido preocupación de que la aplicación de estos criterios en el ámbito clínico resulte en la innecesaria aplicación de inmunoglobulina humana a

pacientes que no se beneficien de esta terapia pero que aún cumplen criterios de la ESID, como resultado se han propuesto los siguientes criterios clínicos:

Paciente masculino o femenino que tiene una marcada disminución de la IgG (al menos dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad) y de al menos uno de los isotipos IgM o IgA. Cumple todos los siguientes criterios:

1. El inicio de los síntomas de la inmunodeficiencia se da después de los dos años de edad
2. Ausencia de isohemaglutininas o pobre respuesta a vacunas
3. Definir otras causas de hipogammaglobulinemias

Inducida por fármacos

- Agentes antipalúdicos, captopril, carbamacepina, glucocorticoides, fenclofenaco, sales de oro, penicilamina, fenitoína, sulfasalazina

Enfermedades genéticas

- Ataxia telangiectasia
- Defectos en la combinación del cambio de isotipo (CD40L, CD40, AID, UNG)
- Inmunodeficiencias combinadas severas autosómicas recesivas o ligadas al cromosoma X
- Agammaglobulinemia (ligada al cromosoma X y formas autosómicas recesivas) ÿ Síndrome linfoproliferativo autoinmune (XLP)
- Algunos desórdenes metabólicos
- Anomalías cromosomales (síndrome de cromosoma 18q, monosomía 22, trisomía 8 o 21)

Enfermedades infecciosas

- Infección congénita con HIV, rubéola, CMV o Toxoplasma gondii
- Virus de Epstein-Barr

Malignidad

- Leucemia linfocítica crónica

- Inmunodeficiencia con timoma
- Linfoma no-Hodgkin

Trastornos sistémicos

- Inmunodeficiencia causada por hipercatabolismo de inmunoglobulina

Inmunodeficiencia causada por excesiva pérdida de inmunoglobulinas (nefrosis, quemaduras severas, linfangiectasias, diarrea severa)

Actualmente existe la tendencia de clasificar a la enfermedad en base a las células B. Se ha registrado ligera reducción en el número de células B periféricas en 40 a 50 % de los pacientes y solo en pocos individuos está elevado, lo cual se asocia a infiltración de órganos linfoides y autoinmunidad. Bryant propuso una primera clasificación de los pacientes con IDCIV; en ella se describe la capacidad de la célula B de secretar IgM, IgG e IgA bajo estimulación in vitro con *Staphylococcus aureus* Cowan I, adicionando IL12 o anti IgM más IL2. Se establecen tres grupos:

- Grupo A, pacientes con falla en la producción de cualquier isotipo de inmunoglobulinas in vitro.
- Grupo B, pacientes con producción normal solamente de IgM.
- Grupo C, pacientes con producción de cualquier tipo de isotipo de inmunoglobulinas in vitro similar a la de individuos sanos, pero con niveles bajos de inmunoglobulinas in vivo.

Utilizando como marcadores de memoria a CD27, CD21 y CD19, Warnatz y cols. establecieron en 2002 la siguiente clasificación:

Grupo I: incluye pacientes con < 0.4 % células B CD27+ IgD- (células B de memoria con cambio de isotipo) de los linfocitos totales.

. Tipo Ia: > 20 % de las células B CD19+, CD21 bajo. (Se asocia con esplenomegalia y procesos autoinmunes).

. Tipo Ib: < 20 % de las células B CD19+, CD21 bajo.

Grupo II: Incluye pacientes con > 0.4 % de células B CD27+ IgD- (células B de memoria con cambio de isotipo) de los linfocitos totales.

Grupo III: incluye pacientes con < 1 % de células B

En esta clasificación, los pacientes tipo la poseen porcentajes muy bajos de Células B de memoria con cambio de isotipo. El 100 % de los pacientes tipo 1a presenta esplenomegalia y 60 %, citopenia autoinmune, mientras que solo en 7.7 % de los pacientes tipo 1b se asocian otros fenómenos autoinmunes como vitíligo y anemia perniciosa. En esta clasificación se concluyó que los pacientes con IDCV del grupo I pueden tener reacciones irregulares en el centro germinal. Los pacientes con IDCV del grupo II pueden cursar con incremento en la proliferación o decremento en la apoptosis. Si los pacientes tienen un número normal de células B de memoria pueden tener una reacción normal del centro germinal, pero falla en la producción de anticuerpos in vivo; la hipogammaglobulinemia puede deberse a anomalías en la diferenciación hacia las células plasmáticas.

La clasificación propuesta por el grupo de París se basa en la cuantificación de la proporción de subpoblaciones de células N de memoria, definidas con base en la expresión de IgD y CD27 y divide a los pacientes en tres grupos:

-Grupo BM0: pacientes con menos 11 % de células B de memoria (CD27+), tanto células B con cambio y sin cambio de isotipo (se asocia a pacientes con manifestaciones linfoproliferativas, esplenomegalias, enfermedad granulomatosa y autoinmunidad).

-Grupo BM1: pacientes con < 8 % de células B de memoria (con cambio de isotipo (CD27+ IgD+); con porcentaje normal o incrementado de las células B de memoria sin cambio de isotipo (CD27+; IgD+) (se asocia a pacientes con manifestaciones linfoproliferativas, enfermedad granulomatosa y autoinmunidad).

-Grupo BM2: pacientes con células B de memoria de ambos tipos (células B de memoria con cambio de isotipo, CD27+IgD- y células B de memoria sin cambio de isotipo células B CD27+IgD+) en una proporción igual a la de la población general

Se observó una mayor proporción de manifestaciones linfoproliferativas y granulomatosas en los pacientes con IDCV del grupo BM0 y de esplenomegalia en los pacientes de los grupos BM0 y BM1.

