



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

Título: “Manifestaciones gastrointestinales en pacientes con
Enfermedad Granulomatosa Crónica en el Instituto Nacional de
Pediatría en el periodo enero 2005 a enero 2021”

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. HIROMI ONUMA ZAMAYOA

TUTOR DE TESIS:

DRA. LIZBETH BLANCAS GALICIA

ASESORES METODOLÓGICOS:

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



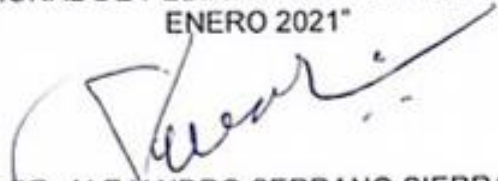
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

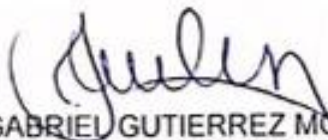
TÍTULO DE TESIS: "MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO ENERO 2005 A
ENERO 2021"



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA



DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
ENCARGADO DE DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



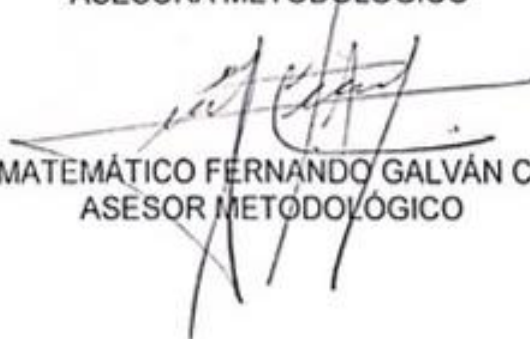
DR. GABRIEL GUTIERREZ MORALES
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. LIZBETH BLANCAS GALICIA
TUTORA DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESORA METODOLÓGICO



FISICO MATEMÁTICO FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO

Índice	Páginas
1. Marco teórico.....	4-16
2. Planteamiento del Problema	16
3. Justificación	17
4. Objetivo General.....	18
5. Objetivos específicos	18
6. Hipótesis	18
7. Material y Métodos	19-24
7.1 Tipo de estudio.....	19
7.2 Población objetivo	19
7.2.1 Criterios de inclusión.....	19
7.2.2 Criterios de exclusión.....	19-20
7.2.3 Criterios de eliminación.....	20
7.3 Ubicación de estudio y selección de pacientes.....	20
7.4 Recursos Humanos.....	20
7.5 Recursos Financieros.....	20
7.6 Recursos Materiales.....	21
7.7 Definiciones operacionales de las variables.....	21-23
7.8 Descripción general del estudio y selección de pacientes.....	23-24
7.8.1 Recolección de datos.....	23
7.8.2 Exploración de las variables de interés.....	24
7.8.3 Análisis descriptivo de las variables de interés.....	24
7.8.4 Análisis bivariado.....	24
7.8.5 Comparación de resultados.....	24
8. Análisis estadístico.....	24-25
9. Consideraciones éticas.....	25
10. Resultados	25-30
11. Discusión	30-33
12. Sesgos y limitantes.....	33
13. Conclusión	34-35
14. Referencias bibliográficas	35-38
15. Anexos	38-39

Marco teórico

1. Antecedentes

1.1 Definición del problema de salud a tratar

La enfermedad granulomatosa crónica es un error innato de la inmunidad que se ha considerado un problema de salud importante debido a la importante morbilidad y mortalidad asociada. Se caracteriza por una alteración en el complejo NADPH oxidasa de los neutrófilos y monocitos, que lleva a una falta de producción de radicales libres de oxígeno necesarios para la destrucción de microorganismos y para la regulación de la inflamación. La primera descripción de la enfermedad se realizó en el año 1954 por Janeway y se caracterizó como una entidad clínica que afectaba principalmente a pacientes masculinos y recibió el término de “enfermedad granulomatosa letal de la infancia” y conocida con otros nombres como disfagocitosis crónica, disfagocitosis congénita o granulomatosis crónica familiar.^[1,10]

1.2 Epidemiología y estadísticas

La incidencia de la enfermedad granulomatosa crónica es diferente y varía entre diferentes países. Se ha establecido una incidencia aproximadamente de 1 por cada 250,000 recién nacidos vivos al año en Estado Unidos de Norte América, mientras que en la población israelí, tanto judía como árabe es mayor (1 por cada 100,000 y 1.49 por cada 100,000 recién nacidos vivos; respectivamente).^[1] En Europa, la prevalencia en Italia se estima desde 0.1 por cada 100,000 mientras que en el Reino Unido e Irlanda de 0.85 por cada 100,000 recién nacidos vivos.^[2] En Latinoamérica y en México, la incidencia no se ha determinado y se desconoce el número aproximado de pacientes con esta patología.^[1]

En los países de Latinoamérica y Europa en donde las tasas de consanguinidad no son elevadas, predomina el patrón de herencia ligado al X sobre el autosómico recesivo, por lo que en estos pacientes la mayoría de los pacientes afectados (70-80%) son hombres; las primeras mujeres se diagnosticaron en el año de 1968,

llevando a la identificación de una forma autosómica recesiva, en donde el antecedente de consanguinidad cobra una mayor importancia y explica su mayor incidencia en los países en donde la frecuencia de consanguinidad es elevada .^[2]

1.3 Fisiopatología

La enfermedad granulomatosa crónica es causada por una alteración funcional en una de las subunidades del complejo NADPH oxidasa en las células fagocíticas, debido a una variante patogénica en diferentes genes que las codifican. La mutación en el gen *CYBB* que codifica para la proteína gp91^{phox} se encuentra en el 65-70% de los casos, relacionado a un patrón de herencia ligado al cromosoma X; y en relación al tipo de enfermedad autosómica recesiva, las mutaciones de los genes *CYBA* (codifica para la p22^{phox}), *NCF1* (codifica para la p47^{phox}), *NCF2* (codifica para la proteína p67^{phox}) y *NCF4* que codifica para la p40^{phox}, se presentan en el 5%, 30%, <5% y <1%, respectivamente.^[3]

El complejo NADPH oxidasa está formado por dos componentes: Un heterodímero llamado citocromo b588, compuesto por 2 proteínas expresadas constitutivamente en la membrana y que conforman el centro activo enzimático (gp91^{phox} y p22^{phox}), y 4 proteínas citosólicas que se encuentran en su forma inactiva (p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox} y p21^{rac}). El ensamblaje del complejo depende de una sexta proteína, EROS, que estabiliza las demás a nivel del retículo endoplasmático, y es codificada por el citocromo b-245 chaperona 1 (*CYBC1*).^[1]

En el contexto de activación de este complejo, al fagocitar a un microorganismo se inicia una cascada de señalización intracelular con posterior fosforilación de las proteínas citosólicas p47^{phox} y p67^{phox}, translocación de la proteína p40^{phox} a la membrana celular y finalmente la activación y unión de p22^{phox} al complejo, con el fin de catalizar la transferencia de electrones a moléculas de oxígeno, con la consecuente producción de radicales libres de oxígeno (superóxido, peróxido de hidrógeno y ácido hipocloroso); proceso llamado “estallido respiratorio”. ^[1] Dichos radicales libres por un lado son capaces de interactuar con iones de potasio y

enzimas lisosomales para la destrucción y eliminación del agente patógeno, y por otro lado participan en la regulación de diferentes vías metabólicas de la inflamación. En la enfermedad granulomatosa crónica al existir una alteración en dicho complejo, la producción de aniones y especies reactivas de oxígeno será defectuosa, lo cual genera una mayor susceptibilidad para la adquisición de infecciones recurrentes y manifestaciones de tipo inflamatorias incluida la formación de granulomas, colitis y un mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes. [1]

1.4 Cuadro clínico

La enfermedad granulomatosa crónica es una enfermedad heterogénea multiorgánica que se presenta desde la infancia hasta la edad adulta. En general, la edad de inicio de los síntomas es aproximadamente a los 24 meses; sin embargo, la edad al momento del diagnóstico es aproximadamente entre los 36 y 52 meses, lo cual indica un subdiagnóstico de la enfermedad con un consiguiente retraso en el tratamiento. [9,5] Algunos pacientes presentan un cuadro atenuado de la enfermedad y se diagnostican en la edad adulta, lo cual se relaciona con una actividad residual o mínima del complejo NADPH oxidasa. [5]

