



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

TÍTULO DE LA TESIS

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES
CON ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD DURANTE
LA HOSPITALIZACIÓN EN LA UNIDAD DE TERAPIA
INTENSIVA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA DEL 2015-2021”

PRESENTA:
DRA. NOHEMI HINOJOSA ARELLANES

TUTOR DE TESIS:
DRA. SELMA CECILIA SCHEFFLER MENDOZA



Ciudad de México 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO	3
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBELMA	14
2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
3. JUSTIFICACIÓN	14
4. OBJETIVOS	15
5. MATERIAL Y MÉTODOS	15
6. TAMAÑO DE LA MUESTRA	19
7. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
8. RESULTADOS	19
9. DISCUSIÓN	33
10. CONCLUSIONES	35
11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	36
12. BIBLIOGRAFÍA	37

1. MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

Definición

Los errores innatos de la inmunidad son considerados como enfermedades hereditarias monogénicas, las cuales cursan con una mayor susceptibilidad al desarrollo de procesos infecciosos, neoplásicos y autoinmunes^[17]. El término más completo error innato de inmunidad (EII) ha reemplazado el término de Inmunodeficiencias Primarias en la última clasificación de 2019 de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS)^[7]. Estos errores, incluyen más de 400 enfermedades diferentes causadas por más de 400 genes responsables.^[20]

Avances históricos

Durante los últimos 20 años, la rápida evolución en el diagnóstico y tratamiento de las inmunodeficiencias primarias y el reconocimiento de la desregulación inmunitaria como una característica en algunos han llevado al uso de "errores innatos de la inmunidad". como un término más amplio. utilizado para describir estos trastornos.

Históricamente, las deficiencias inmunitarias se han caracterizado como trastornos monogénicos que dan como resultado deficiencias inmunitarias que afectan a las células T, las células B, la combinación de células T y B o trastornos inmunitarios innatos. La clasificación de inmunodeficiencias de la IUIS ha evolucionado con el tiempo para incluir 10 categorías, con trastornos de desregulación inmunológica que representan un nuevo subconjunto

El desarrollo y el uso generalizado de las pruebas de detección para recién nacidos han ayudado a identificar la inmunodeficiencia combinada grave (SCID) antes, lo que da como resultado mejores resultados. Las mejoras continuas y la accesibilidad de la secuenciación genética han ayudado a identificar nuevas enfermedades IEI a un ritmo acelerado. El primer HCT exitoso para la inmunodeficiencia combinada severa (SCID) se informó en 1968^[12]. Desde entonces, los avances en la terapia génica y el trasplante de médula ósea han hecho posible el tratamiento de enfermedades que de otro modo serían mortales.^[16]

Epidemiología

La mayor parte de las estimaciones de la prevalencia de los errores innatos de la inmunidad se han basado en poblaciones seleccionadas, como hospitales de tercer nivel o registros de un solo centro. Los informes de varios registros de EII en diferentes países muestran una prevalencia de 1: 8500 a 1: 100000 para pacientes sintomáticos. Sin embargo, se ha observado que los EII están infradiagnosticadas y no son reportados.^[1]

Las bases de datos mundiales han mostrado variaciones geográficas y raciales en la epidemiología de las EII. Estas, son más comunes en regiones con altas tasas de matrimonio consanguíneo, ya que la mayoría tiene un modo de herencia autosómico recesivo. Por ejemplo, los datos publicados de poblaciones altamente consanguíneas, como ejemplo, en la región de Medio Oriente / África del Norte (MENA), han demostrado que los matrimonios consanguíneos son una práctica común en esta región, con una incidencia general que oscila entre el 20 y el 50%.^[15] .

En general, se ha observado, que los pacientes con EII tienen un riesgo significativamente mayor en el diagnóstico en países de Asia y África, los continentes con el informe más alto de mortalidad infantil. ^[1]. En nuestro país, García y col. publicaron los resultados obtenidos de 1970 a 2000 en el Instituto Nacional de Pediatría. Durante este periodo, se diagnosticaron 171 pacientes con inmunodeficiencia primaria, sobre todo ataxia telangiectasia (24.5%), agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (11.1%) e inmunodeficiencia común variable (8.7%); sin embargo, este estudio al ser retrospectivo y tener ciertas limitaciones, no permitió calcular la incidencia de estos trastornos en nuestra población.

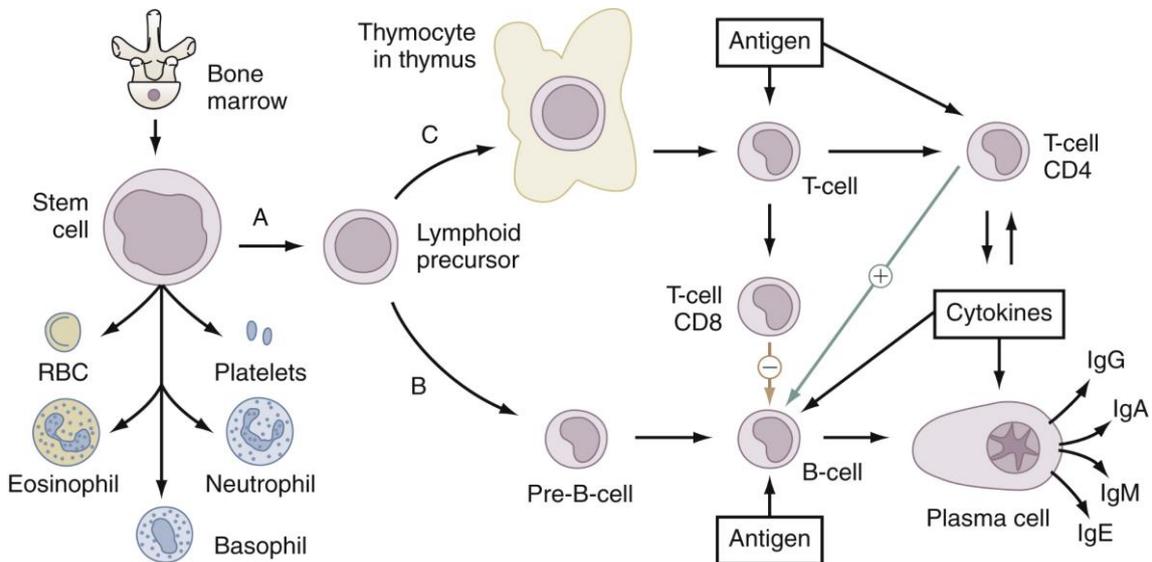
Otros estudios retrospectivos que se han realizado en el Instituto Nacional de Pediatría, en pacientes con inmunodeficiencias primarias, han reportado una mediana de la edad de inicio, de infecciones de repetición, de 12.8 meses; así como una mediana de edad al momento del diagnóstico de 5.5 años, con un promedio de retraso en el diagnóstico de 3.8 años y, por consiguiente, de retraso en el inicio del tratamiento sustitutivo con IgG intravenosa. Por lo que se ha observado que en México existen sesgos en la prevalencia de los EII debido al subregistro de los casos, producto del desconocimiento de los médicos sobre estos trastornos.^[5]

Fisiopatología

El sistema inmunitario, se puede dividir en componentes innatos y adaptativos. El sistema inmunitario innato comienza con barreras mecánicas, como la piel, células que no pueden generar receptores específicos de antígenos, como neutrófilos, eosinófilos, células NK, mastocitos, células dendríticas y monocitos/macrófagos; y a su vez, incluye el sistema del complemento y otras moléculas solubles que reconocen patógenos. El sistema inmunitario innato codifica una variedad de receptores limitados llamados receptores de reconocimiento de patrones que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), que son expresados por patógenos, así como patrones moleculares asociados al peligro (DAMP), que son productos endógenos derivados de estrés. o células moribundas.

El sistema inmunitario adaptativo es capaz de generar una amplia gama de receptores que reconocen antígenos. La respuesta inmunitaria adaptativa está compuesta por células B, que producen anticuerpos, y células T, que, a través

de receptores de células T, reconocen antígenos presentados por el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en las células presentadoras de antígenos.



En esta figura se aprecia el desarrollo inmunológico; los defectos a lo largo de la vía A dan como resultado inmunodeficiencias combinadas. La vía B es responsable de la producción normal de anticuerpos, mientras que la inmunidad mediada por células requiere la integridad de la vía C. Las citoquinas son productos solubles de linfocitos activados e incluyen interleucinas e interferones.

Las deficiencias del sistema inmunitario pueden afectar a los linfocitos (p. ej., inmunodeficiencias humorales y/o celulares), los fagocitos (p. ej., enfermedad granulomatosa crónica), el sistema del complemento (p. ej., deficiencia de C3) y las barreras mucosas (p. ej., síndrome de cilios inmóviles); entre otros defectos posteriormente mencionados. [11]

Los errores innatos de la inmunidad se caracterizan precisamente por una desregulación del sistema inmunológico debido a que puede conducir a múltiples enfermedades autoinmunes, linfoproliferación y neoplasias malignas, de tal forma, si no se diagnostica de inmediato, estas podrían tener un impacto negativo en el pronóstico del paciente. Las alteraciones de la constitución o selección de los receptores de linfocitos pueden ser la base de los errores innatos de la inmunidad, asociadas con la desregulación inmunitaria debido a la ruptura de los mecanismos centrales de tolerancia. Algunos mecanismos, como la actividad reguladora de las células T y la función del receptor CTLA, son necesarios para mantener la tolerancia y evitar la aparición de autoinmunidad. Es por ello, que el correcto funcionamiento de muchas vías es fundamental para asegurar un equilibrio entre la activación, proliferación y eliminación de células activadas o agotadas. La infiltración linfocítica y sus consecuencias pueden afectar el bazo, los pulmones, el intestino, pero también los huesos y el sistema nervioso central [10]

Clasificación

En el año 2019, la clasificación del Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS), agregó 64 nuevos defectos genéticos que se informaron en los últimos 2 años desde 2017.^[3]

Dentro de los errores innatos de la inmunidad más frecuentes, encontramos:

- **Deficiencias primarias de anticuerpos**

Los defectos en la síntesis de anticuerpos pueden afectar a todas las clases de inmunoglobulinas (panhipogammaglobulinemia) o solo a una clase o subclase de inmunoglobulinas (deficiencia selectiva).

Las infecciones recurrentes inician entre los 4 meses y los 2 años de edad, esto es debido a que la IgG de transferencia materna brinda protección pasiva durante los primeros 3 a 4 meses de vida. Algunas formas de deficiencia primaria de anticuerpos se heredan como rasgos ligados al cromosoma X o autosómicos recesivos; por dicha razón, los antecedentes de familiares afectados, especialmente varones, tienen valor diagnóstico.