La clasificación más reciente es la de Euroclass Trial, ensayo europeo iniciado para desarrollar un consenso fundamentado en el fenotipo de las células B y en el curso clínico como se muestra:

A. Tipo B-: < 1 % de células B circulantes

B. Tipo B+: > 1 % de células B circulantes

1. CD21 bajo: > 10 % de células B CD21 bajo

.1a. smB+: > 2 % de CD27+IgDIgM- (células B con cambio de isotipo)

.1b. smB-: < 2 % de CD27+IgDIgM- (células B con cambio de isotipo) (se asocia con alta incidencia de esplenomegalia y enfermedad granulomatosa).

.1bi: TrHi: > 9% de CD38 alto, IgM alto (células B transicionales) (asociado con linfadenopatías)

.1bii: TrNor: < 9 % de CD38 alto, IgM alto (células B transicionales).

2. CD21 bajo: < 10 % de células B CD21 Bajo

.2a. smB+: > 2 % de CD27+IgDIgM- (células B con cambio de isotipo) (menor incidencia de enfermedad granulomatosa que otras subclases).

.2b. smB-: < 2 % de CD27+IgDIgM- (células B con cambio de isotipo) (se asocia con alta incidencia de esplenomegalia y enfermedad granulomatosa).

.2bi: TrHi: > 9 % de CD38 alto, IgM alto (células B transicionales) (asociado con linfadenopatías) Y 2bii: TrNor: < 9 % de CD38 alto, IgM alto

La evaluación clínica de 303 pacientes con IDCV demostró que la reducción severa de las células B de memoria se relacionó con riesgo alto de esplenomegalia y enfermedad granulomatosa.

El tratamiento electivo de sustitución es la administración de Inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV), 400 a 800 mg/kg/dosis cada 21 días. Existen diferentes técnicas de administración que pueden requerir hospitalización por varios días o de corta estancia para llevar a cabo la infusión intravenosa por 5 o 6 horas o por vía subcutánea, se ha demostrado que este es el tratamiento de elección en la prevención de complicaciones infecciosas, las complicaciones no infecciosas deben ser abordadas y tratadas con un equipo multidisciplinario.

El diagnóstico de IDCV conlleva un incremento significativo de la mortalidad, el cual fue inicialmente atribuido a complicaciones no infecciosas de acuerdo a datos obtenidos de un gran análisis retrospectivo proveniente de un registro europeo. Aunque los estudios sugieren que la mortalidad por complicaciones infecciosas ha disminuido, el riesgo de muerte por complicaciones infecciosas es aun significativo. En un estudio tipo cohorte realizado por Reznick *et al.* en el año 2012 de 473 pacientes diagnosticados con IDCV se reportó una mortalidad general del 19.6% tras 4 décadas de seguimiento en comparación con los estudios previos a 1971 antes de que se introdujera la terapia de reemplazo con Inmunoglobulina humana y en los que la mortalidad general era del 29%; sin embargo una de las observaciones más significativas fue que 68% de los sujetos que desarrollaron complicaciones no infecciosas tuvieron un descenso marcado de la supervivencia comparado con el 32% de los sujetos con complicaciones infecciosas (HR=10.96; P<0.0001), 89 de los 93 pacientes que murieron habían tenido 1 o más complicaciones no infecciosas y solamente 4 de ellos habían tenido complicaciones infecciosas únicamente. Se encontró además que la enfermedad pulmonar crónica, el linfoma, las enfermedades hepáticas y la hepatitis, la enfermedad inflamatoria intestinal con o sin malabsorción documentada se asociaron con menor supervivencia. La enfermedad pulmonar se encontró en 28.5% de la cohorte y fue la principal causa de muerte y la segunda fue el linfoma, el cual se reportó en 8.2% de la cohorte. El estudio de Cambray-Gutiérrez JC *et al.* Reportó una mortalidad del 11.4%, (4 pacientes) del

grupo con IDCV: una portadora de Trombocitopenia inmune murió debido a hemorragia cerebral secundaria a traumatismo craneoencefálico; un paciente con antecedente de síndrome de Evans por hemorragia masiva del tubo digestivo bajo como complicación de linfoma no Hodgkin; otro paciente por sepsis grave secundaria a desnutrición; y otro por suicidio secundario a trastorno depresivo mayor.

JUSTIFICACIÓN

La clínica de inmunodeficiencias humorales primarias del Hospital de Especialidades del Centro Médico del Siglo XXI cuenta con un equipo de especialistas en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con IDCV a los que se les administra tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina humana para prevención de complicaciones infecciosas además de la detección y tratamiento multidisciplinario de complicaciones no infecciosas, las cuales son en la actualidad la principal causa de muerte en los pacientes con esta enfermedad de acuerdo a las series reportadas en estos pacientes. El conocer las principales causas de mortalidad en pacientes con IDCV en este centro médico permitirá implementar protocolos de estudio enfocados en el diagnóstico oportuno, seguimiento y tratamiento de las principales complicaciones que incrementan la mortalidad de pacientes con esta enfermedad

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional del Siglo XXI se administra tratamiento con Inmunoglobulina humana a pacientes con diagnóstico de IDCV, se proporciona tratamiento de comorbilidades y complicaciones infecciosas por equipo multidisciplinario, sin embargo, las complicaciones no infecciosas son en la actualidad la principal causa de muerte en estos pacientes además de ser numerosas y con gran variación en su presentación clínica por lo que surge nuestra pregunta de investigación:

¿Cuáles son las causas de morbilidad y mortalidad en pacientes adultos con Inmunodeficiencia Común Variable atendidos en la clínica de inmunodeficiencias humorales primarias del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

OBJETIVO GENERAL

Describir las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable que son atendidos en la clínica de inmunodeficiencias humorales primarias del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Documentar la cifra general de mortalidad de pacientes con IDCV.
- 2.- Documentar cuales son las complicaciones infecciosas y no infecciosas en pacientes con IDCV que sean causa directa de mortalidad.
- 3.- Documentar en orden de frecuencia las enfermedades que incrementen la morbimortalidad de pacientes con IDCV.