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica son principalmente infecciosas de tipo bacterianas y fúngicas. La neumonía es considerada por muchas series la manifestación más frecuente en un 75-80%. [6,8] y los microorganismos que afectan ha estos pacientes son bacterias y hongos como *S. aureus*, *Aspergillus spp*, *Burkholderia cepacia* y *Serratia marcescens*, entre otros [6,7]. En los países, en donde la tuberculosis es considerada una enfermedad endémica y la vacuna Bacille Calmette-Guerin (BCG) se coloca de forma rutinaria, como es el caso de México, aproximadamente un 40% a 58% de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica desarrollan tuberculosis o complicaciones relacionadas con la vacunación con BCG. [1,13]

La linfadenitis se ha reportado, como una forma de presentación inicial de esta enfermedad, entre el 35-72% [8] así como las infecciones en piel y tejidos blandos que se presentan entre el 43-80% de los pacientes [8]. Los abscesos son otra manifestación de inicio temprano que se pueden presentar en cualquier sitio, los más frecuentes son los abscesos subcutáneos de localización perineal. Los abscesos hepáticos son causados generalmente por *S. aureus* y son de manejo complicado, requiriendo terapia combinada con corticoesteroides, antibióticos, drenaje percutáneo y en ocasiones manejo quirúrgico. La osteomielitis en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica se ha reportado en un 15% y afecta principalmente las extremidades, cráneo y costillas, siendo los microorganismos más frecuentemente aislados *S. marcescens* y *Aspergillus spp* [8]

Las manifestaciones inflamatorias en los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica son más prominentes a nivel del tracto gastrointestinal y genitourinario [2]. Dentro de este grupo, las manifestaciones gastrointestinales son las más prevalentes, presentándose en un 50%, con una edad media de presentación a los 5 años e incluyen principalmente dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, disfagia y hematoquecia [11]. Los síntomas gastrointestinales pueden preceder a las manifestaciones infecciosas y pueden semejar clínicamente a la enfermedad intestinal inflamatoria (EII), específicamente a la enfermedad de Crohn (llamada enfermedad similar a Crohn o Crohn-like en inglés o enterocolitis asociada a enfermedad granulomatosa crónica), debido a la formación de granulomas a nivel de esófago, yeyuno, íleon, ciego y colon, ocasionando síntomas de obstrucción intestinal, y por el desarrollo de fístulas, fisuras y abscesos perianales, sin embargo; sin el desarrollo de manifestaciones extraintestinales características de la enfermedad intestinal inflamatoria (pioderma gangrenoso, uveítis, espondilitis, entre otras). En un estudio realizado por Marciano y colaboradores, que incluyó a 140 pacientes, el 32% presentó síntomas gastrointestinales, siendo los más frecuentes el dolor abdominal (100%) y la diarrea no infecciosa (33%). De los individuos afectados, el 43% pertenecían tipo ligado al cromosoma X y el 11% autosómico recesivo, siendo dicha diferencia significativa en los dos grupos ($p = 0.0001$). [11] En

el estudio realizado en México por Blancas-Galicia y colaboradores, la diarrea crónica se reportó en un 9.6% (n=9), la presencia de granulomas intestinales en un 11% (n=6) y la coexistencia de esta enfermedad con enfermedad intestinal inflamatoria se encontró en un 3.3% (n=4).^[1] Sin embargo, en una cohorte realizada por Magnani y colaboradores, se encontró un mayor involucro a nivel gastrointestinal (60%) comparado con otros estudios internacionales (n=60, 88%)^[9].

Los estudios a nivel endoscópico en estos pacientes muestran inflamación de la mucosa a nivel del tracto gastrointestinal superior e inferior. En un estudio que incluyó a 78 pacientes en seguimiento por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos de Norteamérica, a los cuales se les realizó endoscopía, se encontró como hallazgos importantes esofagitis (21%), dismotilidad esofágica (26%), gastritis (74%), úlceras gástricas o duodenales (19% y 11%, respectivamente).^[27] Los pacientes fueron negativos a infección por *H. pylori* o alguna otra etiología fúngica o viral. De los pacientes que se realizaron colonoscopias, el 74% presentaban colitis y el 93% afección anorrectal (fístulas, úlceras, fisuras, eritema o erosiones).^[12]

A nivel histopatológico, los cambios encontrados en muestras obtenidas por biopsia gastrointestinal de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica incluyen la presencia de inflamación y ulceración local parcheado con formación de abscesos crípticos y granulomas; sin embargo, la presencia de macrófagos pigmentados localizados en la lamina propia en regiones no afectadas del tracto gastrointestinal, una gran eosinofilia tisular, múltiples agregados de histiocitos dentro de los granulomas y un menor número de células CD68+ distinguen la enterocolitis asociada a la enfermedad granulomatosa crónica de la enfermedad de Crohn.^[24] A continuación en la siguiente tabla se muestran las manifestaciones gastrointestinales en diferentes cohortes internacionales:

Tabla A. Manifestaciones gastrointestinales en diferentes cohortes a nivel mundial de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica				
Estudio	USA [11]	México [1]	Reino Unido [26]	Europa [25]
Número total de pacientes, n	140	93	25	429
Número total de pacientes con manifestaciones GI, n (%)	46 (32.8%)		16 (64%)	205 (48%)
Dolor abdominal, n (%)	46 (100%)	-	8 (32%)	-
Nauseas/vómito, n(%)	11 (24%)	-	8 (32%)	-
Diarrea, n (%)	15 (33%)	9 (9.6%)	9 (36%)	90 (21%)
Hematoquecia, n (%)	3 (6%)	-	6 (24%)	-
Constipación, n (%)	2 (4%)	-	7 (28%)	-
Obstrucción intestinal, n(%)	16 (35%)	-	-	25 (6%)
Enfermedad tipo Crohn, n(%)	5 (11%)	4 (3.3%)	11 (44%)	38 (9%)
Úlceras en tracto GI	-	-	10 (45%)	-

Abreviaturas: %: porcentaje de pacientes con la sintomatología; n: número de casos con la sintomatología; GI: gastrointestinal

Se ha establecido que el número de episodios inflamatorios, sobre todo a nivel intestinal, correlaciona con los episodios infecciosos, aumentando la morbimortalidad de los pacientes. Lo anterior se reportó en un estudio retrospectivo que incluyó a 98 pacientes, con un riesgo mayor en los pacientes con la enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X.^[9]

El retraso en el crecimiento es una manifestación clínica secundario a las infecciones recurrentes e inflamatorias en esta enfermedad. En la cohorte que involucró específicamente a pacientes con enfermedad granulomatosa crónica y manifestaciones gastrointestinales, realizada por Marciano y colaboradores, el 32%

y 22% de los pacientes tenían una talla y un peso respectivamente por debajo del percentil 5 correspondiente para la edad y género, diagnosticando al 11% con retraso en el crecimiento.^[11]

Del mismo modo que otras inmunodeficiencias primarias, la enfermedad granulomatosa crónica puede asociarse con manifestaciones y enfermedades autoinmunes, presentándose en un 5-15% de los pacientes con esta enfermedad y hasta el 75% en mujeres portadoras de la forma ligada al X. Algunas de las condiciones autoinmunes que se encuentran reportadas incluyen lupus discoide, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, corioretinitis, púrpura trombocitopénica, nefropatía por IgA, sarcoidosis, entre otras. Es importante mencionar que el riesgo de presentar enfermedad autoinmune no se relaciona con la producción de especies reactivas de oxígeno;^[2] sin embargo, se ha establecido que el estado de hiperinflamación e infecciones recurrentes favorece la autoinmunidad.^[10]

1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de esta enfermedad consiste principalmente en realizar una adecuada anamnesis y sospecha clínica ante un cuadro clínico caracterizado por infecciones recurrentes, manifestaciones inflamatorias y formación de granulomas en pacientes en edad preescolar, así como antecedente en la familia de varones afectados en la rama materna o de consanguinidad, lo cual nos permite detectar el tipo de patrón de herencia y ofrecer el asesoramiento genético apropiado para cada paciente. ^[14] Las pruebas diagnósticas se basan en la medición de la producción de especies reactivas de oxígeno en neutrófilos y se describen a continuación:

La prueba de reducción de nitroazul de tetrazolio fue la primera técnica empleada y la que con mayor frecuencia se utiliza en México como tamizaje; consiste en la estimulación *in vitro* de neutrófilos con posterior producción de anión superóxido que reduce el tetrazolio en formazano, formando un precipitado azul/negro en el citoplasma de estas células, el cual es visible en un portaobjetos por microscopía

de luz. Una respuesta oxidativa normal se considera cuando el 90-95% de los neutrófilos son estimulados. A pesar de ser una prueba sencilla, el valor de lectura de los resultados está basado en el análisis subjetivo del observador y pueden existir falsos negativos cuando hay afección de ciertas moléculas de la NADPH oxidasa como p22^{phox} y p47^{phox} en donde existe una producción parcial de especies reactivas de oxígeno.^[10]

