

241  
11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

**" ESTUDIO DE LA FRECUENCIA DE  
INMUNODEFICIENCIAS EN LA UNIDAD  
DE PEDIATRIA (SERVICIO DE  
ESPECIALIDADES), DEL HOSPITAL  
GENERAL DE MEXICO EN EL PERIODO  
DEL 01 DE MARZO DEL 2001 AL 31 DE  
OCTUBRE DEL 2001 "**

**TESIS DE POSGRADO**

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA  
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA**



**P R E S E N T A**

**DR. ROSALBA ROJAS GONZALEZ**

**T U T O R A :**

**DRA. ALBINA MARTINEZ PEREZ**

**DIRECCION DE ENSEÑANZA SESOR EN ESTADISTICA :**

**MAT. JORGE GALICIA TAPIA**



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

MEXICO

COPIA CON  
FOLIA DE ORIGEN

2003



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.

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

SUBDIVISION DE...  
DIVISION DE...  
FACULTAD DE...  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DR. FRANCISCO MEJÍA COVARRUBIAS**

Jefe de la Unidad de Pediatría  
Hospital General de México  
Profesor titular del curso de Pediatría  
Universidad Nacional Autónoma de México

**DR. ALEJANDRO ECHEGARAY DEL VILLAR**

Coordinador de Enseñanza de la Unidad de Pediatría  
Hospital General de México

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**DRA. ALBINA MARTINEZ PÉREZ**

Médico Adscrito a la Consulta Externa de Pediatría  
Tutora de tesis

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas  
UNAM a difundir en formato electrónico e im-  
contenido de mi trabajo recepy

NOMBRE: ROSALBA

ROJAS GONZALEZ

FECHA: 05 MARZO 2003

FIRMA: [Firma]

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

“ESTUDIO DE LA FRECUENCIA DE INMUNODEFICIENCIAS EN EL SERVICIO DE  
PEDIATRIA (ESPECIALIDADES), DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO EN EL  
PERIODO DEL 01 DE MARZO DEL 2001 AL 31 DE OCTUBRE DEL 2001”

TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO  
EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MÉDICA

PRESENTA

DRA. ROSALBA ROJAS GONZALEZ

TUTORA: DRA. ALBINA MARTINEZ PEREZ

MEXICO, D. F. 2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCION

### INMUNOLOGIA CLINICA

La inmunología clínica es una rama de la medicina desde hace algún tiempo, aunque su conformación como tal es reciente, dedica al estudio de la función del sistema inmunitario en la salud y la enfermedad.

### DEFENSA ESPECÍFICA E INESPECIFICA

Estas constituyen la respuesta inmunitaria a un agente patógeno con el fin de reconocerlo y elaborar una respuesta contra dicho agente para su eliminación. La respuesta inmunitaria se clasifica en innata y adaptativa. Esta última posee cuatro características esenciales: 1) es inductible; 2) es altamente específica; 3) tiene memoria, y 4) es transferible. De ahí que la inmunidad innata constituya la primera línea de defensa; sin embargo su capacidad para rechazar los microorganismos agresores no mejora con los contactos subsecuentes al mismo antígeno.

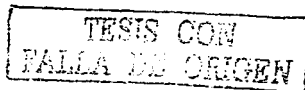
El sistema de defensa inespecífico esta constituido por la integridad de las barreras mucosas, el pH cutáneo y de las secreciones, la flora normal y los potenciales respectivos, etc. Además de los agentes físicos ya mencionados, las defensas inespecíficas pueden clasificarse en elementos celulares y solubles. Dentro de los primeros están las células del sistema fagocítico-mononuclear y los granulocitos. En cuanto a los elementos solubles se pueden citar al sistema del complemento, las perforinas, enzimas, proteínas de fase aguda (PCR, antiestreptolisinas, etc.) e interferones, entre otros.

La respuesta inmunitaria específica proviene de los linfocitos B y T. Los linfocitos B liberan anticuerpos que se unen a determinada célula blanco para combatirla. Los linfocitos T cuentan con más funciones, como intervenir en la diferenciación y proliferación de linfocitos B, interactuar con los fagocitos para destruir agentes patógenos a través de la linfocinas y reconocer las células infectadas por virus y destruirlas (citotoxicidad).