Dentro de las manifestaciones más observadas en estos pacientes son las infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores e inferiores, sin embargo, también presentan sepsis cutánea, infección intestinal, meningitis, artritis, esplenomegalia o púrpura. Los microorganismos infecciosos más frecuentes en estados de deficiencia de anticuerpos son las bacterias piógenas como los estafilococos, Haemophilus influenzae y Streptococcus pneumoniae. En cuanto a la clínica los pacientes pueden presentar falla de medro y las consecuencias de una sepsis previa, como membranas timpánicas rotas o bronquiectasias, y ausencia de amígdalas en la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. La medición de los niveles de inmunoglobulina sérica revelará cualquier anomalía cuantitativa grave.^[8]

- **Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) - Enfermedad de Bruton**

Los niños presentan infecciones piógenas recurrentes entre las edades de 4 meses y 2 años; sin embargo, también son susceptibles a los enterovirus. Las células B maduras circulantes están ausentes, pero las células T son normales e incluso aumentan. No se encuentran células plasmáticas en la médula ósea, los ganglios linfáticos o el tracto gastrointestinal. El gen responsable de XLA se encuentra en el brazo largo del cromosoma X. Su producto es una enzima citoplasmática conocida como tirosina quinasa de Bruton o BTK, al no contar con esta enzima, las células pre-B no pueden diferenciarse en células B. El diagnóstico clínico se basa en los niveles séricos muy bajos de todas las clases de inmunoglobulinas y la ausencia de linfocitos B maduros circulantes. El

diagnóstico confirmatorio se basa en la identificación de la mutación en el gen BTK.^[8]

- Síndrome de hiper-IgM

Forma ligada al cromosoma X, la cual se debe a una falla en la expresión del ligando CD40 en los linfocitos T CD4 +. Como resultado, las células T no activan el cambio de la producción de IgM a IgG o IgA en las células B estimuladas por antígenos con una mala organización de los centros germinales en los ganglios linfáticos. Estos pacientes además de ser susceptibles a infecciones bacterianas, también son susceptibles a neumonía por *Pneumocystis jiroveci* porque la función de las células T también se ve afectada.^[8]

- Deficiencia selectiva de IgA

Este es el defecto primario más común de la inmunidad específica, los niveles de IgA en suero son indetectables con concentraciones normales de IgG e IgM. La mayoría permanecen asintomáticos, sin embargo, algunas pueden desarrollar reacciones adversas después de transfusiones de sangre o plasma. La IgA no se puede reemplazar, por lo que el tratamiento se basará en una terapia antibiótica oportuna para las infecciones y una inmunización adecuada contra los patógenos respiratorios.^[8]

- Inmunodeficiencia común variable

Se presentan como deficiencia de anticuerpos en la infancia tardía o en la edad adulta. Además de las infecciones bacterianas recurrentes, los pacientes con inmunodeficiencia común variable, tienen una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes, como púrpura trombocitopénica idiopática, anemia perniciosa. Los granulomas afectan hasta al 20% de estos pacientes, y pueden causar daños a órganos diana (bazo, hígado, pulmones e intestino).^[8]

- Defectos primarios en la inmunidad mediada por células

El deterioro de la función de las células T suele ir acompañado de grados variables de disfunción de las células B, lo que refleja la cooperación de las células T-B necesaria para la producción eficaz de anticuerpos. Por lo tanto, la mayoría de los defectos son inmunodeficiencias combinadas (CID) y esto se refleja en la amplia gama de infecciones que experimentan estos pacientes. A continuación, se ilustran algunos ejemplos.^[8]

- Inmunodeficiencia combinada grave

Los lactantes en los que existe una muy mala función de las células T y de las células B y NK tienen una inmunodeficiencia combinada grave. Existen varias variantes genéticas, incluidas formas ligadas al cromosoma X (como mutaciones en la cadena gamma común del receptor de IL-2) y formas autosómicas recesivas (como mutaciones en la enzima adenosina desaminasa), todos los

niños afectados se presentan en los primeros semanas o meses de vida con falla de medro, diarrea crónica e infecciones respiratorias. Los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave fallecen antes de los 2 años de edad, a menos que se realice un trasplante de células madre hematopoyéticas.^[8]

- Síndrome de DiGeorge (deleción del cromosoma 22q11)

Los pacientes gravemente afectados presentan defectos cardiovasculares, hipocalcemia, facies anormales y disfunción tímica. La mayoría de las defunciones se deben a lesiones cardíacas y no a la inmunodeficiencia, que suele ser leve.^[8]

- Defectos primarios en la función de los fagocitos

La inmunidad humoral depende de la síntesis de anticuerpos y de los mecanismos efectores que eliminan el antígeno unido al anticuerpo. Los microorganismos opsonizados por la IgG y C3b se unen e ingieren fácilmente por las células fagocíticas. Por dicha razón, la inmunidad específica requiere mecanismos efectores inespecíficos para su funcionamiento eficaz; esto explica en parte las similitudes entre las complicaciones infecciosas que experimentan los pacientes con defectos de síntesis de anticuerpos y aquellos con disfunción de los neutrófilos.^[8] La neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1.000 células/mm³ y se asocia con un riesgo significativamente mayor de desarrollar infecciones bacterianas y fúngicas graves, en especial cuando el RAN es inferior a 500 células/mm³ ^[14]. Los defectos en la función de los neutrófilos pueden ser cuantitativos (neutropenia) o cualitativos (disfunción de los neutrófilos). Sin embargo, independientemente de la causa básica, las características clínicas de las infecciones son similares y son posibles ciertas generalizaciones.

- Las infecciones son recurrentes y prolongadas.
- Las características clínicas pueden ser mínimas a pesar de una infección grave.
- Las infecciones responden mal a los antibióticos.
- Suelen ser infecciones causadas por estafilococos.
- Involucran la piel y las membranas mucosas.
- Se complican con linfadenopatía supurativa.^[8]

- Enfermedad granulomatosa crónica

Enfermedad que resulta de la imposibilidad de producir altas concentraciones de radicales de oxígeno tóxicos durante el "estallido respiratorio" que acompaña a la activación de los fagocitos. Regularmente se hereda como un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, la falla se encuentra en la incapacidad para la producción de la NADPH funcional. Esta enfermedad se presenta en los primeros 3 meses de vida como sepsis cutánea grave causada por *Staphylococcus aureus* o infecciones fúngicas con *Candida albicans* o *Aspergillus fumigatus*. Las

complicaciones resultantes incluyen linfadenopatía regional, hepatoesplenomegalia, abscesos hepáticos y osteomielitis.^[8]

- Deficiencia primaria del complemento

Las deficiencias hereditarias de los componentes del complemento se asocian con síndromes clínicos. La mayoría de los pacientes que presentan deficiencia de C1, C4 o C2 presentan un síndrome de erupción malar, artralgia, glomerulonefritis, fiebre o vasculitis crónica debido al depósito de complejos inmunes en los tejidos. Los pacientes con deficiencia de C3 tienen una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas potencialmente mortales como neumonía, septicemia y meningitis. Existe una asociación llamativa entre las deficiencias de C5, C6, C7, C8 o la propidina y la infección recurrente por neisseria. La mayoría de los pacientes presentan meningitis meningocócica recurrente, con menos frecuencia septicemia gonocócica y artritis.

El angioedema hereditario está causado por la deficiencia del inhibidor del primer componente del complemento (inhibidor de C1). Los pacientes no son susceptibles a infecciones, pero experimentan ataques recurrentes de edema cutáneo, intestinal o laríngeo que pueden ser fatales.^[8]

Diagnóstico:

Las formas más frecuentes de inmunodeficiencias primarias (inmunodeficiencia combinada, deficiencias de anticuerpos y defectos de la inmunidad innata) se caracterizan por diferentes susceptibilidades a patógenos. Por lo tanto, la historia clínica (lugar de origen, edad de inicio de síntomas y gravedad de las infecciones) podría proporcionar información útil sobre los posibles mecanismos subyacentes de la inmunodeficiencia. Los antecedentes familiares también son importantes en el abordaje de los EII, debido a la herencia monogénica de la mayoría de las formas de estos trastornos.^[2] Pistas adicionales de la presencia de un EII son el retraso del crecimiento con o sin diarrea crónica, infecciones persistentes tras recibir vacunas de microorganismos vivos y candidiasis oral o cutánea crónica.^[9]

La exploración detallada, puede proporcionar datos relevantes; por ejemplo, los pacientes con agammaglobulinemia muestran ausencia de amígdalas y otros tejidos linfoides; por otro lado, el albinismo parcial caracteriza a los trastornos de dilución pigmentaria, se observan ataxia y telangiectasias oculares en la ataxia-telangiectasia; la microcefalia es común en las inmunodeficiencias asociadas con defectos en la reparación del ADN; las Petequias y otras manifestaciones hemorrágicas asociadas con el eccema son sugestivas de WAS, por mencionar algunos ejemplos de EII.^[13]

Las pruebas de laboratorio son el primer paso en la evaluación de la inmunidad humoral, la determinación de Ig en suero (IgG, IgM, IgA e IgE), ayudará a diagnosticar o al menos señalar una sospecha de deficiencias cuantitativas de Ig, como agammaglobulinemia congénita, inmunodeficiencia común variable o

deficiencia selectiva de IgA y cambios humorales asociados con otros defectos, como el síndrome de hiper-IgE o hiper-IgM. [18]

Debido a la diversidad de manifestaciones clínicas, es importante que la realización de la investigación de laboratorio de los EII se dirija con base en el fenotipo clínico y un tamizaje inmunológico inicial. Varios estudios han demostrado la importancia de los antecedentes familiares como señal de alerta. Las pruebas complementarias deben seguir una secuencia de complejidad creciente, desde un simple hemograma y medición de los niveles de inmunoglobulinas, hasta la secuenciación completa del exoma o genoma, utilizando la técnica de secuenciación de nueva generación.

El retraso desde las manifestaciones iniciales hasta el diagnóstico de EII para los casos índice suele ser de varios años. Una causa importante de los retrasos en el diagnóstico es la escasa especificidad de los síntomas de presentación iniciales, que no se reconocen como indicadores de un EII subyacente. De hecho, no sería racional diagnosticar una IEI en todos los pacientes que presentan neumonía o trombocitopenia autoinmune, pero la combinación de estas 2 manifestaciones o su aparición en un pacientes con características sindrómicas debería alertar para su estudio. [19]

Tratamiento

En cuanto al tratamiento, se recomienda realizar medidas preventivas, cualquier paciente hospitalizado que esté siendo evaluado por un posible diagnóstico de inmunodeficiencia combinada severa (SCID) debe ser trasladado a una sala de aislamiento. Se debe aislar a los recién nacidos que están en casa de los visitantes y de los niños pequeños que tienen más probabilidades de ser reservorios de infecciones, y se debe usar una buena higiene de las manos; a su vez, se recomienda administrar a los recién nacidos productos irradiados con leucorreducción cuando se realizan transfusiones, esto es especialmente crítico para los pacientes con SCID o inmunodeficiencia combinada (CID), porque cualquier leucocito residual en una transfusión podría conducir a la enfermedad de injerto contra huésped; los pacientes con SCID o CID, o aquellos que están siendo considerados para trastornos de linfopenia de células T, no deben recibir vacunas vivas, ya sean virales o bacterianas, porque estas vacunas pueden conducir a una infección diseminada; desde luego, para los pacientes con SCID, CID o inmunodeficiencia primaria mediada por anticuerpos, debe iniciarse la profilaxis bacteriana, en estos casos se ha observado que la amoxicilina es el medicamento más utilizado para los recién nacidos; la terapia antifúngica está indicada para pacientes con SCID y enfermedad granulomatosa crónica (CGD) y esta, se debe iniciar con trimetoprim-sulfametoxazol para la profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii* en el caso para SCID, y contra *Staphylococcus aureus* para el caso de CGD.

El tratamiento de la deficiencia de anticuerpos se basa en la terapia de reemplazo de inmunoglobulinas. El uso de profilaxis antibiótica en pacientes este

grupo de pacientes podría ser beneficioso en pacientes con bronquiectasias y sinusitis recurrentes.

Los defectos de los neutrófilos requieren profilaxis antibiótica y antifúngica regular. El trasplante con células madre hematopoyéticas (TCMH) es el tratamiento de elección para las deficiencias de adhesión leucocitaria (LAD) y puede proponerse para pacientes con EGC que tienen donantes familiares compatibles con el antígeno leucocitario humano (HLA).