La prueba de dihidrorrodamina es el estándar en el diagnóstico de la enfermedad y utiliza la citometría de flujo para medir la oxidación de la dihidrorrodamina-123 (DHR) a rodamina 123 en neutrófilos estimulados con PMA (forbol-12-miristato-13-acetato), lo cual produce la emisión de una señal fluorescente en el espectro verde 525-575nm, la cual correlaciona directamente con la generación de radicales libres de oxígeno por la NADPH oxidasa, supervivencia y pronóstico de los pacientes ^[15]. En un análisis univariado en el cual se realizó la prueba de dihidrorrodamina en 139 pacientes confirmó que los valores promedio de fluorescencia menores de 225 unidades arbitrarias se asociaron significativamente con una mayor mortalidad ^[3]. Esta prueba permite diferenciar entre la variante de la enfermedad ligada a X y la autosómica recesiva en pacientes y el estado de mujeres portadoras de la enfermedad ligada al X, en las cuales existen dos poblaciones de neutrófilos (oxidantes y no oxidantes).^[10] A pesar de ser considerada la prueba más sensible y reproducible para diagnosticar la enfermedad, los resultados pueden ser poco fiables si el paciente presenta una deficiencia de mieloperoxidasa e infección por ehrlichiosis, ambas situaciones son muy raras ^[14].

La citometría de flujo también puede ser utilizada para medir la expresión del citocromo b558 por quimioluminiscencia, la cual va a estar ausente en pacientes con defectos en *CYBB* o *CYBA*. ^[5] Los pacientes que presentan alteración en alguna de las pruebas anteriores se debe realizar un estudio molecular para confirmar el defecto a nivel genético a través de la secuenciación directa de uno de los genes que codifican las subunidades del complejo NADPH oxidasa. Si sospechamos en la forma ligada al X de la enfermedad, se puede realizar una

búsqueda dirigida de las variantes patogénicas del gen *CYBB*, al ser el defecto genético más frecuentemente asociado a esta forma de la enfermedad.^[15] En los pacientes con sospecha de la forma autosómica recesiva al presentar mutaciones en diferentes genes (*CYBA*, *NCF1*, *NCF2*, *NCF4*), puede requerir de un panel multigénico para identificar el gen y mutación específica ^[5].

1.6 Diagnóstico diferencial

De las enfermedades que se deben de considerar como diagnósticos diferenciales de la enfermedad granulomatosa crónica son aquellas asociadas con infecciones recurrentes, con formación de granulomas e hiperinflamación. La deficiencia de mieloperoxidasa es considerada el trastorno más común de fagocitosis primaria; sin embargo, a diferencia de la mayoría de los pacientes son asintomáticos o desarrollan diabetes mellitus e infecciones oportunistas por *Candida spp.*^[14]

El síndrome por hiperinmunoglobulina E por una deficiencia en STAT3 (con un patrón autosómico dominante) o DOCK8 (autosómico recesivo) se caracteriza por infecciones recurrentes por *Aspergillus spp* y *S. aureus* sobre todo a nivel pulmonar; no obstante, a partir de lesiones preexistentes como neumatoceles o bronquiectasias, lo cual es raro en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica. En el caso de los pacientes con manifestaciones inflamatorias gastrointestinales que presentan obstrucción intestinal, fístulas, estenosis y datos clínicos de colitis, la enfermedad inflamatoria intestinal se debe de considerar como posible diagnóstico alternativo.^[14]

La enfermedad de Crohn puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal y se asocia a manifestaciones extraintestinales y no se asocia comúnmente a infecciones recurrentes severas; mientras que en la enfermedad granulomatosa crónica el segmento más afectado es a nivel de recto y no presenta las manifestaciones extraintestinales comunes de la enfermedad de Crohn (espondiloartropatías seronegativas, uveítis, entre otras).^[14]

1.7 Tratamiento

El pilar del tratamiento se enfoca principalmente en realizar un diagnóstico oportuno para evitar una mayor morbilidad asociada con las infecciones de repetición, junto con la administración prolongada de profilaxis antifúngica y antibacteriana y el tratamiento agresivo las complicaciones infecciosas y/o inflamatorias. La profilaxis antimicrobiana se basa en la combinación de un antibiótico, un antifúngico y/o un medicamento inmunomodulador. En Estados Unidos de Norte América, la terapia más utilizada es con trimetoprim/sulfametoxazol (6mg/kg/día/30mg/kg/día, respectivamente), itraconazol (5mg/kg/día) e interferón (IFN) gamma (50 mcg/m² de superficie corporal total o 1.5mcg/kg en pacientes con una superficie menor de 0.5 m² 3 veces por semana) y se ha establecido que esta terapia combinada reduce el riesgo de infecciones severas y de morbimortalidad en estos pacientes. [15]

El trimetoprim/sulfametoxazol es un antibiótico de amplio espectro que tiene cobertura contra microorganismos Gram negativos como *Serratia marcescens*, *Burkholderia spp.* y microorganismos gram positivos como *Staphylococci*; mientras que el itraconazol es el tratamiento antifúngico de elección con gran actividad contra *Aspergillus spp.*^[15] El interferón gamma es una citocina que favorece la función de los macrófagos al estimular la expresión de citocromo b en los granulocitos y la producción de radicales libres sobre todo en la variante ligada a X de la enfermedad, al actuar y mejorar el proceso de corte y empalme (splicing en inglés). En un ensayo clínico controlado realizado por Marciano y colaboradores, se evidenció que el interferón gamma disminuía el desarrollo de infecciones bacterianas y fúngicas a nivel pulmonar, linfático y hepático; sin identificar si prevenía el desarrollo de manifestaciones granulomatosas a nivel gastrointestinal. [11]

En el contexto de una infección aguda en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, se deben de iniciar antibióticos de amplio espectro y un antifúngico de forma empírica, sin embargo; se debe de escalar y modificar el tratamiento con base a los resultados de los aislamientos en diversos cultivos. En general se inicia con

trimetoprim/sulfametoxazol (15mgkg día basado en el trimetoprim), una fluorquinolona o cabapenémico y voriconazol (6mgkg c/12 horas) y en infecciones por *S. aureus metilcilino resistente* vancomicina o linezolid. [16]

El tratamiento de las manifestaciones inflamatorias intestinal, genitourinarias y pulmonares es basa principalmente en corticoesteroides (prednisolona 0.5-1mgkg día en complicaciones obstructivas y formación de granulomas), así como agentes economizadores de esteroides como azatioprina, sulfasalazina y factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-SCF en inglés) [15]. Finalmente, el tratamiento curativo es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, con una supervivencia global de aproximadamente el 91.4% y una supervivencia libre de eventos en 81.4% al instaurar previamente como tratamiento de acondicionamiento treosulfán, con mejoría en la morbilidad y calidad de vida en estos pacientes. [17]

1.8 Pronóstico y curso de la enfermedad

La supervivencia de los pacientes con esta enfermedad se ha modificado y mejorado en los últimos 10 años debido a una mayor sospecha diagnóstica y el tratamiento oportuno de las infecciones y complicaciones inflamatorias. En un estudio realizado en Gran Bretaña e Irlanda, se reportó que la supervivencia global fue de 88% a los 10 años y en el estudio realizado por Wolach y colaboradores, la supervivencia global se reportó en 18 años en los pacientes con la forma ligada al X y en 36 años en los pacientes con la variante autosómica recesiva. [19] La mediana de edad de muerte se incrementó de 15.5 años antes de 1990 a 28.1 años a finales del año 2012 en una serie de 268 pacientes en un centro en Estados Unidos de Norte América [18].

Sin embargo, a pesar de una mayor supervivencia, los pacientes desarrollan en la edad adulta complicaciones como peso y estatura bajos, enfermedad pulmonar restrictiva crónica y discapacidad a nivel escolar y laboral [7]. La causa más frecuente de muerte reportada en varias series a nivel internacional es la neumonía y/o sepsis

por *Aspergillus* spp o *B. cepacia*, lo cual concuerda con una cohorte realizada en nuestro país en donde se encontró como principal causa de muerte choque séptico, teniendo como agente causal aislado *Aspergillus* spp en un 57% [1].