HIPÓTESIS

Las infecciones son la principal causa de muerte en los pacientes con IDCV atendidos en la clínica de inmunodeficiencias humorales primarias del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

UNIVERSO DE TRABAJO: Pacientes con diagnóstico de IDCV de la Clínica Primarias Humorales del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MUESTRA: Pacientes de cualquier género, mayores de 18 años de edad con diagnóstico de IDCIV que tengan seguimiento en la Clínica de Inmunodeficiencias Humorales Primarias del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: Se realizará un muestreo no probabilístico de casos prevalentes, tomando todos aquellos sujetos con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable que fueron atendidos en la Clínica de Inmunodeficiencias Humorales Primarias del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI hasta diciembre de 2019.

LUGAR DE TRABAJO: Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Cohorte Histórica

- Por el control de la maniobra: observacional
- Por el tipo de obtención de la información: ambilectivo
- Por el número de mediciones a lo largo del estudio: longitudinal
- Por el establecimiento de la relación entre variables: causalidad

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico establecido de Inmunodeficiencia común variable de acuerdo a criterios sugeridos de la Sociedad Europea para las Inmunodeficiencias (ESID) y que se encuentran en seguimiento por la clínica de Inmunodeficiencias Humorales Primarias del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- Cualquier género
- Mayores de 18 años.
- Que hayan firmado el consentimiento informado.
- Pacientes cuya causa de muerte fue considerada complicación directa de IDCV.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que perdieron el seguimiento definido como ausencia de valoración en consulta externa del servicio de inmunología y alergias y/o medicina interna por más de 12 meses.
- Pacientes cuya causa de muerte no fue considerada complicación directa de IDCV.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con expediente incompleto.
- Pacientes que retiren su consentimiento informado para el estudio.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables independientes

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Cuantitativa continua	De intervalo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Se refiere al número de años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Numérico/Años
Género	Cualitativa nominal	Dicotómica	Grupo al que pertenece cada individuo de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en	Se refiere al género asignado desde el nacimiento y consignado en el expediente clínico	Masculino/ Femenino

			lugar de exclusivamente biológico.		
Edad al diagnóstico de IDCV	Cuantitativa continua	De intervalo	Edad en la que se realizó el diagnóstico de Inmunodeficiencia común variable	Se refiere al número de años cumplidos en que se realizó el diagnóstico de IDCV	Numérico/Años
Tiempo de evolución IDCV	Cuantitativa continua	De intervalo	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de Inmunodeficiencia común variable	Se refiere al número de años cumplidos desde el diagnóstico de IDCV hasta el momento del estudio	Numérico/Años

Variables dependientes

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
Muerte	Cualitativa nominal	Dicotómica	Efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo; y con ello el fin de la vida.	Pacientes incluidos en el estudio cuya muerte y sus respectivas causas han sido documentadas en expediente clínico considerada complicación de IDCV.	Si/No
Neoplasias	Cualitativa Nominal	Politémica	Proliferación anormal de masa de tejido celular.	Pacientes incluidos en el estudio con neoplasias documentadas por estudios imagenológicos y/o histopatológicos	Nombre
Linfoma de Hodgkin	Cualitativa nominal	Dicotómica	Neoplasia de tejido linfático en la cual las células malignas de Reed Stermberg forman una población heterogénea junto a células normales	Pacientes incluidos en el estudio con Linfoma de Hodgkin documentada por estudios imagenológicos y/o histopatológicos	Si/No

Tumor maligno sólido	Cualitativa nominal	Politómica	Masa anormal de tejido que no tiene componente quístico o líquido y es de naturaleza cancerosa	Pacientes incluidos en el estudio con tumores maligno sólidos documentados por estudios imagenológicos y/o histopatológicos	Nombre
Enfermedad Autoinmune	Cualitativa nominal	Politómica	Condición patológica caracterizada por una respuesta inmune adaptativa dirigida contra antígenos normalmente presentes en el cuerpo del huésped	Pacientes incluidos en el estudio con enfermedades autoinmunes documentados por estudios clínicos y/o inmunológicos	Nombre
Trombocitopenia Inmune	Cualitativa nominal	Dicotómica	Enfermedad autoinmune caracterizada por conteo de plaquetas menor de 100,000 por milímetro cúbico en ausencia de otras causas	Pacientes incluidos en el estudio con Trombocitopenia inmune documentada por estudios clínicos y/o inmunológicos	Si/No
Anemia Hemolítica Autoinmune	Cualitativa nominal	Dicotómica	Enfermedad autoinmune caracterizada por destrucción acelerada de eritrocitos debida a la unión de anticuerpos a antígenos de la superficie eritrocitaria	Pacientes incluidos en el estudio con Anemia hemolítica autoinmune documentada por estudios clínicos y/o inmunológicos	Si/No
Enteropatía malabsortiva	Cualitativa nominal	Dicotómica	Grupo de enfermedades caracterizadas por alteración del paso de nutrientes a través de la membrana del enterocito	Pacientes incluidos en el estudio con Enteropatía malabsortiva documentada por estudios imagenológicos y/o histopatológicos	Si/No

Bronquiectasias	Cualitativa nominal	Dicotómica	Dilatación y engrosamiento anormales de las paredes bronquiales que se acompaña de presencia de tos productiva de esputo grueso y viscoso en forma crónica	Pacientes incluidos en el estudio con Bronquiectasias documentadas por estudios clínicos y/o imagenológicos	Si/No
Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune	Cualitativa nominal	Dicotómica	Conjunto de signos y síntomas derivados de la disregulación de la apoptosis de los linfocitos y se manifiestan con linfadenopatias, hepatomegalia, esplenomegalia e incrementa el riesgo de enfermedades autoinmunes y linfoma	Pacientes incluidos en el estudio con Síndrome linfoproliferativo documentado por estudios imagenológicos y/o histopatológicos	Si/No
Granuloma	Cualitativa nominal	Dictómica	Masa derivada de un proceso inflamatorio crónico constituido esencialmente por macrófagos	Pacientes incluidos en el estudio con Granulomas documentados por estudios imagenológicos y/o histopatológicos	Si/No

METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS:

RECOLECCIÓN DE DATOS Y PROCEDIMIENTO:

- Previa aprobación del presente protocolo de estudio por la Comisión Local de Ética e Investigación en salud se solicitará consentimiento informado a los pacientes de la clínica de Inmunodeficiencias humorales primarias con diagnóstico de IDCV para revisión de expedientes.