Los pacientes con Síndrome de Wiskott Aldrich (WAS) deben ser tratados con infusión de inmunoglobulinas, profilaxis con antibióticos y medidas apropiadas para prevenir episodios hemorrágicos graves. Sin embargo, la terapia final de WAS está representada por medio de TCMH. La demostración de la falta de expresión de la proteína WASP podría ayudar a identificar a los pacientes de alto riesgo que deberían ser tratados con TCMH.^[2]

En particular, los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave (SCID) representan una urgencia médica pediátrica, ya que estos pacientes son muy susceptibles a infecciones potencialmente mortales. En estos casos, el TCMH proporciona un tratamiento curativo y que aumenta la tasa de supervivencia.^[4]

Debido a lo mencionado previamente, es muy importante realizar un TCMH antes de que el paciente desarrolle complicaciones relacionadas con la enfermedad. Se espera que los niños con SCID que no tengan complicaciones al momento del trasplante y que tengan donantes compatibles con HLA tengan una probabilidad superior al 90% de supervivencia a largo plazo. En ausencia de un donante familiar compatible, el trasplante haploidéntico de los donantes parentales representa una opción disponible y ofrece una alta probabilidad de curación. Sin embargo, algunas formas de CID se caracterizan por un peor resultado después de un TCMH ^[15]. Se ha reportado una menor tasa de supervivencia y una mayor tasa de complicaciones después de un HCT en pacientes con SCID sensible a la radiación, síndrome de Omenn, deficiencia del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (HLA de clase II) y deficiencia de adenosina-desaminasa (ADA) que no tenían hermanos compatibles con HLA. ^[13] A pesar de los avances recientes en las técnicas de TCMH, muchos pacientes sufren complicaciones relacionadas con esta terapia y requieren apoyo en cuidados intensivos. Estos pacientes necesitan cuidados de alto nivel de dependencia que pueden ser proporcionados por TCMH pediátrico, pero se requiere el ingreso en la UCIP cuando se presenta la necesidad de ventilación invasiva, inotrópico y TSR.^[15]

Complicaciones

Es bien conocido que los pacientes con EII sufren una gran gama de complicaciones dentro de las que se encuentran enfermedades infecciosas y no infecciosas, debido a que estos sufren una mayor susceptibilidad a las infecciones por la existencia de defectos en los neutrófilos, macrófagos, proteínas del complemento y subpoblaciones de linfocitos. Entre las

complicaciones infecciosas, los signos y síntomas respiratorios presentan una causa importante de mortalidad y morbilidad entre los pacientes que padecen EII.^[2] Las infecciones recurrentes del tracto respiratorio a menudo constituyen la primera señal de advertencia en algunos EII, los agentes etiológicos más comúnmente asociados a neumonía en estos pacientes dependerán del tipo de EII pero generalmente incluyen *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, seguidos de *Mycoplasma* spp., *Staphylococcus* spp., *Moraxella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* y otros, patógenos virales, y más raramente *Pneumocystis jirovecii* y varios hongos^[19]. Las complicaciones del tracto respiratorio inferior, además de la neumonía, como las bronquiectasias y enfermedades pulmonares intersticiales, generalmente se consideran más importantes y también más específicas para el pronóstico de los pacientes con EII.^[2]

Por otro lado, se ha observado que la infección bacteriana grave de aparición comunitaria (COSBI) es un evento raro, pero potencialmente mortal, este puede tener mala evolución por comorbilidades, inmunodeficiencia primaria o adquirida o susceptibilidades genéticas específicas. Las condiciones como asplenia, agammaglobulinemia o deficiencia temprana de proteínas en la vía clásica del complemento confieren mayor susceptibilidad a la infección causada por bacterias encapsuladas como *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*. Los defectos en las vías del complemento clásicas o alternativas se asocian con infección meningocócica invasiva y recurrente. Estudios anteriores han sugerido que los EII a menudo se diagnostica después de un episodio de COSBI. Hasta en el 80% de los pacientes con deficiencia del complemento, se diagnosticaron después de un episodio de meningitis bacteriana (principalmente meningocócica). El Centro de Referencia para Inmunodeficiencias Heredadas y la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias han establecido recomendaciones para la evaluación del sistema inmune después de cualquier episodio de COSBI que se produzca en un niño sin una comorbilidad evidente que explique la infección. Por lo que la evaluación del sistema inmune de primera línea debe incluir una biometría hemática completa, pruebas de inmunoglobulina (Ig) sérica y serología de vacunas.

En el caso de infección causada por bacterias encapsuladas, un frotis de sangre para buscar cuerpos de Howell-Jolly, una ecografía abdominal para buscar asplenia y la investigación de la vía del complemento. Se ha demostrado que la investigación sistemática de un EII después de una infección grave es eficaz y de hecho en los niños que fallecen, diagnosticar un EII puede ser relevante para el estudio de los hermanos que pudieran tener también un EII.^[6] Sin embargo, los pacientes con EII también pueden presentar una variedad de complicaciones no infecciosas que incluyen manifestaciones malignas, alérgicas, inflamatorias y autoinmunes. En algunos casos, estas manifestaciones no infecciosas (como las enfermedades autoinmunes) pueden ser la primera manifestación clínica predominante de la inmunodeficiencia subyacente.^[2]

Por otro lado, también es importante como prevención en la atención primaria del paciente pediátrico, investigar los casos de enfermedad de progresión lenta y se deben observar las neumonías que no se resuelven con múltiples ciclos de antibióticos y que requieren de ingreso hospitalario, antibióticos intravenosos o de la asistencia en cuidados intensivos, junto con una alta frecuencia de neumonías a lo largo del tiempo (una neumonía por año durante más de un año). La neumonitis o bronquitis de progresión lenta en un lactante que requiere ingreso, en particular en la unidad de cuidados intensivos, deben considerarse como posibles manifestaciones de EII.^[2]

Hospitalización en la UCIP

En cuanto a su relación con su manejo en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), estudios previos han demostrado que los pacientes menores de 6 meses de edad tienen ingresos en la UCIP más frecuentes, además de presentar tasas de supervivencia más bajas, ya que se ha visto que las formas graves de EPI como la SCID y el síndrome de Omenn suelen presentarse en edades más tempranas de la vida. De la misma forma, se ha observado que los pacientes con CID, especialmente los pacientes con síndrome de Omenn, tienen el peor pronóstico en comparación con otras IDP debido a la gravedad de las manifestaciones y las infecciones.

Los problemas respiratorios fueron el principal motivo de ingreso en la UCIP. Al-Herz y col. mostraron que la sepsis y la neumonía eran las causas más comunes de muerte en pacientes con EII. A su vez, se ha demostrado que la necesidad de intubación y ventilación mecánica es la causa más común de ingreso en la UCIP en niños después de un HCT por EII y otros trastornos no malignos.

Informes anteriores mostraron que el riesgo de mortalidad era alto para los pacientes que requerían ventilación asistida en UCIP. El riesgo de muerte es mayor, especialmente si el paciente tiene neumonía por CMV. Evitar la intubación y la ventilación mecánica es un objetivo principal en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en pacientes inmunodeprimidos porque están predispuestos a infecciones bacterianas secundarias y neumonía asociada al ventilador (NAV). La ventilación no invasiva podría ser una opción de tratamiento exitosa para los pacientes que se encuentran en una etapa temprana de insuficiencia respiratoria hipoxémica.

A pesar de los avances recientes en las técnicas de HCT, muchos pacientes sufren complicaciones relacionadas con HCT y requieren apoyo en cuidados intensivos. Estos pacientes necesitan cuidados de alto nivel de dependencia que pueden ser proporcionados por salas de HCT pediátrico, pero el ingreso en la UCIP es necesario cuando se presenta la necesidad de ventilación invasiva, inotrópico y TSR. La necesidad de soporte ventilatorio, TSR y presencia de MOF se han asociado significativamente en estudio previos.^[14]

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con inmunodeficiencia primaria presentan una susceptibilidad incrementada a infecciones las cuales son de una gravedad mayor que una persona inmunocompetente. Estas complicaciones representan una causa importante de ingreso a terapia intensiva, así como un mayor de tiempo de estancia intrahospitalaria. Sin embargo, existen otras complicaciones no infecciosas que pudieran condicionar el ingreso a terapia intensiva, como lo son, complicaciones de desregulación inmune como el síndrome de activación de macrófago, o bien, manifestaciones de autoinmunidad grave.

Existen pocos estudios en la literatura que reporten la evolución de los pacientes con EII hospitalizados en terapia intensiva, pero algunos han descrito que podrían tener un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, en México hasta el momento no se ha reportado esta información; es por esto que este estudio tiene como finalidad describir las características clínicas y complicaciones infecciosas y no infecciosas de los pacientes con errores innatos de la inmunidad que se encuentran hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, así como también, el desenlace que estos presentan durante su hospitalización.

2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y las complicaciones de los pacientes con errores innatos de la inmunidad que ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica?

3. JUSTIFICACIÓN

Es de gran importancia, determinar las principales causas de morbi mortalidad y las complicaciones asociadas de los pacientes con Errores Innatos de la Inmunidad que ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, a su vez, es parte fundamental, la identificación de factores de riesgo relacionados a su ingreso y evolución para su descripción en este estudio, debido a que de esta manera, se podrá abordar el manejo médico; y desde luego, en un futuro, poder ofrecer mejores alternativas terapéuticas; estableciendo de acuerdo al desarrollo de complicaciones el pronóstico a corto y mediano plazo, de esta manera, se podrán implementar medidas de prevención para futuros episodios.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Describir las características clínicas y la evolución de los pacientes con errores innatos de la inmunidad en la terapia intensiva del Instituto Nacional de Pediatría del 2015 al 2021.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas de pacientes con errores innatos de la inmunidad que requieren tratamiento en Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.
- Describir los errores innatos de la inmunidad que requieren tratamiento en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.
- Describir las medidas de soporte avanzada y complicaciones en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica de los pacientes con errores innatos de la inmunidad.
- Determinar las infecciones más frecuentes que se presentan en aquellos pacientes con errores innatos de la inmunidad que ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.
- Describir el tiempo de estancia hospitalaria y desenlace en pacientes con errores innatos de la inmunidad ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

- a) Clasificación de la investigación: Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional.
- b) Universo de estudio:
Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de errores innatos del metabolismo hospitalizados en el servicio de la Unidad de terapia intensiva pediátrica del 2015 al 2021.

Criterios de inclusión:

1. Expedientes de pacientes con diagnóstico enzimático o molecular de Error Innato de la inmunidad.
2. Expedientes de ambos sexos menores de 18 años.

Criterios de exclusión:

1. Ausencia de expediente clínico físico o electrónico.
2. Expedientes de los pacientes en donde se refiera el diagnóstico de una segunda enfermedad que justifique la causa de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

- c) Explicación de selección de los sujetos que participaron en la investigación: Pacientes con errores innatos de la inmunidad hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica en menores de 18 años en el Instituto Nacional de Pediatría del 2015-2021.