En una cohorte que incluyó a 287 pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, se observó que la producción residual de radicales libres de oxígeno es el factor con mayor impacto en la supervivencia global, independientemente de la mutación específica en el gen afectado. En este estudio, los pacientes con deficiencia de p47^{phox} y mutaciones de tipo sin sentido (antes del amino ácido 310 excepto histidina 222) en gp91^{phox} comparado con otras mutaciones no funcionales en gp91^{phox} y otros genes, tenían una mayor producción de especies reactivas de oxígeno y por lo tanto una mayor tasa de supervivencia independiente del defecto proteínico específico (p=0.0008) [3]. Asimismo, se ha establecido que la actividad residual del complejo NADPH oxidasa establece una presentación clínica más severa y más tardía en esta enfermedad. [27] Por lo tanto, la producción de especies reactivas de oxígeno es un indicador importante y temprano del riesgo global en los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica; sin embargo, esta producción residual de especies reactivas de oxígeno no pareció correlacionar con la prevalencia y gravedad de la enfermedad intestinal asociada a enfermedad granulomatosa crónica [3].

En México, en la cohorte realizada por Blancas-Galicia y colaboradores, la supervivencia global de los 83 pacientes con una variante patogénica identificada fue de 80.8% a los 5 años y 66.7% a los 10 años. La supervivencia media fue similar en pacientes con la forma autosómica recesiva y ligada al cromosoma X (21.7 años y 22.8 años, respectivamente, (p = 0.072) y con una mortalidad global reportada en un 38.6% siendo mayor en los pacientes con la forma ligada al cromosoma X (43.3% vs 21% en la forma autosómica recesiva) p=0.062 [1].

Finalmente, en un estudio realizado en el Reino Unido, en el cual se analizó el curso clínico a largo plazo de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica en la edad

adulta, se observó que las complicaciones no infecciosas pulmonares y gastrointestinales eran la mayor causa de morbilidad en dicho estudio. De los 55 pacientes que se incluyeron, el 43% presentó enfermedad gastrointestinal activa en la edad adulta; de los cuales el 48% requirió intervención quirúrgica clasificada como mayor (colectomía, ileostomía, colostomía) y menor (reparación de fístula o drenaje de absceso perianal). Asimismo, tres episodios de cáncer gastrointestinal se reportaron en dicho estudio (carcinoma escamoso anal, neoplasia intraepitelial anal y adenocarcinoma de colon).

2. Planteamiento del problema

La enfermedad granulomatosa crónica es una enfermedad caracterizada por una deficiencia en la fagocitosis por los neutrófilos debido a una alteración en el complejo NADPH oxidasa con una prevalencia de 1 por cada 200,000 habitantes. [20] Además de las infecciones recurrentes, las manifestaciones inflamatorias se han convertido de gran relevancia por un aumento en la supervivencia en estos pacientes. De acuerdo a Magnani y colaboradores, las manifestaciones inflamatorias gastrointestinales son consideradas las más frecuentes [9]. Los síntomas incluyen dolor abdominal, diarrea sanguinolenta, náusea, vómito y pérdida de peso. En ocasiones estos síntomas suelen ser inespecíficos y sutiles pasando desapercibidos por el paciente y el médico si no se interrogan de forma dirigida [21]. En la primer cohorte mexicana realizada por Blancas-Galicia y colaboradores, se encontró un porcentaje muy bajo de pacientes con manifestaciones gastrointestinales (diarrea crónica en el 9.6% y pacientes con enfermedad tipo Crohn en el 3.3%) comparado con otras cohortes o estudios alrededor del mundo en donde los síntomas gastrointestinales se reporta en un 30 e incluso un 50% [9]. Lo anterior puede ser secundario a que no se están detectando de forma importante este tipo de síntomas en los pacientes o bien los pacientes mexicanos se comportan diferente a lo reportado en la literatura mundial. Por esta razón, este estudio pretende responder la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el tipo y la frecuencia de manifestaciones gastrointestinales en pacientes mexicanos con enfermedad granulomatosa crónica en el Instituto Nacional de Pediatría?

3. Justificación

La enfermedad granulomatosa crónica se caracteriza por la presencia de manifestaciones infecciosas e inflamatorias, siendo las más frecuentes las relacionadas al tracto gastrointestinal. Las manifestaciones gastrointestinales tienen un gran impacto en la morbimortalidad de estos pacientes debido a que se asocian a la presencia de un mayor número de episodios infecciosos, retraso en el crecimiento, y en la edad adulta desarrollo de cáncer y la necesidad de requerir procedimientos quirúrgicos gastrointestinales. ^[9,11, 12] En nuestro país, el porcentaje de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica con afección gastrointestinal es muy bajo ^[1], por lo que es de gran importancia identificar aquellos pacientes con dicha sintomatología para lograr un diagnóstico y tratamiento oportuno y crear un impacto positivo en la calidad de vida y supervivencia global de estos pacientes. Debido a que la producción de especies reactivas de oxígeno se correlaciona con la supervivencia, no así con los síntomas gastrointestinales al menos en el estudio realizado por Kuhns y colaboradores, sería de gran relevancia encontrar una correlación entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la presencia de manifestaciones gastrointestinales en pacientes mexicanos con esta enfermedad, para poder realizar un seguimiento más minucioso y estrecho y valorar en un futuro aquellos pacientes candidatos que se beneficiarían con la realización de endoscopia y/o colonoscopia. Al revisar la literatura son pocos los trabajos publicados que hablan específicamente de este tipo de manifestaciones y en México no existe un estudio que describa detalladamente este tipo de manifestaciones y/o realice la correlación entre la producción de especies reactivas de oxígeno con la sintomatología mencionada, por lo que se pretende con este estudio describir el tipo y la frecuencia de las manifestaciones gastrointestinales en los pacientes mexicanos y compararlos con lo encontrado en lo publicado en la literatura internacional y nacional.

4. Objetivo general

- Describir el tipo y la frecuencia de manifestaciones gastrointestinales en pacientes mexicanos con enfermedad granulomatosa crónica en el Instituto Nacional de Pediatría.

5. Objetivos específicos

- Determinar la asociación entre la producción de radicales libres por el complejo NADPH oxidasa en neutrófilos de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica y las manifestaciones a nivel gastrointestinal en estos pacientes.
- Determinar la asociación entre la producción de radicales libres por el complejo NADPH oxidasa en neutrófilos de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica y el estado nutricional en estos pacientes.
- Determinar el tipo de herencia y la variante patogénica asociada en cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.
- Determinar las características demográficas (sexo y edad) de los pacientes incluidos en el estudio.
- Comparar los resultados obtenidos en el estudio con aquellos reportados en la literatura nacional e internacional.

6. Hipótesis

- Hipótesis nula: No existe asociación entre la producción residual de especies reactivas de oxígeno y las manifestaciones gastrointestinales en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.
- Hipótesis alterna: Existe una asociación entre la producción residual de especies reactivas de oxígeno y las manifestaciones gastrointestinales en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.

7. Material y métodos

7.1 Tipo de estudio:

- Control de asignación: Observacional
- Finalidad: Comparativo.
- Cronología: Retrospectivo
- Temporalidad: Transversal.

7.2 Población objetivo

Debido al tipo de enfermedad con tasas de incidencia bajas y sin un registro exacto de casos, se llevará a cabo un muestreo por conveniencia para abarcar el mayor número de pacientes registrados en el Instituto Nacional de Pediatría, para lo cual se considerarán los siguientes criterios:

7.2.1 Los criterios de inclusión para este estudio son:

- Pacientes con el diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica mediante la prueba de reducción de nitroazul de tetrazolio y/o dihidrorrodamina con seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Pacientes con determinación de la variante patogénica implicada en la enfermedad.
- Pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre los 0 y 17 años 11 meses.
- Pacientes con medición de la producción residual de especies reactivas de oxígeno mediante la prueba dihidrorrodamina. Los resultados de la prueba fueron expresados mediante el índice de estimulación de neutrófilos previamente recopilados por la investigadora León-Lara ^[28].

7.2.2 Los criterios de exclusión para este estudio son:

- Pacientes que tengan únicamente el diagnóstico de enfermedad intestinal inflamatoria o alguna otra enfermedad documentada que justifique las manifestaciones gastrointestinales.

- Pacientes de sexo femenino con estado de portadora.
- Pacientes mayores o con edad igual a 18 años.

7.2.3 Los criterios de eliminación para este estudio son:

- Pacientes que cumplan los criterios de inclusión pero cuyo formato de recolección de datos en los expedientes clínicos y/o electrónicos se encuentre incompleto o incorrectamente diligenciado dificultando la extracción de los mismos.

7.3 Ubicación del estudio y selección de pacientes

Este estudio se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Pediatría de la Secretaría de Salud Federal por medio de los expedientes clínicos de los pacientes, el cual se encuentra ubicado en la Alcaldía Coyoacán al sur de la Ciudad de México.