- Se revisarán expedientes con el fin de documentar tiempo de diagnóstico, tratamiento, evolución, comorbilidades y complicaciones infecciosas y no infecciosas de IDVC.
- Según corresponda el caso se documentará edad, fecha, causas directas y contribuyentes de muerte.
- La confirmación de neoplasias malignas, linfoma y enfermedades granulomatosas se basarán en reportes de histopatología.
- El diagnóstico de enfermedad pulmonar crónica se basará en evidencia radiológica o histopatológica de alteración de la estructura pulmonar, en alteración en las pruebas de función respiratoria o ambas cosas. Las alteraciones estructurales incluirán infiltrados pulmonares, nódulos, cambios fibroquísticos, infiltrados granulomatosos o linfocíticos (confirmados por biopsia), bronquiectasias o combinación de cualquiera de estos. La alteración de la función pulmonar se definirá por la reducción de capacidad vital, enfermedad restrictiva u obstructiva en espirometría, reducción de la capacidad de difusión de monóxido de carbono, reducción de la saturación de oxígeno con o sin necesidad de tratamiento con oxígeno suplementario o combinación de cualquiera de estos.
- Las enfermedades gastrointestinales infecciosas y no infecciosas serán documentadas de acuerdo a historia clínica, estudios de heces, sangre, endoscopia, toma de biopsias, microbiológicos, PCR o cualquier combinación de estos. Las enteropatías malabsortivas se definirán por la pérdida de peso crónica y sustancial asociadas a deficiencias nutricionales o vitamínicas documentadas o por la combinación de cualquiera de estos.
- Las enfermedades hepáticas serán documentadas por pruebas de función hepática cuantificadas por encima del límite superior normal, estudios ecográficos, tomográficos, estudios de PCR y biopsia hepática.

- Los datos obtenidos serán colocados en una base de datos SPSS para su análisis

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

- Las complicaciones y comorbilidades derivadas de la IDCV serán presentadas inicialmente como porcentajes al igual que las causas de muerte.
- Las tasas de complicaciones y comorbilidades en mujeres contra varones se valorarán usando prueba exacta de Fisher con significancia estadística definida como $P > 0.05$
- Se usará un modelo proporcional de Cox para analizar los factores asociados a incremento en riesgo de mortalidad. Para este análisis, las variables a utilizar serán el tiempo transcurrido entre la edad de diagnóstico de IDCV y la edad de muerte.

IMPLICACIONES ÉTICAS:

Ya que se trata de un estudio de carácter observacional longitudinal, no se realizará ninguna maniobra experimental, por lo que el riesgo es menor según el Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS) en materia de investigación con humanos, la información obtenida en este estudio será confidencial.

RECURSOS FINANCIEROS Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS:

El diagnóstico de IDCV ha sido establecido por los especialistas en Inmunoalergología de la clínica de Inmunodeficiencias humorales primarias encabezados por la Dra. Patricia Maria O´Farril Romanillos, especialista en Inmunoalergología.

Las complicaciones infecciosas y no infecciosas de la IDCV han sido documentadas y tratadas en forma multidisciplinaria por médicos especialistas del Hospital de Especialidades del CMN SXXI.

La Dra. Maura Estela Noyola García posee maestría en ciencias médicas y proporcionará la tutoría necesaria en la realización de la tesis, metodología del estudio y análisis estadístico.

El médico residente Juan Miguel Ramírez Jiménez aplicará la metodología necesaria para la realización del estudio.

RECURSOS MATERIALES

Al ser un estudio a efectuar en el Hospital de especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Se utilizarán los expedientes clínico físico y digitales propiedad de dicha institución. El registro y el análisis de los resultados se realizarán en equipo de cómputo propiedad de los autores.

RECURSOS FINANCIEROS:

Se utilizarán los recursos económicos con los que cuenta la UME Hospital de especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” CMN Siglo XXI, sin financiamiento externo alguno.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

El comité institucional independiente, integrado por profesionales médicos/científicos y miembros no médicos/no científicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos involucrados en el estudio propiciarán la garantía pública de esa protección, a través de la revisión y aprobación favorable del protocolo de estudio, la evaluación de la capacidad del investigador(es) y lo adecuado de las instalaciones, métodos y materiales que se usaran al obtener los datos a evaluar y documentar el consentimiento informado de los sujetos en estudios.

RESULTADOS:

Se realizó una cohorte prospectiva durante 12 meses de seguimiento en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV), en la población mexicana atendidos en la clínica de inmunodeficiencias humorales primarias del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, CDMX. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 24 para el análisis de los datos.

El objetivo del estudio fue describir las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes. El total de la muestra estudiada fue 30 pacientes con diagnóstico de IDCV, dentro de las características basales analizadas fueron las siguientes: la mediana de edad al inicio del estudio fue de 38.5 IQR 23 años, la edad del diagnóstico fue 19.5 IQR 13 años, la frecuencia de mujeres fue de 18 (60%) y hombres 12 (40%), finalmente, la mediana del tiempo de evolución fue 14 IQR 15 años (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales de la población de adultos con Inmunodeficiencia Común Variable N= 30		
Variable	n	
Edad inicio del estudio (años) ^a	38.5 IQR 23	(26-48.5)
Edad de diagnóstico (años) ^a	19.5 IQR 13	(17-29.75)
Sexo ^b		
Hombre	12	40%
Mujer	18	60%
Tiempo de evolución (años) ^a	14 IQR 15	(8.75-23.25)

^a Valores presentados en mediana, rango intercuartílico, percentiles (25-75)

^b Valores presentados en frecuencia, porcentaje.