Tabla de variables

Nombre de la variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Sexo	Condición orgánica o femenina, de los animales	Cualitativa nominal. Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Personas de la misma edad o de una edad similar.	Cuantitativa	Años
Fecha de nacimiento	Indicación del día, mes y año en que sucede o se hace algo.	Cualitativa	Días
Fecha de ingreso	Indicación del día, mes y año en que sucede o se hace algo.	Cualitativa	Días
Fecha de egreso	Indicación del día, mes y año en que sucede o se hace algo.	Cualitativa	Días
Número de eventos en terapia intensiva	Hospitalización que requirió estancia en Terapia intensiva	Cuantitativa	Número de eventos
Error innato de la inmunidad (Clasificación IUIS)	Tipo de error innato de la inmunidad de acuerdo a la clasificación de la IUIS	Cualitativa nominal. Dicotómica	1. Inmunodeficiencia que afecta la inmunidad celular y humoral 2. Inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas 3. Inmunodeficiencia predominante de anticuerpos

			<ul style="list-style-type: none"> 4. Enfermedades de la desregulación inmunológica 5. Defectos congénitos del fagocito, en el número, función o ambos 6. Defectos en la inmunidad intrínseca e innata 7. Enfermedades autoinflamatorias
Infecciones al ingreso a la UTIP		Cualitativa nominal. Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> 1. Citomegalovirus 2. Aspergillus 3. Pneumocystis jirovecci 4. Micobacterias 5. Adenovirus 6. Norovirus 7. Campylobacter 8. Bacterianas 9. Otras
Infecciones durante su estancia en la UTIP		Cualitativa nominal. Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> 1. Citomegalovirus 2. Aspergillus 3. Pnemocystis jirovecci 4. Micobacterias 5. Rotavirus 6. Norovirus 7. Campylobacter 8. Bacterianas 9. Otras
Complicaciones en los pacientes que ingresan a la UTIP	Dificultad procedente de la concurrencia y encuentro de circunstancias diversas.	Cualitativa nominal. Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> 1. Complicaciones autoinmunes 2. Síndrome de activación de macrófagos o hemofagocítico 3. Complicaciones malignas 4. Complicaciones de desregulación inmune 5. Paro cardiorrespiratorio 6. Traqueostomía 7. Gastrostomía 8. Sepsis/Choque séptico

			<p>9. Coagulación intravascular diseminada</p> <p>10. Neumonía adquirida en la comunidad</p> <p>11. Neumonía asociada a los cuidados de la salud</p> <p>12. Estatus epiléptico</p>
Procedimientos los pacientes con EII durante su estancia en la UTIP	Dificultad procedente de la concurrencia y encuentro de circunstancias diversas.	Cualitativa nominal. Dicotómica	<p>1. Ventilación mecánica invasiva</p> <p>2. Uso de inotrópicos</p> <p>3. Uso de NPT</p> <p>4. Uso de sedación</p> <p>5. Muerte</p>
Tiempo de estancia intrahospitalaria	Número de días que, en promedio, permanecen los pacientes internados en el hospital	Cuantitativa	<p>1. menos de 3 meses</p> <p>2. más de 3 meses</p>

6. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se empleó un muestreo no probabilístico, por conveniencia, en el que incluyó a todos los expedientes de pacientes con errores innatos de la inmunidad que al menos tuvieran un evento de hospitalización en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

El tamaño de la muestra empleado fue de 21 pacientes.

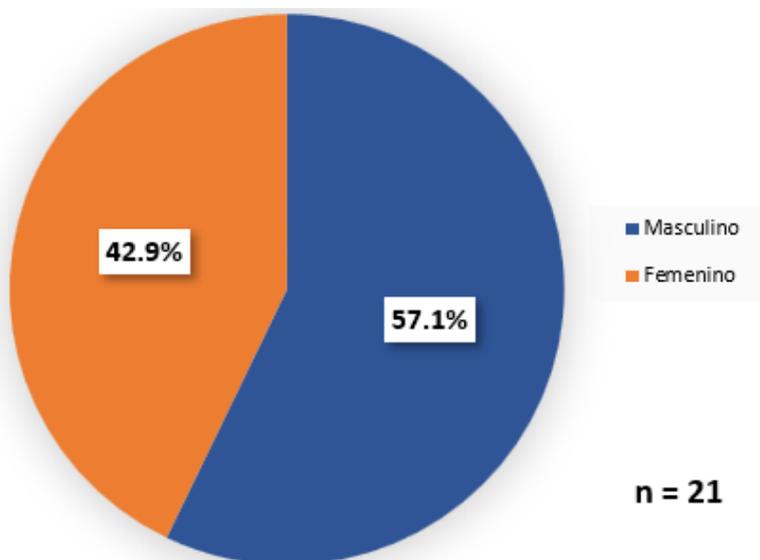
7. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En una primera fase se elaboró una base de datos en el programa excel en la que se incluyó la tabla de variables previamente mencionada, la cual posteriormente fue exportada al programa estadístico SPSS versión 26. De esta manera, para las variables cuantitativas (como la edad, el número de eventos ocurridos en la UTIP y el tiempo de estancia intrahospitalaria) se utilizó la mediana como medida de tendencia central y rango intercuartil como medida de dispersión, de acuerdo con la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Para la descripción de la distribución de las variables cualitativas (como el sexo, las infecciones al ingreso y durante la estancia en la UTIP, las complicaciones al ingreso y durante su estancia en la UTIP, las medidas de soporte, el desenlace y el tipo de error innato de la inmunidad) se reportaron con tablas de frecuencias y porcentajes y se expresaron en gráficas de sectores o de barras.

8. RESULTADOS

Se analizó información de 70 expedientes de pacientes de los cuales 21 cumplieron con los criterios de inclusión, en los cuales predominó el sexo masculino con 12 pacientes (57.1%), comparado con 9 (42.9%) del sexo femenino. **(Gráfica 1).**

Gráfica 1. Distribución de acuerdo con el sexo



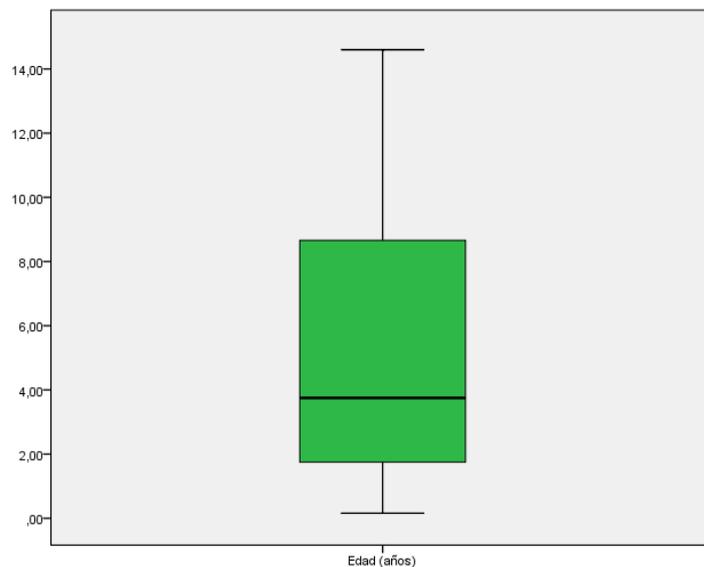
En cuanto a la edad, se obtuvo mediana de 3.8 años, con rango intercuartil (RIC) 7.6 y rango de 1 mes a 14.6 años. **(Tabla 1 y Gráfica 2).**

Tabla 1. Descripción cuantitativa de la edad

Variable	Mediana	Rango intercuartil	Valor mínimo	Valor máximo
Edad (años)	3.8	7.6	0.1	14.6

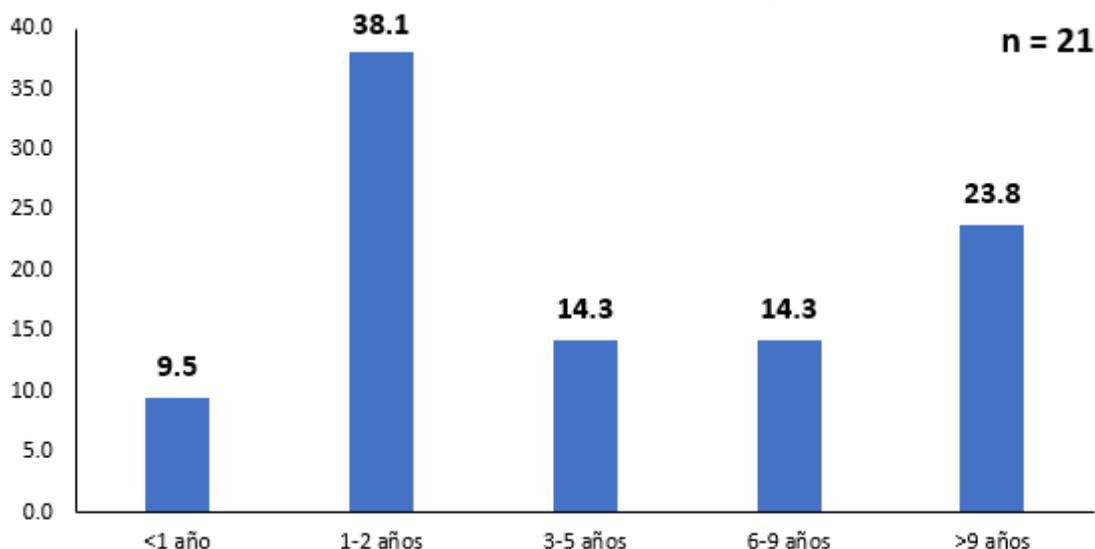
*Shapiro Wilk = 0.007

Gráfica 2. Distribución de la edad de los pacientes



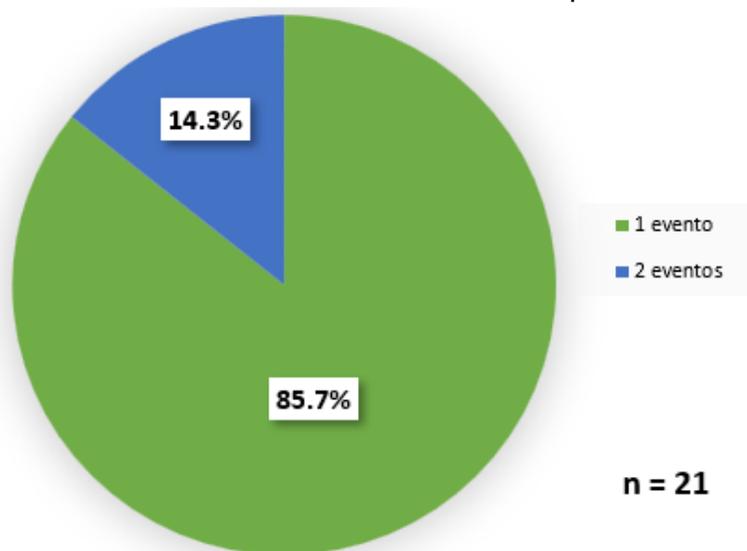
Desglosando por grupo de edad, se encontraron más pacientes con EII con edad de 1 a 2 años con 8 pacientes (38.1%), seguido del grupo de más de 9 años con 5 (23.8%), 3 a 5 años con 3 (14.3%), 6 a 9 con 3 (14.3%) y el menos frecuente fue menores de 1 año con 2 pacientes (9.5%). **(Gráfica 3).**

Gráfica 3. Distribución de los pacientes por grupo de edad



El número de ingresos a la terapia intensiva, fue de uno en 18 pacientes (85.7%), mientras que se observaron 2 eventos en los 3 pacientes restantes (14.3%). (Gráfica 4).