7.4 Recursos Humanos

- Autora: Dra. Hiromi Onuma Zamayoa. Médico residente de primer año de Pediatría quien realizará la captación de los pacientes y análisis de datos obtenidos.
- Tutora: Dra. Lizbeth Blanca Galicia. Revisión bibliográfica, supervisión de elaboración del proyecto, supervisión de redacción de tesis, coordinación en la elaboración de la estadística.
- Asesor metodológico: Físico Matemático Fernando Galván Castillo. Supervisión en la elaboración del proyecto, coordinación en la elaboración de la estadística.
- Asesora metodológica: Dra. Patricia Cravioto Quintana. Supervisión en la elaboración del proyecto, coordinación en la elaboración de la estadística.

7.5 Recursos financieros

No se utilizaron recursos de tipo financiero en este estudio.

7.6 Recursos materiales

Los expedientes clínicos y/o electrónicos de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica del Instituto Nacional de Pediatría y el material bibliográfico recopilado.

7.7 Definiciones operacionales de las variables

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación:
Enfermedad crónica granulomatosa: Paciente masculino o femenino con edad comprendida entre los 0 a 18 años con infecciones recurrentes, manifestaciones inflamatorias intestinales con antecedente en la familia de varones afectados en la rama materna o de consanguinidad que hayan sido diagnosticados con el ensayo de oxidación basado en la prueba nitrozul de tetrazolio y/o dihidrorrodamina, con determinación de la producción de especies reactivas de oxígeno.

Nombre de la variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual reportado en años.	Cuantitativa Intervalo	Años
Sexo	Caracteres sexuales secundarios del paciente.	Cualitativa Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Nausea	Sensación subjetiva de malestar general asociado con la necesidad de vomitar.	Cuantitativa Nominal	1= Sí 2= No
Vómito	Mecanismo mediante el cual el contenido gástrico es forzado a salir a través del esófago y ser expulsado por la boca.	Cuantitativa Nominal	1= Sí 2= No
Diarrea	Más de 3 deposiciones al día y/o evacuaciones disminuidas en consistencia.	Cuantitativa Nominal	1= Sí 2= No

Disfagia	Se refiere a la dificultad para deglutir alimentos sólidos o líquidos	Cuantitativa Nominal	1= Sí 2= No
Hematoquecia/rectorragia	Presencia de sangrado fresco referido por el paciente a través del recto	Cuantitativa Nominal	1= Sí 2= No
Dolor abdominal	Experiencia sensorial desagradable localizada en la región abdominal	Cuantitativa Nominal	1= Sí 2= No
Estado actual del paciente	Situación del estado de salud del paciente con enfermedad granulomatosa crónica al término del estudio	Cuantitativa Nominal	1= Vivo 2= Muerto
Índice de masa corporal	Resultado de la división de los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros en pacientes mayores de 2 años	Cuantitativa Continua	Kilogramos /m ²
Peso para la talla	Relación entre el peso obtenido en un individuo entre el peso obtenido en un individuo de una talla determinada y el valor de referencia de su misma talla y sexo en pacientes menores de 2 años	Cuantitativa Continua	Kilogramos /m ²
Enfermedad tipo Crohn	Padecimiento que se presenta en la enfermedad granulomatosa crónica caracterizada a nivel histopatológico con presencia de inflamación y ulceración parcheada en el tracto gastrointestinal con presencia de macrófagos pigmentados localizados en la lamina propia en regiones no afectadas gran eosinofilia tisular,	Cuantitativa Nominal	1= Sí 2= No

	múltiples agregados de histiocitos dentro de los granulomas.		
Índice de estimulación de neutrófilos	Son las veces que se incrementa la producción de rodamina posterior a un estímulo que se mide a través de citometría de flujo y expresa la producción de radicales libres de oxígeno en el complejo NADPH oxidasa en neutrófilos.	Cuantitativa	Unidades relativas
Tipo de herencia	La forma en como se transmite la enfermedad a través de las generaciones.	Cualitativa	Nominal 1: Ligado al cromosoma X 2: Autosómico recesivo 3: Autosómico dominante u otro tipo de patrón
Variante patogénica	Se refiere a aquellos cambios nucleotídicos que generan una proteína trunca con la consiguiente eliminación de la función biológica que se obtuvo a través de secuenciación Sanger.	Cualitativa	Nominal

7.8 Descripción general del estudio y selección de pacientes.

7.8.1 Recolección de datos:

En este estudio de carácter descriptivo y retrospectivo, se analizarán los expedientes de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría de los años 2005 a 2020, y a partir de los cuales se obtendrán las variables de interés incluidas en la Tabla 1.2.

7.8.2 Exploración de las variables de interés

Para determinar las características de las variables a analizar se llevará a cabo la exploración de la base de datos obtenida, se determinarán los tipos de variable, el valor que toma, escala de medición y la descripción de la misma. Se propone utilizar como variable independiente la producción residual de especies reactivas de oxígeno expresada por el índice de estimulación de neutrófilos y como variables dependientes los síntomas gastrointestinales incluidos en la tabla 1.2 (nauseas, vómito, dolor abdominal, disfagia diarrea, hematoquecia/rectorragia, peso para la talla, IMC y enfermedad tipo Crohn).

7.8.3 Análisis descriptivo de las variables de interés

Para conocer la población de estudio se calcularán para variables cualitativas frecuencias absolutas y relativas, y para variables cuantitativas mediana y desviación estándar.

7.8.4 Análisis bivariado

Tomando el valor del índice de estimulación de neutrófilos de los pacientes incluidos en el estudio por medio de la prueba de dihidrorrodamina, como variable dependiente, se realizará un análisis bivariado para conocer si existe diferencia entre las proporciones o medianas de las variables dependientes.

7.8.5 Comparación de resultados

Se analizará la información recabada con los resultados reportados en otros estudios y poder determinar si la población mexicana tiene comportamientos parecidos con poblaciones de otros países.

8 Análisis estadístico

El análisis descriptivo y bivariado de los datos obtenidos se realizará mediante el programa SPSS versión 21. Para comparar las variables se utilizarán medidas de tendencia central (mediana) y de dispersión (intervalo de confianza). Se analizará la distribución de los datos para determinar si tienen un comportamiento cercano a la normalidad. Al ser muestras independientes se realizará una t de student con

significancia de $p < 0.05$. Para comparar las variables categóricas se utilizará una χ^2 de Pearson con significancia estadística de < 0.05 .

9 Consideraciones éticas

Este estudio observará los principios éticos para la investigación en seres humanos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial, adoptada de la 18^a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia y enmendada por la 52^a Asamblea General Edimburgo, Escocia en octubre 2000. Y conforme a lo establecido en el artículo 17 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud esta investigación se considera dentro de la categoría sin riesgo ya que: no expone a personas a riesgos innecesarios, los beneficios esperados son mayores que los riesgos predecibles, y emplea metodología de investigación documental de carácter retrospectivo. Los datos necesarios serán recabados en los expedientes del Instituto Nacional de Pediatría para lo cual se solicitará la autorización al comité de ética de este instituto.

10. Resultados

Se incluyeron en este estudio un total de 52 pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 54 meses (4 meses – 215 meses). De los pacientes incluidos, el 80.8% ($n= 42$) fueron hombres y el 19.2% restante mujeres ($n= 10$). El 75% ($n= 39$) permanecen vivos al momento del estudio y 25% fallecieron ($n=13$). El 67.3% ($n= 35$) de los pacientes presentaron herencia ligada al X y el restante 32.7% ($n= 17$) autosómica recesiva. La expresión de las proteínas del complejo de la NADPH oxidasa se reportó de la siguiente manera: gp91^{phox} en 63.5% ($n=33$), p67^{phox} en 15.4% ($n=8$), p47^{phox} en 13.5% ($n=7$) y p22^{phox} en 7.7% ($n=4$) de los pacientes. **(Tabla 2)**. El índice de estimulación de neutrófilos se obtuvo de la investigadora León-Lara [28]. De los 52 pacientes del estudio, la mediana de índice de estimulación de neutrófilos al diagnóstico fue de 1.43 (rango: 0.66-7.2). La mediana de índice de estimulación en neutrófilos de los pacientes con variantes patogénicas en el gen *CYBB* que codifica para la proteína gp91phox fue de 1.3 (rango: 0.66-7.2), mientras que la mediana de

índice de estimulación en neutrófilos con variantes patogénicas en los genes *NCF1*, *NCF2* y *CYBA*; que codifican para las proteínas p47^{phox}; p67^{phox} y p22^{phox}; fueron de 1.7 (rango: 1.38 - 2.61), 1.48 (rango: 0.82 - 1.8) y 1.43 (rango: 0.66 – 2.68), respectivamente.