Los pacientes desarrollaron con mayor frecuencia enfermedades pulmonares del tipo de la bronquiectasias/fibrosis (n=20, 66.6%), seguido de infecciones (n=19, 63.3%), enfermedades autoinmunes (n=18, 60%), enfermedades gastrointestinales (n=14, 46.6%) y cáncer (n=9, 30%). Las diferencias entre los grupos de comorbilidades respecto a las características basales no fueron significativas (Tabla 1.5).

Variable	Cáncer N=9	Enfermedades autoinmunes N=18	Enfermedades gastrointestinales N= 14	Enfermedades pulmonares N= 20	Enfermedades infecciosas N= 19
Edad inicio del estudio (años)	41.11 ± 15.02 (IC 95% 29.57-52.66) § p 0.86	32.5 IQR 28 (25.75-53.25) ♦ p >0.05	43.57 ± 17.27 (33.59-53.55) § p 0.31	41.95 ± 14.17 (35.31-48.59) § p 0.44	31 IQR 24 (24- 48) ♦ p > 0.05
Edad de diagnóstico (años)	26.33 ± 10.68 (IC 95% 18.12-34.55) § p 0.52	18.5 IQR 13 (16.75-29.75) ♦ p > 0.05	20.5 IQR 10 (18-28) ♦ p > 0.05	24.75 ± 9.43 (20.34- 29.16) § p 0.72	18 IQR 16 (16- 32) ♦ p > 0.05
Sexo ^b	♂ p 0.24	♀ p 1.0	♂ p 0.29	♀ p 0.69	♀ p 1
Hombre	2 (22.2%)	7 (38.9%)	7 (50%)	9 (45%)	8 (42.1%)
Mujer	7 (77.8%)	11 (61.1%)	7 (50%)	11 (55%)	11 (57.9%)
Tiempo de evolución (años) ^c	13 IQR 11 (7.5-18.5) ♦ p >0.05	12.5 IQR 9 (8.75-17.75) ♦ p >0.05	17.14 ± 9.45 (IC 95% 11.68-22.60) § p 0.62	17.20 ± 9.66 (12.68- 21.72) § p 0.42	12 IQR 14 (8-22) ♦ p > 0.05

§ Valores presentados en media, desviación estándar, IC 95% y cálculo del valor p por prueba t student

♦ Valores presentados en mediana, rango intercuartílico, percentiles (25-75) y valor de p por prueba de U Mann Whitney.

♀ Valores presentados en frecuencia, porcentaje y cálculo del valor p por prueba exacta de Fisher.

♂ Valores presentados en frecuencia, porcentaje y cálculo del valor p por chi cuadrada de Pearson.

La relevancia clínica indica que existe mayor frecuencia de la enfermedad asociada a mayores comorbilidades en el sexo femenino (Figura 1) y la presentación de las comorbilidades ocurre antes de los 30 años.

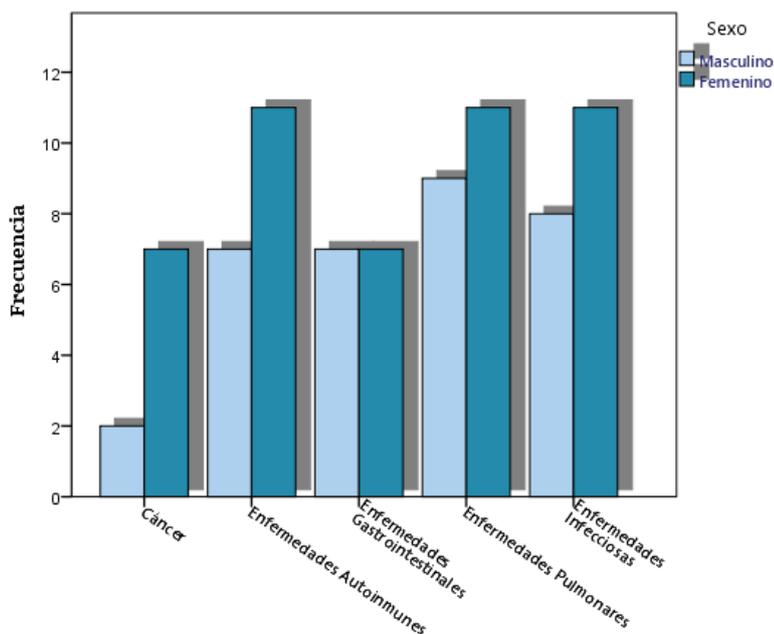
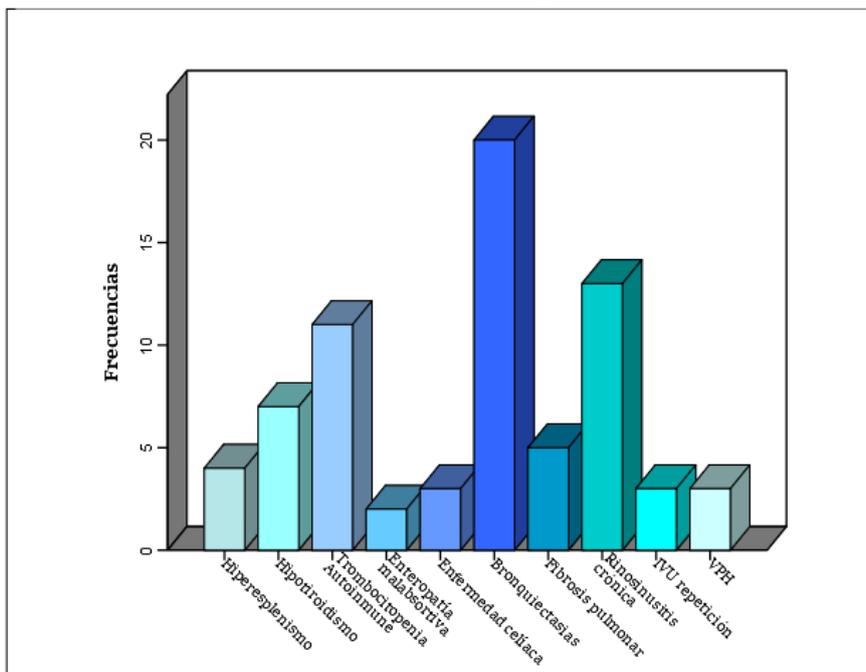