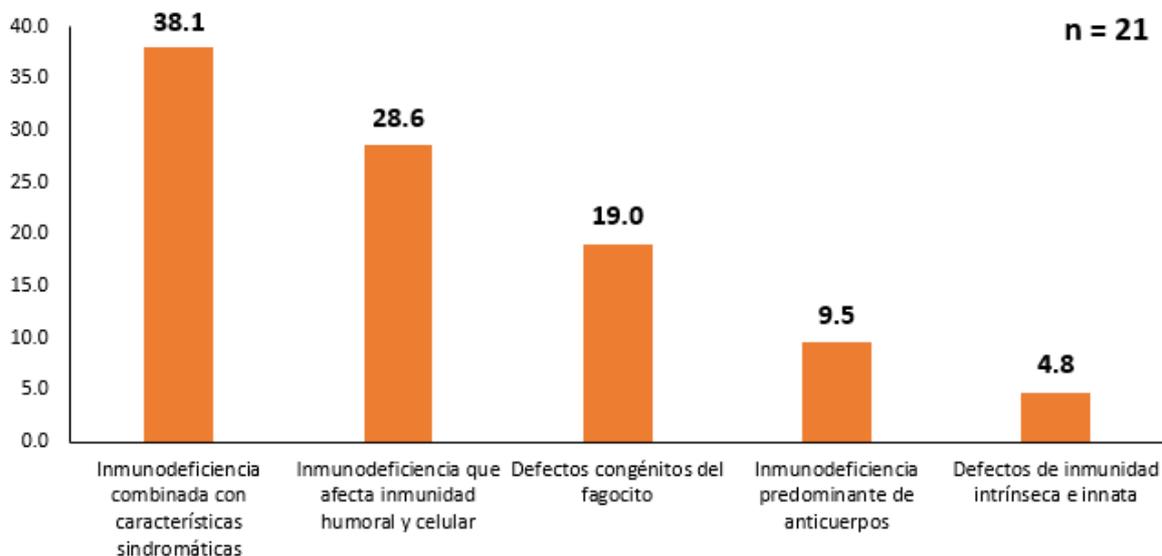
Gráfica 4. Frecuencia de eventos en terapia intensiva



Con respecto al tipo de EII, los más frecuentes fueron inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas en 8 pacientes (38.1%), dentro de estas se encontraron 3 pacientes con síndrome de Wiskott Aldrich, 3 con síndrome de hiperIgE y 2 con Ataxia telangiectasia; inmunodeficiencia que afecta inmunidad humoral y celular en 6 (28.6%) de las cuales 5 fueron inmunodeficiencia combinada grave y sólo 1 Anemia de Fanconi; mientras que los menos comunes fueron defectos congénitos del fagocito en número, función o ambos en 4 pacientes (19%), de los cuales todos los casos de trataron de Enfermedad Granulomatosa Crónica; inmunodeficiencia predominante de

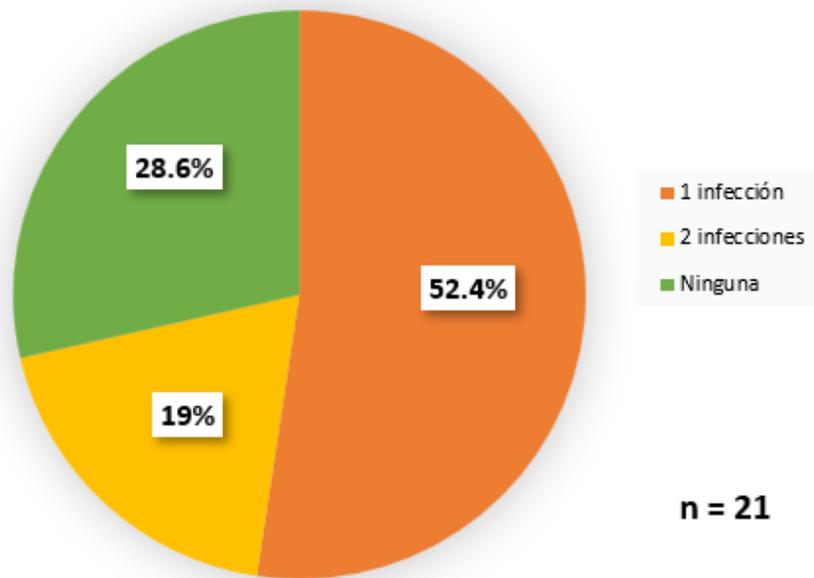
anticuerpos en 2 (9.5%) 1 caso fue de inmunodeficiencia común variable y 1 de agammaglobulinemia ligada al X, y defectos de la inmunidad intrínseca e innata en 1 (4.8%) en el que se encontró defecto del eje IFN gamma/IL-12. **(Gráfica 5).**

Gráfica 5. Frecuencia de errores innatos de la inmunidad

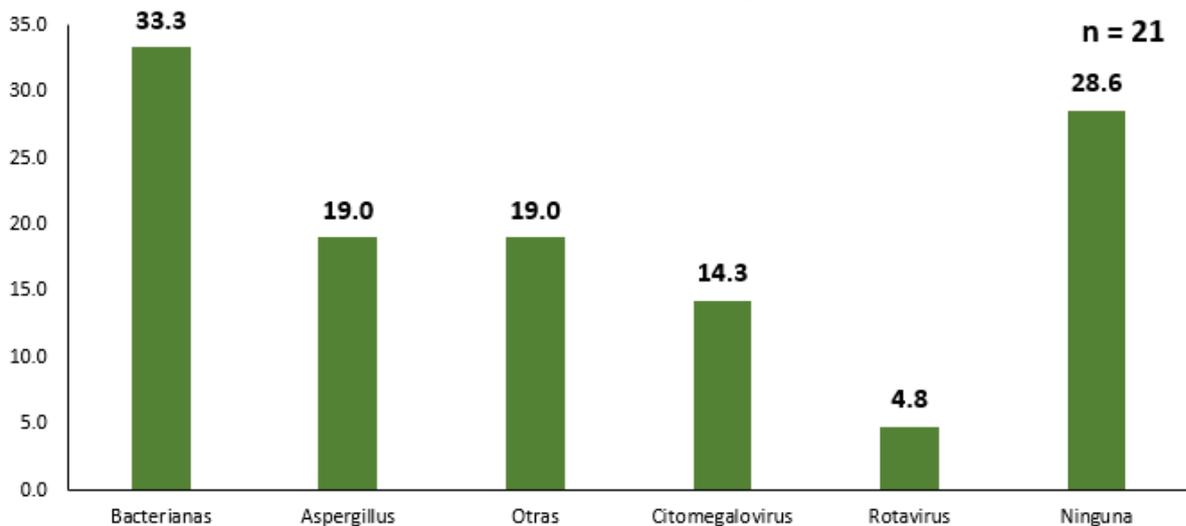


Al ingreso de la UTIP se identificó que 15 pacientes presentaron infección (71.4%), de los cuales en 11 se identificó solo una (52.4%) y en 4 pacientes dos infecciones (19%); mientras que en 6 (28.6%) no se registró infección comprobada al ingreso al servicio, de las cuales la causa de ingreso de 2 pacientes que ingresaron fue posterior a la realización de procedimiento quirúrgico (1 postoperado de remodelación craneal por avance fronto-orbitario e injerto autólogo en órbita y 1 postoperado de lobectomía + toracotomía posterolateral con colocación de sonda pleural), en 2 pacientes no se especificó la causa de ingreso, 1 paciente se ingresó por sospecha de choque séptico abdominal sin embargo, sin aislamiento de algún microorganismo, y por último, 1 paciente ingresado por síndrome de dificultad respiratoria aguda. **(Gráfica 6).** Las infecciones identificadas fueron bacterianas en 7 pacientes (33.3%), por *Aspergillus* en 4 (19%), otras en 4 (19%), por citomegalovirus en 3 (14.3%) y por rotavirus en 1 (4.8%), mientras que en 6 (28.6%) no se identificó ninguna. **(Gráfica 7).**

Gráfica 6. Número de infecciones al ingreso de la UTIP

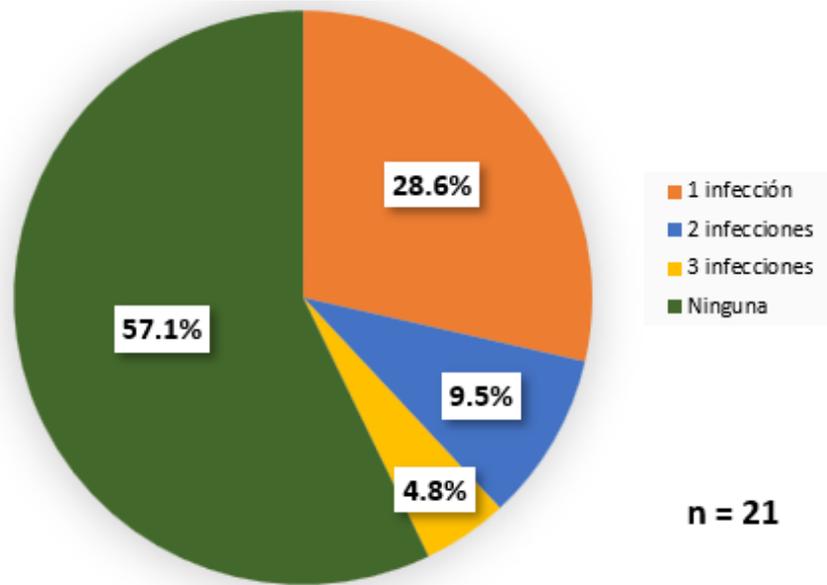


Gráfica 7. Infecciones identificadas al ingreso de la UTIP

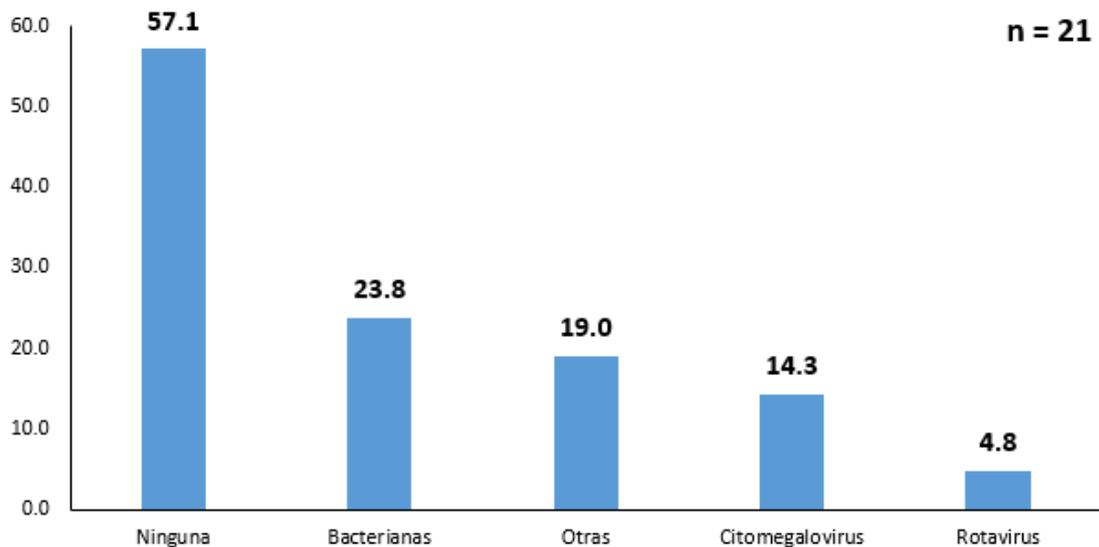


Durante la estancia en la UTIP, se identificó que 9 pacientes cursaron con infección (42.9%), de los cuales en 6 se identificó solo una (28.6%), en 2 con dos infecciones (9.5%) y en 1 paciente tres infecciones (4.8%); mientras que en 12 (57.1%) no se registró infección durante la estancia en el servicio. **(Gráfica 8)**. Las infecciones identificadas fueron bacterianas en 5 pacientes (23.8%), otras en 4 (19%), por citomegalovirus en 3 (14.3%) y por rotavirus en 1 (4.8%), mientras que en 12 (57.1%) no se identificó ninguna. **(Gráfica 9)**.