Tabla 2. Características demográficas en 52 pacientes con enfermedad granulomatosa crónica en el Instituto Nacional de Pediatría

Total de pacientes	52
Edad promedio al momento del diagnóstico	54 meses (4 – 215 meses)
Género (n;%):	
Femenino	10 (25)
Masculino	42 (80.8)
Tipo de herencia (n; %):	
Ligada al X recesiva	35 (67.3)
Autosómica recesiva	17 (32.7)
Gen y proteína afectada (n; %):	
<i>CYBB</i> ; gp91 ^{phox}	33 (63.5)
<i>NCF1</i> ; p47 ^{phox}	7 (13.5)
<i>CYBA</i> ; p22 ^{phox}	4 (7.7)
<i>NCF2</i> ; p67 ^{phox}	8 (15.4)

Manifestaciones gastrointestinales en pacientes con Enfermedad granulomatosa crónica

El compromiso a nivel gastrointestinal se presentó en el 86.5% (n=45) de los pacientes con EGC en este estudio. Con relación a las manifestaciones gastrointestinales, las más frecuentes fueron el dolor abdominal y diarrea crónica en el 53.8 % (n= 28) y 46.2% (n=24); respectivamente, mientras que el vómito (42.3%, n= 22), constipación (21.2%, n= 11) y náuseas (23.1%, n= 12) fueron menos frecuentes. En cavidad oral, el 23.1% (n= 12) de los pacientes presentó gingivitis generalizada, mientras que el 21.2% (n=11) de los casos se reportó sangrado de

tubo digestivo bajo (hematoquecia o rectorragia) (**Tabla 3**). La presencia de disfagia se encontró en el 5.8% (n=3); secundario al desarrollo de absceso cervical, por compresión extrínseca de esófago superior por una vena subclavia aberrante derecha y finalmente por esofagitis crónica leve en la cual se descartó etiología infecciosa. El hallazgo de fisuras y abscesos perianales se encontró en el 3.8% (n= 2) y 13.5 % (n=7) de los casos; respectivamente. Dos pacientes con abscesos perianales requirieron manejo quirúrgico. El antecedente de oclusión intestinal se encontró en el 9.6% (n=5) de los casos, en dos pacientes secundario a tuberculosis intestinal requiriendo manejo quirúrgico (**Tabla 3**). El estudio endoscópico del tracto gastrointestinal superior se realizó en el 11.5 % (n= 6) de los pacientes, siendo las principales indicaciones el dolor abdominal y el sangrado de tubo digestivo bajo. Dentro de los hallazgos principales se encontró la presencia de esofagitis crónica leve (16%; n=1), pangastropatía erosiva (66%; n=4), bulboduodenitis (33%; n=2) y úlceras duodenales (16%; n=1). Un paciente desarrolló fístulas entéricas como manifestación similar a enfermedad de Crohn; sin embargo, en ningún paciente se corroboró la presencia de enfermedad intestinal inflamatoria por estudio histopatológico. Todos los pacientes fueron negativos para infección por *Helicobacter pylori* y las úlceras duodenales fueron negativas para etiologías fúngicas y virales. Solo en un paciente se realizó colonoscopia con reporte de pancolitis nodular (**Tabla 4**).

Tabla 3. Manifestaciones gastrointestinales en 52 pacientes con enfermedad granulomatosa crónica en el Instituto Nacional de Pediatría

Manifestación gastrointestinal	Número de pacientes (n; %)
Dolor abdominal	28 (53.8%)
Diarrea crónica	24 (46.2%)
Vómito	22 (42.3%)
Constipación	11 (21.2%)
Nauseas	12 (23.1%)
Gingivitis generalizada	12 (23.1%)

Sangrado de tubo digestivo (hematoquecia/rectorragia)	11 (21.2%)
Disfagia	3 (5.8%)
Fisuras perianales	2 (3.8%)
Abscesos perianales	7 (13.5%)
Oclusión intestinal	5 (9.6%)
Enfermedad tipo Crohn	0 (0%)

Tabla 4. Hallazgos endoscópicos en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica en el Instituto Nacional de Pediatría

Hallazgo endoscópico	Número de pacientes (n; %)
Esofagitis crónica leve	1 (16%)
Pangastropatía erosiva	4 (66%)
Bulboduodenitis	2 (33%)
Úlceras duodenales	1 (16%)
Pancolitis nodular	1 (16%)

Manifestaciones gastrointestinales en pacientes con ECG y actividad de la NADPH oxidasa

De los 52 pacientes incluidos en el estudio, se identificó la presencia de manifestaciones gastrointestinales en el 86.5% (n= 45) de los casos, de los cuales el 46.6% (n= 21) presentaron 4 o más síntomas/signos gastrointestinales al momento del estudio. En pacientes con variantes patogénicas en gen *CYBB*, la presencia de más de 4 síntomas gastrointestinales se encontró en el 28.8% (n=15) de los casos, a diferencia de aquellos pacientes con enfermedad autosómica recesiva que presentaron más de 4 síntomas en el 11.5%: *NCF1* 3.8% (n=2), *CYBA* 3.8% (n=2), *NCF2* 3.8% (n=2). **(Tabla 5)**. Se buscó correlacionar el número de síntomas gastrointestinales con el índice de estimulación de neutrófilos y con la

variante patogénica implicada sin encontrar significancia estadística ($p=0.61$, $p=0.67$ respectivamente).

Tabla 5. Manifestaciones gastrointestinales en 52 pacientes con enfermedad granulomatosa crónica de acuerdo a gen y proteína afectada

Gen y proteína afectada	Mayor o igual a 4 manifestaciones gastrointestinales (n; %)
<i>CYBB</i> ; gp91 ^{phox}	15 (28.8%)
<i>NCF1</i> ; p47 ^{phox}	2 (3.8%)
<i>CYBA</i> ; p22 ^{phox}	2 (3.8%)
<i>NCF2</i> ; p67 ^{phox}	2 (3.8%)

Estado nutricional en pacientes con EGC y actividad de la NADPH oxidasa

Se obtuvo el peso de los pacientes al momento del estudio y se estableció el puntaje Z correspondiente (En menores de 2 años, el puntaje Z de acuerdo al peso para la talla; y en mayores de 2 años a partir del IMC). Se clasificó aquellos pacientes con un Z score \leq de 3 con desnutrición severa; entre -2.99 y -2 con desnutrición moderada; entre -1.99 y -1.0 con desnutrición leve; entre 0.99 y 1 con adecuado peso para la talla y aquellos con puntaje Z score 1.1 y 1.9 con sobrepeso. El 71.2% (n= 37) de los pacientes se encuentra con algún grado de desnutrición, siendo en su mayoría leve en el 36.5% (n= 19). El resto de los pacientes se presentan con desnutrición moderada en un 21% (n=11), desnutrición grave 13.5% (n=7) eutróficos 27% (n=14) y un paciente con sobrepeso (1.9%) (**Tabla 6**). Asimismo, se buscó correlación el índice de estimulación de neutrófilos con la desnutrición leve y aquellos pacientes eutróficos sin encontrar significancia estadística ($p=0.53$)

Tabla 6. Grado de desnutrición en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica en el Instituto Nacional de Pediatría

Grado de desnutrición	Número total de pacientes; (%)
Eutrófico	3 (5.8%)

Desnutrición Leve	19 (36.5%)
Desnutrición Moderada	11 (21.2%)
Desnutrición Grave	7 (13.5%)
Sobrepeso	1 (1.9%)
Obesidad	0

11. Discusión

La enfermedad granulomatosa crónica se caracteriza por una alteración en la fagocitosis en los granulocitos y producción en radicales libres de oxígeno por defectos a nivel del complejo NADPH oxidasa, condicionando al paciente a enfermedades de tipo infecciosas e inflamatorias con impacto en la morbimortalidad del paciente [10]. En este estudio se demostró predominancia del género masculino en el 80.8% (n= 42), con una mediana de edad al diagnóstico de 54 meses, similar a lo reportado por Wilkenstein y colaboradores, donde la edad promedio al diagnóstico en el 76% de los paciente fue antes de los 5 años [29]. El 67.3% (n= 35) de los pacientes presentaron herencia ligada al cromosoma X, como resultado de defectos en la glucoproteína transmembrana gp91^{phox}, codificada por el gen *CYBB* en el 63.5% (n=33) de casos, lo cual concuerda con lo reportado por Douglas y colaboradores, donde la variante patogénica en el gen *CYBB* se encontró en el 65-70% de los pacientes [3]. El tipo de herencia ligada al cromosoma X explica porque la mayor proporción de pacientes en nuestro estudio y en otros estudios pertenecen al género masculino [9]. Con respecto a la enfermedad autosómica recesiva, este tipo de herencia se reportó en el restante 32.7% (n=17) de los pacientes, encontrando con mayor frecuencia variantes patogénicas a nivel de la glucoproteína transmembrana p67^{phox} en un 15.4% (n=8); lo cual difiere con otras cohortes donde los defectos a nivel del gen *NCF1* que codifica para la glucoproteína transmembrana p47^{phox} son más frecuentes hasta en un 30% [3,4].