## ANATOMIA

### CELULAS Y ORGANOS DEL SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmunitario, esta constituido por dos partes: 1) Una porción humoral y 2) Una porción celular. La segunda comprende los linfocitos, los cuales le dan especificidad; el sistema fagocítico mononuclear que actúa como células presentadoras del antígeno al principio de la respuesta inmunitaria y al final de ésta, favoreciendo la inflamación; por último, otro grupo celular es el constituido por basófilos, eosinófilos y neutrófilos que también favorece el



proceso inflamatorio encaminado a eliminar el antígeno. Estas células se encuentran distribuidas en órganos linfoides, los cuales se dividen en primarios y secundarios.

## ORGANOS LINFÓIDES

Los órganos linfoides primarios son la médula ósea y el timo; sus funciones son la diferenciación y la maduración de los linfocitos.

Los órganos linfoides secundarios son el bazo, los ganglios linfáticos y el tejido linfóide difuso a lo largo del tubo digestivo y aparato respiratorio; su función consiste en hacer contacto con los antígenos extraños y ser el sitio de inicio de la respuesta inmunitaria.

Cada órgano linfóide está conectado entre sí por vasos sanguíneos y linfáticos; los objetivos de este sistema de circulación son los siguientes:

1. Favorecer la recirculación de linfocitos inmaduros competentes para que estén disponibles en cualquier momento y lugar del organismo.
2. Transportar los antígenos extraños a los órganos linfoides secundarios, donde interaccionan con los linfocitos, los cuales inician la respuesta inmunitaria.
3. Permitir la llegada de los linfocitos activados e inmunoglobulinas secretadas, al sitio de eliminación del antígeno o donde serán neutralizadas.

## LINFOCITOS T

Estas células se originan en el hígado fetal o en la médula ósea, pasan a la circulación y pronto llegan al timo donde maduran, se diferencian, se seleccionan y se capacitan. Conforme se lleva a cabo la diferenciación, la estructura de su membrana cambia y presenta diferentes moléculas llamadas antígenos de diferenciación; la sigla internacional que designa estas partículas es "CD" (del inglés cluster of differentiation) seguida de un número. Durante su diferenciación, los linfocitos T adquieren las siguientes moléculas, que apoyan su maduración y a la vez su diferenciación: CD1, CD2, CD5, CD3 (en bajas cantidades), CD4 y CD8, así como el receptor de células T (TCR).

En el timo los linfocitos T se diferencian y se seleccionan las clonas que no serán autorreactivas contra las estructuras del organismo. Esta selección se hace por medio del HLA, ya que esta molécula presenta a los antígenos con alta o baja afinidad. Así, el sistema inmunitario sólo responde a los antígenos extraños presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) o por el antígeno principal de histocompatibilidad (HLA).

Durante su maduración, la membrana de los linfocitos T obtiene las siguientes moléculas: CD1 (se pierde antes de la etapa de T maduro); CD2, CD5 (caracteriza a los linfocitos T inmaduros y se conservan aun cuando ya han madurado); CD4 y CD8 (se encuentran ambos cuando el linfocito se halla inmaduro, pero luego uno se pierde, delimitando

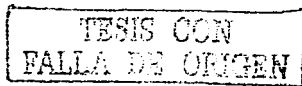
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

así los dos grandes grupos de linfocitos T maduros), y pequeñas cantidades de CD3, así como el receptor para el antígeno o receptor de células T (TCR) (ambas moléculas caracterizan al linfocito T y su número se incrementa al madurar dichas células; el CD3 es una molécula correceptora del receptor de las células T). A partir de la pubertad el timo involuciona, sin embargo, esto queda compensado con la larga vida de los linfocitos T.