Gráfica 8. Número de infecciones durante la estancia en la UTIP



Gráfica 9. Infecciones identificadas durante la estancia en la UTIP



Se evaluaron las complicaciones en los pacientes que ingresan a la UTIP, y se identificó que 20 pacientes presentaron complicaciones (95.2%), de los cuales en 10 se identificó solo una complicación (47.6%), en 5 fueron dos complicaciones (23.8%), en 2 con tres complicaciones (9.5%) y en 3 pacientes cuatro complicaciones (14.3%); mientras que en 1 (4.8%) no se registró ninguna. **(Gráfica 10).** Las complicaciones más frecuentes fueron sepsis en 11 pacientes (52.4%); neumonía asociada a los cuidados de la salud en 7 (33.3%) y neumonía

adquirida en la comunidad en 7 (33.3%); y otras en 7 (33.3%), dentro de estas 7, uno de ellos presentó previo a hospitalización laceración del bazo durante intervención quirúrgica (laparotomía exploradora), un segundo paciente desde su ingreso con encefalopatía posterior reversible y edema cerebral severo, un tercer paciente ingresó por un choque hemorrágico complicación derivada de la colocación de catéter venoso central por venodisección, un cuarto paciente ingresó tras complicarse posterior a una toractomía con lobectomía presentando desgarro de la vena pulmonar por lo que se realizó neumonectomía total derecha, un quinto paciente desde su ingreso con complicación de síndrome de dificultad respiratoria aguda severo sin especificación de proceso infeccioso a nivel pulmonar, un sexto paciente desde su ingreso con encefalopatía de origen metabólico por hiponatremia hipoosmolar severa y trombosis de la vena cava inferior, y finalmente, un séptico paciente que se ingresó posterior a la realización de toracotomía + lobectomía de un lóbulo. A su vez, dentro de las complicaciones relevantes, 2 fueron malignas, 1 de ellas por linfoma difuso de células grandes B y la segunda una lesión neoplásica de tallo con extensión talámica. (Tabla 2).

Gráfica 10. Número de complicaciones en los pacientes que ingresan en la UTIP

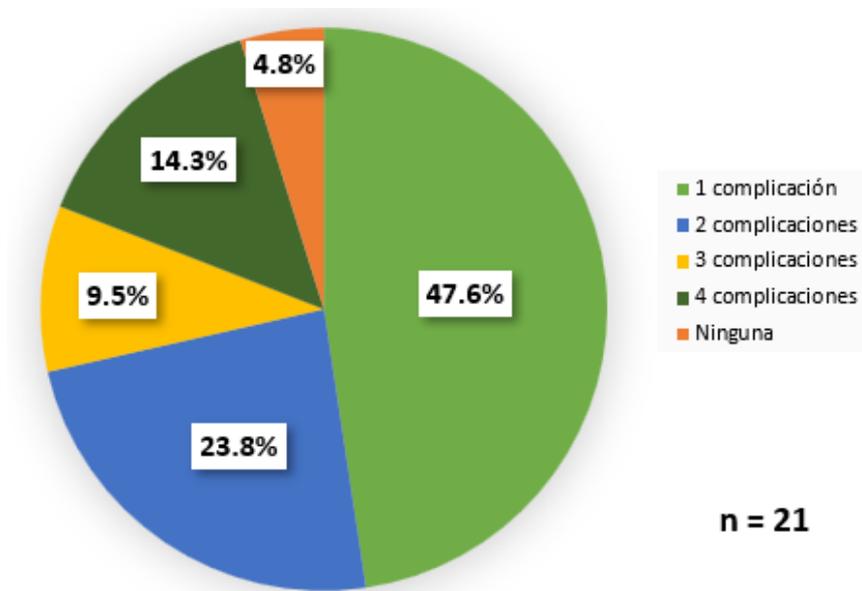
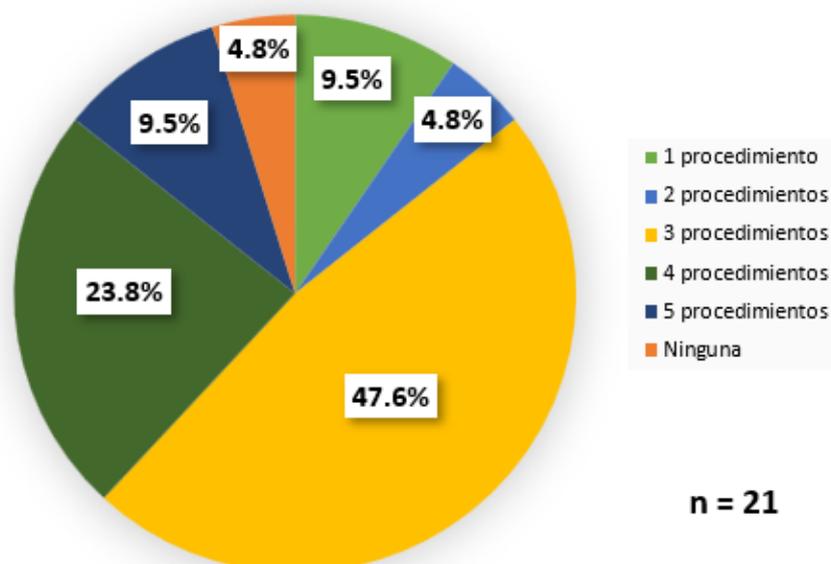


Tabla 2. Complicaciones en los pacientes que ingresan en la UTIP

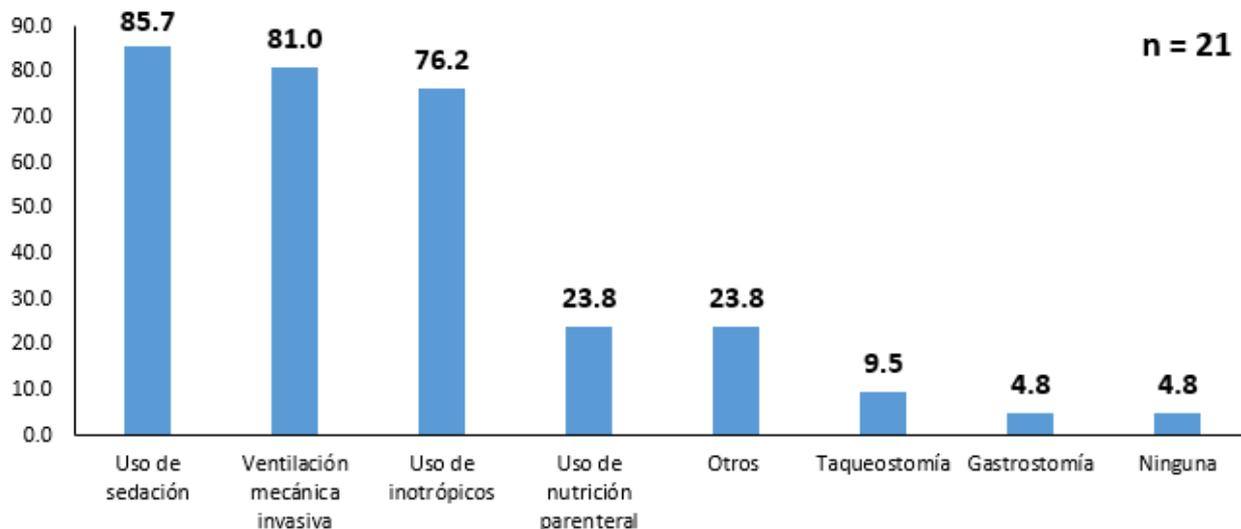
Complicaciones en los pacientes que ingresan a la UTIP	No.	%
		21
Sepsis	11	52.4
Otras	7	33.3
Neumonía asociada a los cuidados de la salud	7	33.3
Neumonía adquirida en la comunidad	5	23.8
Síndrome de activación de macrófagos o hemofagocítico	3	14.3
Paro cardiorrespiratorio	3	14.3
Complicaciones malignas	2	9.5
Estatus epiléptico	2	9.5
Complicaciones autoinmunes	1	4.8
Coagulación intravascular diseminada	1	4.8
Ninguna	1	4.8

En cuanto a las medidas de soporte otorgadas durante la estancia en la UTIP, se identificó que 20 pacientes requirieron diversos procedimientos (95.2%), de los cuales 2 requirieron solo un procedimiento (9.5%), en 1 fueron dos procedimientos (4.8%), 10 con tres procedimientos (47.6%), 5 con 4 medidas (23.8%), 2 pacientes con 5 procedimientos (9.5%); mientras que 1 (4.8%) no requirió ninguna medida de soporte. **(Gráfica 11)**. Los procedimientos más frecuentes fueron uso de sedación en 18 pacientes (85.7%), ventilación mecánica invasiva en 17 (81%) y uso de inotrópicos en 16 (76.2%); mientras que los menos comunes fueron uso de nutrición parenteral en 5 (23.8%), otros procedimientos en 5 (23.8%), traqueostomía en 2 (9.5%) y gastrostomía en 1 (4.8%). **(Gráfica 12)**.

Gráfica 11. Número de procedimientos realizados en los pacientes de la UTIP

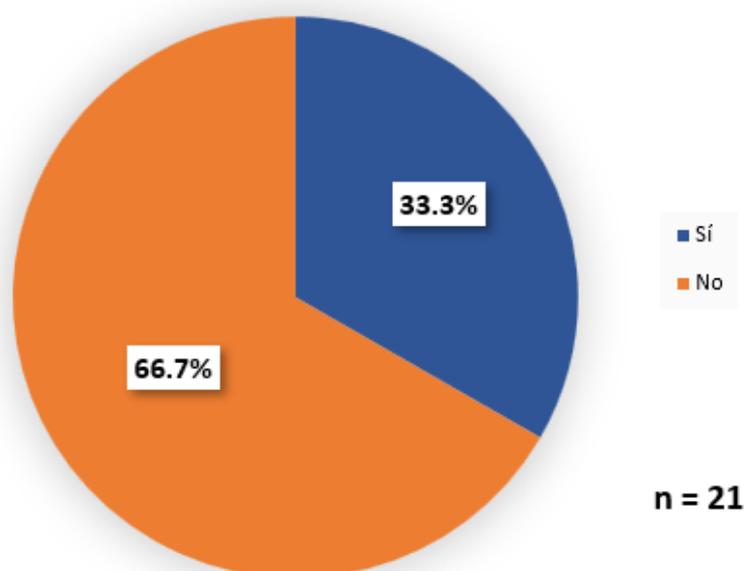


Gráfica 12. Procedimientos realizados en los pacientes de la UTIP



El tiempo de estancia hospitalaria en todos los pacientes fue menor a 3 meses y se identificaron 7 defunciones (33.3%). (**Gráfica 13**).

Gráfica 13. Frecuencia de defunción en los pacientes con EII



Se compararon los diferentes EII identificados en los pacientes con base en diversas variables y se encontró lo siguiente:

Sexo: Se identificó que el sexo masculino fue más frecuente en EII como inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (41.3%) y defectos congénitos del fagocito (25%) que en el femenino; mientras que el resto de EII fueron más frecuentes en el sexo femenino. (**Tabla 3**).