La mediana del índice de estimulación de neutrófilos en el presente estudio fue menor (1.49) comparado con lo reportado en otras cohortes de Estado Unidos y China, donde reportan un índice de estimulación de neutrófilos 2.3 y 2.7,

respectivamente [3,13]; sin embargo, similar a lo reportado en el estudio por Rawat y colaboradores en India, donde reportan un valor de 1.23 [6]. Un índice de estimulación de neutrófilos bajo oxidasa en pacientes mexicanos e hindúes comparado con otros países se traduce en una menor actividad de la NADPH y el riesgo de desarrollar enfermedad más grave de tipo infecciosa e inflamatoria [3]. Asimismo en nuestro estudio, la mediana de índice de estimulación en neutrófilos de los pacientes con variantes patogénicas en el gen *CYBB* fue menor (1.3), comparado con el IE en neutrófilos con variantes patogénicas en los genes *NCF1* (1.7), *NCF2* (1.48) y *CYBA* (1.43). Lo anterior concuerda con el estudio realizado por Kuhns y colaboradores, donde el IE de neutrófilos en pacientes con defectos en la glucoproteína gp91^{phox} (1.36) fue menor que en aquellos con defectos en p67^{phox}, p47^{phox} y p22^{phox} (2.56, 2.96 y 3.93; respectivamente), lo cual se correlaciona con la gravedad y supervivencia global de la enfermedad [3]. No obstante, en pacientes con EGC y variantes patogénicas en el gen *CYBB* de tipo sentido erróneo el IE se reportó incluso mayor (6.76) y con una mayor tasa de supervivencia. [3].

El espectro de manifestaciones clínicas en los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica son principalmente infecciosas e inflamatorias. En este estudio, se buscó reportar y analizar síntomas sugestivos de compromiso a nivel gastrointestinal de tipo inflamatorio, encontrando dichas manifestaciones en el 86.5% (n= 45) de los pacientes, siendo mayor comparado con lo reportado en otras series de China, India y Francia, donde el compromiso gastrointestinal se encuentra en un 30 a 60% [9, 11, 31, 32]. En el 2004, Marciano y colaboradores, reportaron la presencia de síntomas gastrointestinales en el 32% de los pacientes, siendo los más frecuentes el dolor abdominal (100%) y la diarrea crónica no infecciosa (33%) [11]. En este estudio, el dolor abdominal y la diarrea crónica también se presentaron con mayor frecuencia en el 53.8 % (n= 28) y 46.2% (n=24); respectivamente. En cavidad oral el hallazgo de gingivitis generalizada se reportó en el 23.1% (n=12), lo cual concuerda con lo reportado en la cohorte realizada por Blancas y colaboradores; sin embargo, en un menor porcentaje comparado con otras series a nivel internacional, que se reporta hasta en el 57% de los casos [31]; esto posiblemente por la falta de

documentación y concientización sobre la enfermedad a nivel periodontal en nuestro país ^[31].

La presencia de enfermedad perianal se encontró en un 17.3% (n=9), siendo similar a lo reportado en una cohorte mexicana y en Estados Unidos ^[3,31]; sin embargo, menor comparado con series de China, donde el hallazgo de abscesos perianales se reporta hasta en un 38% ^[33] y en pacientes que se someten a estudio endoscópico la afección a nivel anorectal se reporta hasta en un 93% de acuerdo al estudio realizado por Falcone y colaboradores ^[30]. Al igual que la revisión realizada por Winklstein y colaboradores, en nuestro estudio la presencia de abscesos/fisuras perianales fue más frecuente en los pacientes con herencia ligada al X que en aquellos con enfermedad autosómica recesiva. ^[3]

Con respecto a los pacientes que se les realizaron estudios endoscópicos, la presencia de esofagitis crónica leve (16%, n=1), pangrastropatía erosiva (66%, n= 4), bulboduodenitis (33%, n= 2) y úlceras duodenales (16%, n= 1), fueron similares a los reportados en el estudio de Falcone y colaboradores (esofagitis 21%, duodenitis 37%, úlceras duodenales 11%) ^[30]. En el único paciente que se realizó colonoscopia, se reportó la presencia de pancolitis, hallazgo más frecuentemente reportado en otros estudios internacionales hasta en un 74%. ^[27,29,30]. En la cohorte mexicana, realizada por Blanca y colaboradores, la presencia de granulomas intestinales se encontró en un 11% (n=6) y la coexistencia con enfermedad intestinal inflamatoria en un 3.3% (n=4) ^[1], llegando hasta un 58% en otros estudios. ^[31]. Sin embargo, en nuestro estudio no se encontró en ningún paciente confirmación de estos hallazgos por histopatología, lo cual refleja la necesidad de iniciar un tamizaje con estudios endoscópicos de control para búsqueda intencionada de estas manifestaciones y patologías asociadas.

De acuerdo a la literatura, se ha establecido en varios estudios que tanto la supervivencia global y el desarrollo de manifestaciones de tipo inflamatorias se correlaciona directamente con la producción residual de especies reactivas de oxígeno, independientemente del gen afectado ^[3]. En este estudio se analizó la asociación que existe entre la función residual de la NADPH oxidasa, por medio del

índice de estimulación de neutrófilos y la presencia de manifestaciones gastrointestinales en este tipo de pacientes. Se encontró un mayor número de manifestaciones gastrointestinales (≥ 4 síntomas) en los pacientes con variedades patogénicas en el gen *CYBB* en el 28.8% (n=15) de los casos, contrastado con aquellos pacientes con enfermedad autosómica recesiva que presentaron ≥ 4 síntomas gastrointestinales en el 11.5% (n=6). Se buscó correlacionar un menor índice de estimulación de neutrófilos con un mayor número de manifestaciones gastrointestinales a nivel gastrointestinal, y que a pesar de no ser estadísticamente significativo ($p=0.61$), correlaciona con lo reportado en la literatura, donde la prevalencia de episodios inflamatorios es dos veces más frecuente en pacientes con enfermedad ligada al X comparada con pacientes con enfermedad autosómica recesiva [9,30].

Finalmente, con respecto al estado nutricional, se ha establecido en varios estudios el desarrollo de talla baja y desnutrición hasta en un 11 - 22% en este tipo de pacientes [9,30]. En nuestro estudio, la desnutrición leve se encontró en el 36.5% (n=19) de los casos y se realizó una correlación entre el estado nutricional con la actividad de la NADPH oxidasa, sin encontrar una asociación estadísticamente significativa ($p=0.53$), lo anterior probablemente se asocie a que esta determinante sea de tipo multifactorial y su etiología sea secundaria a otros factores como infecciones recurrentes, tratamiento inmunosupresor y a la aparición de manifestaciones inflamatorias de tipo no intestinal. [10,15].

12. Sesgos potenciales y limitantes

El estudio anterior está sujeto a posible sesgo de información debido a que se realizó de manera retrospectiva, de acuerdo a lo que se reportó en el expediente clínico, lo cual dificulta la validación de toda la información documentada. El tamaño de muestra limita la posibilidad de realizar análisis estadísticos comparativos significativos y pueden no representar todo el espectro de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica que presentan manifestaciones inflamatorias de tipo gastrointestinal.

13. Conclusiones

Las características demográficas de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica en el Instituto Nacional de Pediatría fue similar a la reportada en otros países, relacionado al tipo de herencia, edad al momento de diagnóstico, variante patogénica implicada. En pacientes mexicanos el índice de estimulación de neutrófilos es menor comparado con otros estudios internacionales, lo cual impacta en la morbimortalidad y la supervivencia global en estos pacientes [1]. En este estudio se observó un mayor número de manifestaciones gastrointestinales (> 50%) comparado con otras series y cohortes a nivel internacionales [9,11,31,32]; sin embargo, con un infradiagnóstico de enfermedad intestinal inflamatoria asociada a enfermedad granulomatosa crónica (EII-EGC), enfermedad perianal y manifestaciones a nivel de cavidad oral, lo anterior posiblemente por falta de documentación y concientización sobre estas manifestaciones en este tipo de pacientes en nuestro país. En pacientes con enfermedad ligada al X con defectos en la proteína gp91^{phox} se observó un mayor número de manifestaciones gastrointestinales y un índice de estimulación de neutrófilos menor comparado con los pacientes con enfermedad autosómica recesiva, similar a lo reportado en otros estudios [29]. Los hallazgos encontrados a nivel endoscópico también correlacionan con lo encontrado en otras series [30]. No se observó una correlación estadísticamente significativa con el índice de estimulación de neutrófilos y la presencia de sintomatología gastrointestinal; lo anterior probablemente a un tamaño de muestra pequeño y a un infradiagnóstico relacionado a la semiología de las manifestaciones gastrointestinales asociadas a la enfermedad.