Figura 1. Comorbilidades asociadas a IDCV por sexo, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Las bronquiectasias fue el grupo de mayor incidencia (n=20, 66.6%), seguido de las infecciones por rinosinusitis crónica (n=13, 43.3%), trombocitopenia (n=11, 36.6%) e hipotiroidismo (n=7, 23.3%) (Figura 2).

Figura 2. Comorbilidades más frecuentes en IDCV del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI



La frecuencia de granulomas fue del 10%, 2 casos localizados en pulmón y un caso en pulmón y páncreas (Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencias de las comorbilidades en la Inmunodeficiencia Común Variable del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Condición asociada	n	% de la cohorte N=30
Cáncer		
Carcinoma papilar de tiroides	1	3.3
Adenocarcinoma de colon	1	3.3
Hemangioma hepático	1	3.3
Hiperesplenismo	4	13.3
Leucemia mielode crónica	1	3.3
Leucemia linfoide aguda	1	3.3
Enfermedades Autoinmunes		
Hipotiroidismo	7	23.3
Trombocitopenia autoinmune	11	36.6
Anemia perniciosa	1	3.3
Síndrome de Anticuerpos anti fosfolípidos	1	3.3
Síndrome de Evans	2	6.6
Enfermedad granulomatosa en pulmón	3	10

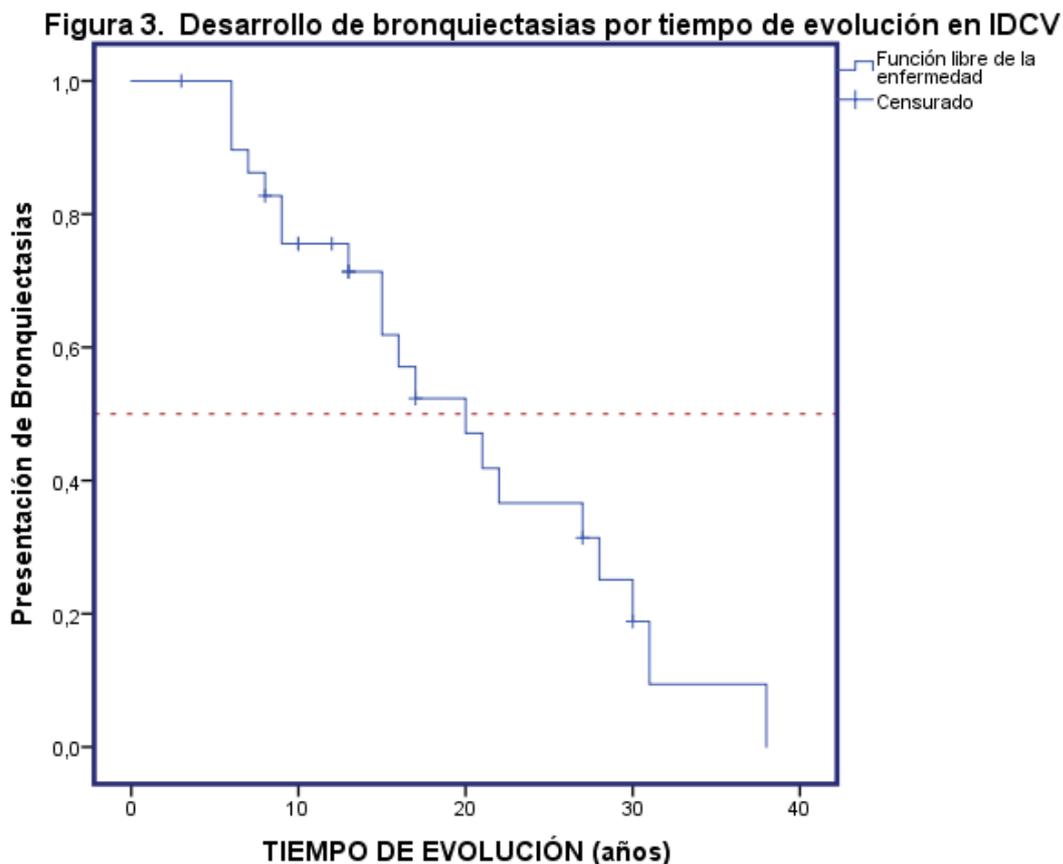
Enfermedad granulomatosa en páncreas	1	3.3
Enfermedades Gastrointestinales		
Diarrea crónica	2	6.6
Hepatopatía crónica	1	3.3
Enteropatía malabsortiva	2	6.6
Gastropatía folicular	2	6.6
Enfermedad inflamatoria intestinal	1	3.3
Estomatitis aftosa recurrente	1	3.3
Doudenitis	1	3.3
Enfermedad celíaca	3	10
Enfermedad diverticular de colon	1	3.3
Síndrome de intestino irritable	2	6.6
Enfermedades Pulmonares		
Bronquiectasias	20	66.6
Fibrosis pulmonar	5	16.6
Enfermedades Infecciosas		
Rinosinusitis crónica	13	43.3
Infección de tracto urinario recurrente	3	10
Infección por VPH	3	10
Vaginosis crónica	1	3.3
Encefalitis	1	3.3
Periodontitis	2	3.3
Otitis media crónica	1	3.3
Neumonía de repetición	1	3.3
Tuberculosis pulmonar	1	3.3
Infección de bronquiectasias	1	3.3
Vaginosis crónica	1	3.3
Osteomielitis	1	3.3