Tabla 3. Comparación de los EII por sexo

Variable	Sexo			
	Masculino		Femenino	
	n = 12	%	n = 9	%
Errores innatos de la inmunidad				
Afecta inmunidad humoral y celular	3	25.0	3	33.3
Combinada con características sindromáticas	5	41.7	3	33.3
Predominante de anticuerpos	1	8.3	1	11.1
Defectos congénitos del fagocito	3	25.0	1	11.1
Defectos de inmunidad intrínseca e innata	0	0.0	1	11.1

Grupo de edad: En los pacientes de 0 a 2 años de edad fueron más comunes los EII de tipo inmunodeficiencia que afecta inmunidad humoral y celular (60%) e inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (20%); en el grupo de 3 a 9 años se identificó sobre todo inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (50%) y defectos congénitos del fagocito (33.3%); y en el grupo de mayores de 9 años, principalmente inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (60%). **(Tabla 4).**

Tabla 4. Comparación de los EII por grupo de edad

Variable	Grupo de edad					
	0 a 2 años		3 a 9 años		>9 años	
	n = 10	%	n = 6	%	n = 5	%
Errores innatos de la inmunidad						
Afecta inmunidad humoral y celular	6	60.0	0	0.0	0	0.0
Combinada con características sindromáticas	2	20.0	3	50.0	3	60.0
Predominante de anticuerpos	0	0.0	1	16.7	1	20.0
Defectos congénitos del fagocito	1	10.0	2	33.3	1	20.0
Defectos de inmunidad intrínseca e innata	1	10.0	0	0.0	0	0.0

Número de infecciones al ingreso de la UTIP: Se detectó una infección en pacientes con inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (54.5%), inmunodeficiencia que afecta inmunidad humoral y celular (27.3%) y defectos congénitos del fagocito (18.2%); mientras que se detectaron 2 infecciones en inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (50%), inmunodeficiencia que afecta inmunidad humoral y celular (25%) y defectos congénitos del fagocito (25%). Por otro lado, en los pacientes con inmunodeficiencia predominante de anticuerpos y con defectos de inmunidad intrínseca e innata, no se identificaron infecciones al ingreso. **(Tabla 5).**

Tabla 5. Comparación de los EII por número de infecciones al ingreso a UTIP

Variable	Errores innatos de la inmunidad									
	Afecta inmunidad humoral y celular		Combinada con características sindromáticas		Predominante de anticuerpos		Defectos congénitos del fagocito		Defectos de inmunidad intrínseca e innata	
	n = 6	%	n = 8	%	n = 2	%	n = 4	%	n = 1	%
Número de infecciones al ingreso a la UTIP										
1 infección	3	27.3	6	54.5	0	0.0	2	18.2	0	0.0
2 infecciones	1	25.0	2	50.0	0	0.0	1	25.0	0	0.0
Ninguna	2	33.3	0	0.0	2	33.3	1	16.7	1	16.7

Infecciones al ingreso de la UTIP: Las infecciones bacterianas se identificaron principalmente en inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (71.4%); la infección por *Aspergillus* en inmunodeficiencia que afecta inmunidad humoral y celular (50%) y defectos congénitos del fagocito (50%); otras infecciones en inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (100%); infecciones por citomegalovirus sobre todo en inmunodeficiencia que afecta inmunidad humoral y celular (66.7%); y la infección por adenovirus en defectos congénitos del fagocito (100%). **(Tabla 6).**

Tabla 6. Comparación de los EII por tipo de infección al ingreso a UTIP

Variable	Errores innatos de la inmunidad					
	Afecta inmunidad humoral y celular		Combinada con características sindromáticas		Defectos congénitos del fagocito	
	n = 6	%	n = 8	%	n = 4	%
Infecciones al ingreso a la UTIP						
Bacterianas	1	14.3	5	71.4	1	14.3
<i>Aspergillus</i>	2	50.0	0	0.0	2	50.0
Otras	0	0.0	4	100.0	0	0.0
Citomegalovirus	2	66.7	1	33.3	0	0.0
Adenovirus	0	0.0	0	0.0	1	100.0

Número de infecciones durante la estancia en la UTIP: Se detectó una infección principalmente en pacientes con inmunodeficiencia que afecta inmunidad humoral y celular (50%); 2 infecciones en pacientes con inmunodeficiencia que afecta inmunidad humoral y celular (50%) e inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (50%); y 3 infecciones en inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (100%). Por otro lado, en los pacientes con inmunodeficiencia predominante de anticuerpos y con defectos de inmunidad intrínseca e innata, no se identificaron infecciones durante la estancia. **(Tabla 7).**

Tabla 7. Comparación de los EII por número de infecciones durante la estancia en la UTIP

Variable	Errores innatos de la inmunidad									
	Afecta inmunidad humoral y celular		Combinada con características sindromáticas		Predominante de anticuerpos		Defectos congénitos del fagocito		Defectos de inmunidad intrínseca e innata	
	n = 6	%	n = 8	%	n = 2	%	n = 4	%	n = 1	%
Número de infecciones durante la estancia en la UTIP										
1 infección	3	50.0	2	33.3	0	0.0	1	16.7	0	0.0
2 infecciones	1	50.0	1	50.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
3 infecciones	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ninguna	2	16.7	4	33.3	2	16.7	3	25.0	1	8.3

Infecciones durante la estancia en la UTIP: Las infecciones bacterianas se identificaron principalmente en inmunodeficiencia que afecta la inmunidad humoral y celular (40%) e inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (40%); otras infecciones en inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (75%); infecciones por citomegalovirus en infecciones en inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (66.7%) e inmunodeficiencia que afecta la inmunidad humoral y celular (33.3%); y la infección por adenovirus en inmunodeficiencia que afecta la inmunidad humoral y celular (100%). **(Tabla 8).**

Tabla 8. Comparación de los EII por tipo de infección durante la estancia en UTIP

Variable	Errores innatos de la inmunidad					
	Afecta inmunidad humoral y celular		Combinada con características sindromáticas		Defectos congénitos del fagocito	
	n = 6	%	n = 8	%	n = 4	%
Infecciones al ingreso a la UTIP						
Bacterianas	1	14.3	5	71.4	1	14.3
<i>Aspergillus</i>	2	50.0	0	0.0	2	50.0
Otras	0	0.0	4	100.0	0	0.0
Citomegalovirus	2	66.7	1	33.3	0	0.0
Adenovirus	0	0.0	0	0.0	1	100.0

Número de complicaciones al ingreso a la UTIP: Se identificó una complicación principalmente en pacientes con inmunodeficiencia que afecta inmunidad humoral y celular (30%) e inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (30%); 2 complicaciones en defectos congénitos del fagocito (60%) e inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (40%); 3 complicaciones en inmunodeficiencia que afecta inmunidad humoral y celular (100%); 4 complicaciones en inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (100%). **(Tabla 9).**

Tabla 9. Comparación de los EII por número de complicaciones al ingreso a la UTIP

Variable	Errores innatos de la inmunidad									
	Afecta inmunidad humoral y celular		Combinada con características sindromáticas		Predominante de anticuerpos		Defectos congénitos del fagocito		Defectos de inmunidad intrínseca e innata	
	n = 6	%	n = 8	%	n = 2	%	n = 4	%	n = 1	%
Número de complicaciones al ingreso en la UTIP										
1 complicación	3	30.0	3	30.0	2	20.0	1	10.0	1	10.0
2 complicaciones	0	0.0	2	40.0	0	0.0	3	60.0	0	0.0
3 complicaciones	2	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
4 complicaciones	0	0.0	3	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ninguna	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Complicaciones al ingreso a la UTIP: De las complicaciones reportadas previamente como las más frecuentes, al desglosar por EII se identificó que la neumonía asociada a los cuidados de la salud se identificó principalmente en inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (42.9%); la neumonía adquirida en la comunidad en inmunodeficiencia que afecta inmunidad humoral y celular (40%) y defectos congénitos del fagocito (40%); síndrome de activación de macrófagos o hemofagocítico en inmunodeficiencia que afecta inmunidad humoral y celular (66.7%); y paro cardiorrespiratorio en inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (66.7%). Por otro lado, en los pacientes con inmunodeficiencia predominante de anticuerpos y defectos de inmunidad intrínseca e innata, se detectó únicamente sepsis como complicación (9.1% respectivamente). **(Tabla 10).**

Tabla 10. Comparación de los EII por complicaciones al ingreso a la UTIP

Variable	Errores innatos de la inmunidad									
	Afecta inmunidad humoral y celular		Combinada con características sindromáticas		Predominante de anticuerpos		Defectos congénitos del fagocito		Defectos de inmunidad intrínseca e innata	
	n = 6	%	n = 8	%	n = 2	%	n = 4	%	n = 1	%
Complicaciones al ingreso en la UTIP										
Sepsis	2	18.2	6	54.5	1	9.1	1	9.1	1	9.1
Otras	3	42.9	2	28.6	1	14.3	1	14.3	0	0.0
Neumonía asociada a los cuidados de la salud	2	28.6	3	42.9	0	0.0	2	28.6	0	0.0
Neumonía adquirida en la comunidad	2	40.0	1	20.0	0	0.0	2	40.0	0	0.0
Sx activación de macrófagos o hemofagocítico	2	66.7	0	0.0	0	0.0	1	33.3	0	0.0
Paro cardiorrespiratorio	1	33.3	2	66.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Complicaciones malignas	0	0.0	2	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Estatus epiléptico	0	0.0	2	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Complicaciones autoinmunes	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Coagulación intravascular diseminada	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Número de procedimientos realizados: Se realizó un procedimiento principalmente en pacientes con inmunodeficiencia predominante de anticuerpos (50%) y defectos congénitos del fagocito (50%); mientras que se realizaron de 2 a 5 procedimientos en los pacientes con inmunodeficiencia que afecta inmunidad

humoral y celular e inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas. (Tabla 11).

Tabla 11. Comparación de los EII por número de procedimientos realizados

Variable	Errores innatos de la inmunidad									
	Afecta inmunidad humoral y celular		Combinada con características sindromáticas		Predominante de anticuerpos		Defectos congénitos del fagocito		Defectos de inmunidad intrínseca e innata	
	n = 6	%	n = 8	%	n = 2	%	n = 4	%	n = 1	%
Número de procedimientos realizados en los pacientes de la UTIP										
1 procedimiento	0	0.0	0	0.0	1	50.0	1	50.0	0	0.0
2 procedimientos	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
3 procedimientos	2	20.0	4	40.0	1	10.0	2	20.0	1	10.0
4 procedimientos	1	20.0	3	60.0	0	0.0	1	20.0	0	0.0
5 procedimientos	1	50.0	1	50.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ninguna	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Procedimientos realizados en la UTIP: De los procedimientos reportados previamente como los más frecuentes, al desglosar por EII se identificó que fueron empleados principalmente en pacientes con inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas e inmunodeficiencia que afecta inmunidad humoral y celular, el uso de sedación (38.9% y 27.8% respectivamente); ventilación mecánica invasiva (47.1% y 23.5%), uso de inotrópicos (43.8% y 25%), uso de nutrición parenteral (40% para cada uno). Por otro lado, en los pacientes con inmunodeficiencia predominante de anticuerpos, defectos congénitos del fagocito y defectos de inmunidad intrínseca e innata, se emplearon principalmente sedación, ventilación mecánica y uso de inotrópicos, pero con menor frecuencia. (Tabla 12).