En cuanto al estado nutricional, la mayoría de los pacientes en este estudio presentaron desnutrición leve por IMC o peso/talla correspondiente para la edad, lo cual aunque no se observó asociación estadísticamente significativa con el índice de estimulación de neutrófilos, se puede asociar tanto a las manifestaciones infecciones inflamatorias intestinales y de tipo autoinmune [11,30], como a las infecciones recurrentes y al tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor; sin embargo, se requieren realizar más estudios para establecer la asociación y el impacto que

tienen las manifestaciones inflamatorias en el peso y talla de estos pacientes. Finalmente, considero que se debería reforzar la importancia de buscar intencionadamente las manifestaciones gastrointestinales en estos pacientes, para poder establecer en un futuro algún tamizaje para determinar que pacientes ameritan la realización de endoscopia y/o colonoscopia para diagnóstico temprano y por consiguiente, tratamiento oportuno, con un impacto en la calidad de vida y en la morbimortalidad.

14. Referencias Bibliográficas:

1. Blancas-Galicia, Lizbeth. Genetic, Immunological, and Clinical Features of the First Mexican Cohort of Patients with Chronic Granulomatous Disease. *J Clin Immunol*; 2020 April; 40(3): 475-493
2. Prince, B. T., Thielen, B. Geographic Variability and Pathogen-Specific Considerations in the Diagnosis and Management of Chronic Granulomatous Disease. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*; 2020 Jul 22;11:257-268.
3. Kuhns; Douglas. Residual NADPH Oxidase and Survival in Chronic Granulomatous Disease. *N Engl J Med*; 2010 Dec 30; 363(27): 2600-10.
4. De Oliveira- Junior, Edgar. Clinical and Genotypic Spectrum of Chronic Granulomatous Disease in 71 Latin American Patients: First Report from the LASID Registry. *Pediatr Blood Cancer*; 2015 Dec; 62(12): 2101-7.
5. Anjani, G., Vignesh, P. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Genes & Diseases*; 2019 Jul 27; 7(1):84-92.
6. Rawat A., Singh S. Chronic Granulomatous Disease: two decades of experience from a tertiary care centre in north west India. *J Clin Immunol*; 2014 Jan; 34 (1):58–67.
7. Dunogué Bertrand. Chronic Granulomatous Disease in Patients Reaching Adulthood: A Nationwide Study in France. *Clin Infect Dis*; 2017 Mar 15; 64(6):767-775.
8. Bennett N., Maglione, P. J. Infectious Complications in patients with Chronic Granulomatous Disease. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*; 2018 May 9; 7(suppl_1): S12–S17.

9. Magnani A. Inflammatory manifestations in a single-center cohort of patients with chronic granulomatous disease. *Journal Allergy Clinical Immunology*; 2014 Sep; 134(3): 655-662.
10. Álvarez-Cardona A, Yamazaki-Nakashimada MA. Enfermedad granulomatosa crónica. *Revista Alergia México*; 2009 Sept-Oct; 56(5):165-74.
11. Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics*. 2004 August; 114(2):462-468.
12. Khangura S. Gastrointestinal Features of Chronic Granulomatous Disease Found During Endoscopy. *Clinical gastroenterology and hepatology*; 2016 March;14 (3): 395-402.e5.
13. Zhou Q, Hui X, Ying W. A Cohort of 169 Chronic Granulomatous Disease Patients Exposed to BCG Vaccination: A Retrospective Study from a Single Center in Shanghai, China (2004–2017). *Journal of Clinical Immunology*; 2018 April; 38 (3): 260-272
14. Yu JE, Azar AE, Chong HJ. Considerations in the Diagnosis of Chronic Granulomatous Disease. *J Pediatric Infect Disease Society*; 2018 May 9; 7(suppl_1): S6-S11.
15. Seger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *British Journal of Haematology*; 2008 Feb; 140(3): 255–266.
16. Guide SV, Stock F, Gill VJ. Reinfection, rather than persistent infection, in patients with chronic granulomatous disease. *J Infect Dis*; 2003 Mar 1;187(5):845-853.
17. Morillo-Gutiérrez B, Beier R, Rao K. Treosulfan-based conditioning for allogeneic HSCT in children with chronic granulomatous disease: a multicenter experience. *Blood*; 2016 Jul 21;128(3): 440-448.
18. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis*. 2015 Apr 15;60(8):1176-83.
19. Wolach B, Gavrieli R. Chronic granulomatous disease in Israel: clinical, functional and molecular studies of 38 patients. *Clinical immunology*; 2008 Oct; 129(1): 103–114.

20. Metzger JC, Kurz E, von Spee-Mayer C. Chronic granulomatous disease as a rare differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Z. Gastroenterol.* 2018 Dec; 56(12):1507-1512.
21. Kotlarz D, Egritas Gurkan O, Haskologlu ZS. Differential diagnosis in ulcerative colitis in an adolescent: Chronic granulomatous disease needs extra attention. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*; 2017 May 15; 8(2): 87-92.
22. Jones LB, McGrogan P, Flood TJ. J. Special article: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry. *Clinical and experimental immunology*; 2008 May; 152(2): 211–218.
23. Chiriaco M, Salfa I, Di Matteo G. Chronic granulomatous disease: Clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Pediatric Allergy and Immunology*; 2016 May; 27(3): 242–253.
24. Henrickson SE, Jongco AM, Thomsen KF. Noninfectious Manifestations and Complications of Chronic Granulomatous Disease. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*; 2018 May 9; 7(suppl_1): S18–S24.
25. Van den Berg JM, van Koppen E. Chronic granulomatous disease: the European experience; *PLoS ONE*; 2009; 4(4): e5234.
26. Marks Dj, Miyagi K, Rahman FZ. Inflammatory Bowel Disease in CGD Reproduces the Clinicopathological Features of Crohn's Disease. *The American Journal of Gastroenterology*; 2009 Jan; 104(1): 117–124.
27. Köker MY, Camcıoğlu Y, van Leeuwen K. Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients. *J Allergy Clin Immunol*; 2013 Nov;132(5):1156-1163.e5.
28. León, Karla. Actividad residual de la NADPH oxidasa y enfermedad por micobacterias en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (Tesis de posgrado); Ciudad de México, UNAM; 2020.
29. Winkelstein, J. A., Marino, M. et al. *Chronic Granulomatous Disease: Report on a National Registry of 368 Patients. Medicine: 2000; 79(3), 155–169.*
30. Falcone, E. L., & Holland et al. S. M. *Gastrointestinal Complications in Chronic Granulomatous Disease. NADPH Oxidases; 2019, 573–586.*

31. Toledo M, Campos A, et al. Manifestaciones gastrointestinales inflamatorias e infecciosas de la enfermedad granulomatosa crónica [Infectious and inflammatory gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease]. *Rev Alerg Mex.* 2021;68(3):198-205.
32. Raptaki M, Varela I et al. Chronic granulomatous disease: a 25-year patient registry based on a multistep diagnostic procedure, from the referral center for primary immunodeficiencies in Greece. *J Clin Immunol.* 2013;33(8):1302-1309
33. Wu J, Wang W-F, et al. Clinical features and genetic analysis of 48 patients with chronic granulomatous disease in a single center study from Shanghai, China (2005-2015): new studies and a literature review. *J Immunol Res.* 2017;2017: 8745254.

15. Anexos:

Cronograma de actividades

A continuación se presenta el cronograma de actividades relacionado con las diferentes fases del estudio:

Actividades Protocolo	Ago 2020			Sep 2020			Oct 2020			Nov 2020			Dic 2020			Ene 2021			Abril 2021			Noviem bre 2021			Diciembre 2021		
Búsqueda bibliográfica	x	x	x																								
Marco teórico Antecedentes, planteamiento del problema				x	x	x	x																				
Justificación, objetivos (general/específicos)							x	x	x																		
Plan de análisis										x	x	x															