Se calculó el análisis bivariado sin ajuste con el riesgo relativo (RR) para el desarrollo de las comorbilidades más frecuentes de acuerdo al sexo y la edad. El sexo masculino tiene riesgo de 1.9 (0.3-9.5 IC95%) de presentar bronquiectasias y RR 1.57 (0.3-6.8 IC 95%) para presentar rinosinusitis crónica comparado con las mujeres; sin embargo, ser hombre es un factor protector para desarrollar trombocitopenia autoinmune RR 0.78 (0.1-3.6 IC 95%). Ninguno es estadísticamente significativo. Por otra parte, la edad menor a 30 años es un factor protector para presentar bronquiectasias y es factor de riesgo para presentar rinosinusitis crónica y trombocitopenia autoinmune, estadísticamente no significativo (Tabla 3).

Tabla 3. RR sin ajuste del sexo y edad asociadas a las comorbilidades más frecuentes en pacientes con IDCV.			
Variable	Bronquiectasias N=20	Rinosinusitis crónica N= 13	Trombocitopenia autoinmune

							N= 11		
	n	%	RR (IC 95%)	n	%	RR (IC 95%)	n	%	RR (IC 95%)
Hombre	9	45	1.90 (0.38-9.59)	6	46.2	1.57 (0.35-6.87)	4	36.4	0.78 (0.17-3.62)
Edad < 30 años	5	25	0.33 (0.067-1.65)	6	46.2	2.78 (0.58-13.30)	4	36.4	1.23 (0.25-5.19)

A pesar de los hallazgos no estadísticamente significativos, la importancia clínica radica en identificar la incidencia de las enfermedades más frecuentes y ofrecer a priori estrategias para la reducir el impacto de estas sobre la IDCV. En el análisis de Kaplan Meier se realizó en función del tiempo de desarrollo de bronquiectasias, mostrando la mediana de presentación de 20 años posterior al inicio de la enfermedad (13.2-26.7 IC 95%), es decir, más del 50% de los pacientes con IDCV desarrollan bronquiectasia posterior a los 20 años de evolución (Figura 3).



Hubo un caso de muerte, mujer de 34 años de edad con 23 años de evolución a consecuencia de choque séptico por neumonía, las comorbilidades asociadas fueron enteropatía malabsortiva, bronquiectasias y fibrosis pulmonar. Por lo tanto, no se logró estimar factores de riesgo de mortalidad y curva de supervivencia.

DISCUSIÓN

En esta cohorte reportamos las características clínicas, enfermedades asociadas y estadísticas de mortalidad de 30 pacientes diagnosticados con IDCV en la clínica de inmunodeficiencias primarias en un Centro Médico de tercer nivel en la ciudad de México, en donde los pacientes obtienen un manejo uniforme en su tratamiento. La mortalidad general en esta población era aproximadamente del 29% hasta antes de 1971 previo a la introducción de la terapia de sustitución con inmunoglobulina humana aunado a un mejor manejo de las patologías infecciosas (que solían ser la principal causa de mortalidad) con el uso de mejores herramientas diagnósticas y tratamientos antibióticos mas potentes, la mayoría de las cohortes realizadas posterior a tal fecha reportan mortalidad general del 5 al 11%, sin embargo el seguimiento de los pacientes ha superado un plazo mayor a 11 años en comparación con nuestro estudio que tras un año de seguimiento muestra un mortalidad general del 3.3%.

Las patologías no infecciosas en la IDCV incluyen una amplia gama de manifestaciones de índole inflamatoria-autoinmune que incrementan la morbimortalidad principalmente a nivel pulmonar, el datos más consistente en los estudios de cohorte relacionan la presencia de enfermedad pulmonar como principal causa de muerte ya que otras patologías como el linfoma, la enfermedad hepática, la patología intestinal malabsortiva han tenido resultados mas heterogpeneos al momento de asociarlos con perores desenlaces en cuanto muerte. Sin embargo en cohortes realizadas a 40 años, se ha concluido que el linfoma es la segunda causa mas compun de muerte hasta en un 8.2% de los pacientes con IDCV.

Las patologías inflamatorias y autoinmunes condicionan un estado de cronicidad durante el cual, los pacientes presentan exacerbaciones de dichas patologías, aunado a un mayor riesgo cardiovascular, sin embargo más de los pacientes con IDCV son personas que por lo demás llevan vidas normales, ejerciendo actividades de la vida diaria, sin embargo, este tipo de estudios no permite seleccionar ciertas patologías que están asociadas con una mayor morbilidad y mortalidad.