Tabla 12. Comparación de los EII por complicaciones al ingreso a la UTIP

Variable	Errores innatos de la inmunidad									
	Afecta inmunidad humoral y celular		Combinada con características sindromáticas		Predominante de anticuerpos		Defectos congénitos del fagocito		Defectos de inmunidad intrínseca e innata	
	n = 6	%	n = 8	%	n = 2	%	n = 4	%	n = 1	%
Procedimientos realizados en los pacientes de la UTIP										
Uso de sedación	5	27.8	7	38.9	2	11.1	3	16.7	1	5.6
Ventilación mecánica invasiva	4	23.5	8	47.1	1	5.9	3	17.6	1	5.9
Uso de inotrópicos	4	25.0	7	43.8	1	6.3	3	18.8	1	6.3
Uso de nutrición parenteral	2	40.0	2	40.0	0	0.0	1	20.0	0	0.0
Otros	1	20.0	3	60.0	0	0.0	1	20.0	0	0.0
Taqueostomía	1	50.0	1	50.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gastrostomía	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Defunción: De las 7 defunciones reportadas, 4 ocurrieron en inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (57.1%) y 3 en inmunodeficiencia que afecta inmunidad humoral y celular (42.9%). (Tabla 13).

Tabla 13. Comparación de los EII por defunción en la UTIP

Variable	Errores innatos de la inmunidad									
	Afecta inmunidad humoral y celular		Combinada con características sindromáticas		Predominante de anticuerpos		Defectos congénitos del fagocito		Defectos de inmunidad intrínseca e innata	
	n = 6	%	n = 8	%	n = 2	%	n = 4	%	n = 1	%
Defunción										
Sí	3	42.9	4	57.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
No	3	21.4	4	28.6	2	14.3	4	28.6	1	7.1

9. DISCUSIÓN

A pesar de que los EII son enfermedades de baja prevalencia, representan un problema de salud por la trascendencia de la enfermedad, ya que en los pacientes afectados por EII, estos representan un factor de riesgo para desarrollar infecciones y complicaciones que incrementan la morbilidad y mortalidad, además de que en nuestro país son enfermedades que comúnmente se desconocen, lo que puede contribuir al subdiagnóstico.^[21]

Derivado de lo anterior, se realizó este estudio con el objetivo de describir las características clínicas y la evolución de los pacientes con errores innatos de la inmunidad en la terapia intensiva del Instituto Nacional de Pediatría del 2015 al 2021.

Como principales hallazgos se observó predominio del sexo masculino, edad oscilante entre 1-2 años y los EII más frecuentes fueron inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (38.1%) e inmunodeficiencia que afecta inmunidad humoral y celular (28.6%). Al analizar las infecciones detectadas al ingreso a UTIP (71.4%) se identificó que fueron frecuentemente bacterianas (33.3%), por *Aspergillus* (19%), citomegalovirus (14.3%) o rotavirus (4.8%), mientras que durante la estancia la proporción de infecciones fue menor (42.9%), y de igual forma fueron bacterianas (23.8%), por citomegalovirus (14.3%) o rotavirus (4.8%), no hubo infecciones por hongos.

Derivado de lo anterior, desarrollaron complicaciones 95.2% de los pacientes, principalmente por sepsis (52.4%), o neumonía tanto asociada a los cuidados de la salud (33.3%) como adquirida en la comunidad (33.3%); y la misma proporción (95.2%) requirió medidas de soporte, como uso de sedación (85.7%), ventilación mecánica invasiva (81%) y uso de inotrópicos (76.2%) principalmente. El tiempo de estancia hospitalaria en todos los pacientes fue menor a 3 meses y 33.3% fallecieron.

Al comparar cada EII con base en las variables analizadas, se identificó que inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas y la inmunodeficiencia que afecta inmunidad humoral y celular fueron en las que los pacientes presentaron mayor cantidad de infecciones, complicaciones y defunción.

Estos resultados traducen en todos los pacientes el grado de inmunodeficiencia que conlleva al desarrollo de múltiples complicaciones ante la desregulación del sistema inmunológico y defectos en los neutrófilos, macrófagos, proteínas del complemento y subpoblaciones de linfocitos; sin embargo, esta problemática resulta más relevante en algunos tipos de EII que en otros, y estos hallazgos son consistentes con algunos artículos disponibles a nivel internacional.

García-Domínguez y colaboradores, en un estudio realizado en Hospital Pediátrico de Sinaloa realizado con 12 pacientes con EII, reportaron que el rango de edad al momento del diagnóstico fue de dos días a 16 años, con predominio del sexo masculino (67%). El EII más frecuente fue la deficiencia predominantemente de anticuerpos (33.3 %), seguida de defectos en fagocitos en número o función (16.6%), desórdenes autoinflamatorios (16.6%), inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral (16.6%), inmunodeficiencias combinadas asociadas a los hallazgos sindromáticos (8.3%) y defectos en la inmunidad intrínseca e innata (8.3%).^[22]

Nuestros resultados concuerdan con los datos sociodemográficos obtenidos, sin embargo, los EII identificados con mayor frecuencia, fueron los menos comunes en el estudio de García, lo cual puede ser explicado por el tamaño de muestra, ya que prácticamente la diferencia entre uno u otro EII fue de uno o dos pacientes.

Bousfiha y colaboradores, reportaron en su estudio que los problemas respiratorios fueron el principal motivo de ingreso en la UCIP y que las principales enfermedades causantes del ingreso y las complicaciones fueron tener sepsis o neumonía, que además contribuyeron como principales causas de mortalidad en pacientes con EII.^[3]

En nuestro estudio de igual forma las complicaciones observadas al ingreso fueron por sepsis y neumonía tanto adquirida en la comunidad como asociada a cuidados de la salud.

O'Connell y colaboradores, identificaron que dentro de las medidas de soporte, la necesidad de intubación y ventilación mecánica es la causa más común de ingreso en la UCIP en niños y que este soporte en los pacientes representa un mayor riesgo para desarrollar un mayor número de complicaciones. En este estudio, de igual forma la ventilación mecánica junto con la sedación y el uso de inotrópicos fueron las medidas más empleadas y que contribuyeron en la mortalidad observada de 33.3%.^[14]

Dentro de las fortalezas de este estudio se encuentra que aportará a la investigación científica, ya que principalmente en nuestro país la literatura al respecto es escasa y es preponderante realizar más estudios de investigación que describan los EII y la caracterización sociodemográfica y clínica de la

población afectada, con la finalidad de aplicar los resultados obtenidos y realizar una búsqueda intencionada y seguimiento oportuno para el establecimiento del diagnóstico y tratamiento en pacientes con EII, ya que se estima que hasta un 70% de los pacientes con algún tipo de EII no ha sido diagnosticado.^[23]

10. CONCLUSIONES

Con base en los objetivos planteados, se establecen las siguientes conclusiones:

- En las características sociodemográficas predominó el sexo masculino (57.1%) y los grupos de edad de 1 a 2 años (38.1%) y más de 9 años (23.8%).
- Los EII más frecuentes fueron inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas (38.1%) e inmunodeficiencia que afecta inmunidad humoral y celular (28.6%). Por otro lado, los menos comunes fueron defectos congénitos del fagocito (19%), inmunodeficiencia predominante de anticuerpos (9.5%) y defectos de la inmunidad intrínseca e innata (4.8%).
- Al ingreso a la UTIP se identificó infección en 71.4%, las cuales fueron bacterianas (33.3%), por *Aspergillus* (19%), otras (19%), por citomegalovirus (14.3%) y por rotavirus (4.8%).
- Durante la estancia en la UTIP, 42.9% desarrollaron infecciones, las cuales fueron bacterianas (23.8%), otras (19%), por citomegalovirus (14.3%) y por rotavirus (4.8%).
- Se identificaron complicaciones al ingreso a la UTIP en 95.2% de los pacientes, las cuales fueron principalmente sepsis (52.4%), otras (33.3%), neumonía asociada a los cuidados de la salud (33.3%) y neumonía adquirida en la comunidad (33.3%).
- Se otorgaron medidas de soporte en 95.2%, principalmente uso de sedación (85.7%), ventilación mecánica invasiva (81%) y uso de inotrópicos (76.2%).
- El tiempo de estancia hospitalaria en todos los pacientes fue menor a 3 meses y se observó defunción en 33.3%.
- En los pacientes con inmunodeficiencia combinada con características sindromáticas o la inmunodeficiencia que afecta inmunidad humoral y celular se identificaron mayor cantidad de infecciones, complicaciones y defunción.

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- Servicio de Inmunología
 - INP

Actividades	Ago 2022	Sep 2022	Oct 2022	Nov 2022	Dic 2022	Ene 2023	Feb 2023	Mar 2023	Abr 2023	May 2023	Jun 2023	Jul 2023
Búsqueda bibliográfica	X	X										
MARCO TEÓRICO			X	X	X							
Antecedentes												
Planteamiento del Problema												
Justificación, Objetivos/General y Específicos)						X	X					
MATERIAL Y MÉTODOS							X		X			
								X				
Plan de análisis										X	X	X
Recolección de la información											X	X
Procesamiento de la información									X	X	X	X

10. Leonardi L, Rivalta B, Cancrini C, Chiappini E, Cravidi C, Caffarelli C, et al. Update in primary immunodeficiencies. *Acta Biomed.* 2020;91(11-S):e2020010.
11. McIntire SC, Nowalk AJ, Garrison J, Zitelli BJ, editores. Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis. 8a ed. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Elsevier - Health Sciences Division; 2021.
12. Nishimura A, Miyamoto S, Imai K, Morio T. Conditioning regimens for inborn errors of immunity: current perspectives and future strategies. *Int J Hematol.* 2022;116(1):7–15.
13. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S182-94.
14. O'Connell AE. Primary immunodeficiency in the NICU. *Neoreviews.* 2019;20(2):e67–78.
15. Odek C, Kendirli T, Doğu F, Yaman A, Vatansever G, Cipe F, et al. Patients with primary immunodeficiencies in pediatric intensive care unit: outcomes and mortality-related risk factors. *J Clin Immunol.* 2014;34(3):309–15.
16. Perez E. Future of therapy for inborn errors of immunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;63(1):75–89.
17. Suavinho É, de Nápolis ACR, Segundo GRS. Primary immunodeficiency investigation in patients during and after hospitalization in a pediatric intensive care unit. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32(1):32–6.
18. Soler-Palacín P, de Gracia J, González-Granado LI, Martín C, Rodríguez-Gallego C, Sánchez-Ramón S, et al. Primary immunodeficiency diseases in lung disease: warning signs, diagnosis and management. *Respir Res.* 2018;19(1):219.
19. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A, et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(5):1332-1341.e5.
20. Yamashita M, Inoue K, Okano T, Morio T. Inborn errors of immunity-recent advances in research on the pathogenesis. *Inflamm Regen.* 2021;41(1):9.
21. Baloh CH, Chong H. Inborn Errors of Immunity. *Prim Care.* 2023; 50(2): 253-268.
22. García-Domínguez M, Valero-Gálvez GC, Velázquez-Ríos CA, Blancas-Galicia L. Registry of Inborn errors of immunity in a pediatric hospital. *Rev Alerg Mex.* 2020; 67(3): 268-278.
23. Costa-Carvalho B, González-Serrano M, Espinosa-Padilla S, Segundo G. Latin American challenges with the diagnosis and treatment of primary immunodeficiency diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(5):483-489.