CONCLUSIONES

El presente estudio es consistente con otros estudios de cohorte respecto a la presencia de múltiples patologías asociadas a la IDCV, sobre todo en lo concerniente a la presencia de enfermedad respiratoria y patologías infecciosas como principales causas de morbimortalidad, sin embargo nuestro estudio quedará como una base para dar seguimiento a largo plazo a los pacientes ya que en estos 12 meses no pudimos establecer asociaciones significativas entre las patologías y las condiciones basales de los pacientes ni en cuanto a mortalidad, pero permite tener presente la presencia de dichas enfermedades con el fin de otorgar a los pacientes una valoración integral y manejo multidisciplinario que les permita realizar sus actividades de la vida diaria con las mejores condiciones de salud posibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jordan K, Erwin W; Common Variable Immunodeficiency Diagnosis, Management, and Treatment. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015.
2. Dong J, Hongda L, Dawei W, Jibo W; Adult Common Variable Immunodeficiency. *Am J Med Sci* 2016;351(3):239-43.
3. Yashwant K, Alka B; Common variable immunodeficiency in adults: current diagnostic protocol and laboratory measures. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9(10): 959-77.
4. Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E, Veneri D, Argentino G, Moretta F, Puccetti A, Lunardi C; Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev* 2016
5. Ramírez-Vargas N, Arablin-Oropeza SE, Mojica-Martínez D, Yamazaki-Nakashimada MA, de la Luz García-Cruz M, Ortega-Cisneros M., Vargas-Camaño ME, Staines-Boone T, Pietropaolo-Cienfuegos D, Berrón-Ruiz L, Espinosa-Rosales FJ, Guevara-Cruz M, Blancas-Galicia L; clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in Mexican patients. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013
6. van de Ven A, Warnatz K; The autoimmune conundrum in common variable immunodeficiency disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015, 15:514-24
7. Cambray-Gutiérrez JC, Herrera-Sánchez DA, Blancas-Galicia L, O'Farril-Romanillos PM. Clínica de inmunodeficiencia primarias en adultos. Experiencia en un hospital de tercer nivel. *Rev Alerg Mex* 2016; 63(4): 334-41.
8. Berrón-Ruiz L. Alteraciones inmunológicas en la inmunodeficiencia común variable. *Rev Alerg Mex* 2017;64(1):87-108.
9. Lucas M, Lee M, Lortan J, López-Granados E, Misbah S, Chapel H; Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1354-60
10. Resnik ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C; Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*.2012;119(7):1650-57.

**ANEXOS:
ANEXO N°1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

	Julio- Diciembre 2019	Diciembre 2019-Febrero 2020	Febrero- Marzo 2020	Abril 2020	Mayo 2020- Abril 2022
Realización de protocolo					
Envío al comité local de investigación para su autorización					
Recolección de datos					
Análisis estadístico Publicación					

ANEXO 2: FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
Servicio Medicina Interna
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Carta de Consentimiento Informado

Nombre del estudio: CAUSAS DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE ATENDIDOS EN LA CLINICA DE INMUNODEFICIENCIAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

1. Propósito del estudio: Lo (a) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El estudio tiene como propósito describir cuales son las complicaciones de la Inmunodeficiencia común variable tanto infecciosas como no infecciosas lo que permitirá en un futuro establecer protocolos de prevención, diagnóstico y tratamiento oportunos de dichas complicaciones.

Usted al igual que otros pacientes que tiene el diagnóstico de Inmunodeficiencia Común variable son candidatos a participar en este estudio.

Su participación en este estudio es **completamente voluntaria**. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

1. Procedimientos.

Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:

Previa autorización suya, revisaremos su expediente para recopilar información que nos permita establecer si cumplió con los criterios diagnósticos de inmunodeficiencia común variable y si se ha documentado la presencia de complicaciones infecciosas y no infecciosas de dicha enfermedad.

3. Posibles riesgos y molestias: En este estudio usted no se someterá a ningún estudio extra ni evaluación fuera de su control ordinario en la clínica de inmunodeficiencias, los datos serán obtenidos de su expediente clínico. La información recopilada de su expediente clínico será tomada bajo absoluta reserva y no se manipularán sus datos personales. En este estudio el riesgo es menor al mínimo de acuerdo a la Ley General de Salud.

4. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Los resultados obtenidos del estudio servirán para la conocer a profundidad las complicaciones infecciosas y no infecciosas que pueden presentar los pacientes que tienen la misma enfermedad que usted. Por lo que usted no recibirá ningún beneficio directo por participar en el estudio.

5. Participación o retiro: Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que, si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que acepto participar y hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea participar.

6. Privacidad y confidencialidad: La información que recopilamos de su expediente clínico será guardada de manera confidencial, para garantizar su privacidad. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

7. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio: Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 14:00 horas, de lunes a viernes con la Dra. Maura Estela Noyola García, o al Dr. Juan Miguel Ramírez Jiménez, quien son los investigadores responsables del estudio, a los teléfonos: 56-27-69-00, ext. 21544, en el Servicio de Medicina Interna de este hospital.

Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación.

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900 ext 21230, de 9 a 16:00 horas; o si así lo prefiere al correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

Declaración de consentimiento informado.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una

copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Teléfono

Firma del Participante

Fecha

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Teléfono

Firma del encargado de obtener el consentimiento

Fecha

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y firma del testigo 1

Fecha

Teléfono

Nombre y firma del testigo 2

Fecha

Teléfono

ANEXO 3: FORMATO DE HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ
LICENCIA SANITARIA 06 AM09006067

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“CAUSAS DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE ATENDIDOS EN LA CLINICA DE INMUNODEFICIENCIAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”

1.- FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Nombre: _____ Folio: _____
Edad: _____ Género M F

2.- ANTECEDENTES DIAGNÓSTICOS DE LA IDCV

Edad de Diagnóstico: _____ Tiempo de Evolución: _____

3.- COMORBILIDADES Y COMPLICACIONES

Respiratorias _____ Tiempo de Evolución: _____

Bronquietasias: _____ Tiempo de Evolución: _____

Gastrointestinales: _____ Tiempo de Evolución: _____

Malabsorción: _____ Tiempo de Evolución: _____

Hepáticas: _____ Tiempo de Evolución: _____

Hematológicas: _____ Tiempo de Evolución: _____

Síndrome Linfoproliferativo: _____ Tiempo de Evolución: _____

Granulomas: _____ Tiempo de Evolución: _____

Cardiovasculares: _____ Tiempo de Evolución: _____

Nefrourológicas: _____ Tiempo de Evolución: _____

Neoplásicas: _____ Tiempo de Evolución: _____

Hodgkin: _____ Tiempo de Evolución: _____

Autoinmunes: _____ Tiempo de Evolución: _____

Trombocitopenia Inmune: _____ Tiempo de Evolución: _____

Anemia Hemolítica Autoinmune: _____ Tiempo de Evolución: _____

Otras: _____

Tiempo de Evolución: _____

4.- MUERTE

Edad: _____ Causa Directa: _____

Causas que Contribuyeron a la Muerte: _____