El receptor de las células T es una molécula diferente para cada clona que, por tanto, tiene especificidad para reconocer un solo antígeno y no otro (molécula específica de clona). Hay, desde el punto de vista estructural, dos tipos: el TCR1, con cadenas gamma-delta y el TCR2 con cadenas alfa-beta; junto a esta molécula se localiza el CD3 que es la molécula que transmite la señal al interior de la célula para activar al linfocito T. La población con TCR1 se localiza en el epitelio y reconoce al HLA de clase I y se compone de células citotóxicas. La población TCR2 se encuentra en los linfocitos T circulantes y en órganos linfoides; a su vez, estas células se dividen en CD4+ (reconoce complejo mayor de histocompatibilidad tipo II) y CD8+ (reconoce CMH-1). Hay una proporción normal en sangre periférica de CD4+ - CD8+ de 2:1. La subpoblación CD regula la respuesta inmunitaria y produce la respuesta de hipersensibilidad retardada con la producción de mediadores e interacciones con otras células. Las subpoblación CD8+ tienen una función citotóxica, y por su capacidad de reconocer el complejo mayor de histocompatibilidad clase I presente en casi todas las células del organismo, puede destruir cualquier célula que esté modificada en su membrana.

## LINFOCITOS B

Los linfocitos B se diferencian en médula ósea y se originan como todas en las células madre, pero vinculados con este linaje, para llegar a las células plasmáticas (que son las que producen anticuerpos) pasan por diferentes estadios: el pre-B, es la primera etapa, la célula se caracteriza porque su citoplasma sólo contiene cadenas pesadas (por esta razón son incapaces de responder al antígeno). En la siguiente etapa, llamada de linfocitos B inmaduros, ya se producen cadenas ligeras las que al ensamblarse con las cadenas pesadas ya existentes, se expresan moléculas de IgM en la membrana celular; esta etapa se denomina así porque estas células no proliferan ni se diferencian en respuesta a antígenos; además, dependiendo de la naturaleza del antígeno se puede inducir su apoptosis (muerte celular programada) o su tolerancia. Después de este estadio, continúa la fase de linfocitos B maduros, en la cual salen de la médula ósea para situarse en los tejidos linfoides, la membrana de las células expresan IgM e IgD con la misma región variable (V) que son específicas para el mismo antígeno y, por tanto, son capaces de responder a él. Otra etapa se inicia cuando los linfocitos, denominados linfocitos B activados, son estimulados por los antígenos, proliferan y se diferencian, además de producir cantidades crecientes de inmunoglobulinas; después parte de estas células sufren un cambio en la cadena pesada y expresan IgG, IgA e IgE; otro grupo de linfocitos B activados queda en su sitio como células de memoria con anticuerpos en su membrana que persistan durante meses en la circulación sanguínea y linfática, así como en los órganos linfoides secundarios; por último, otro grupo, al ser estimulado por el antígeno se transforma en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.





Dos características más de los linfocitos B son:

1. Cada clona es específica para cada antígeno
2. Cada clona de células B produce una cadena ligera, *kappa* o *lambda* (sólo una de las dos)

Otro subgrupo importante es el de los linfocitos productores de anticuerpos (Ac) naturales que se producen sin el estímulo de un antígeno; dentro de este subgrupo están los linfocitos con marcados CD5+.

Existen otros linfocitos llamados "células Null" que agrupan a diferentes células, entre las cuales se encuentran las células asesinas naturales (NK) que no tienen una típica apariencia de linfocitos, ya que presentan una gran cantidad de gránulos en su citoplasma; por ello, se les denomina linfocitos de gránulos grandes; éstos ocupan un pequeño porcentaje de los linfocitos (aproximadamente 5%). Estas células son capaces de unir IgG a través de un receptor en su membrana para esta inmunoglobulina; por medio de ésta, la célula es capaz de destruir otras, es un fenómeno conocido como citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos; también se le llama función K. Por otra parte, se puede destruir su célula blanco sin la intervención de un anticuerpo o de la citotoxicidad natural (a las que tiene esta capacidad se les conoce como células NK); esta función es muy importante, ya que es la que lleva a cabo la llamada "vigilancia inmunitaria", principalmente dirigida contra células neoplásicas. Pueden identificar un antígeno sin que intervenga el complejo mayor de histocompatibilidad (reconocimiento independiente de MCH).

### **Células del Sistema Fagocítico Mononuclear**

Las células fagocíticas son de dos tipos, dependiendo de la forma de sus núcleos: 1) fagocíticos polimorfo nucleares a los que pertenecen los neutrófilos, basófilos y eosinófilos, y 2) fagocitos mononucleares que comprometen los monocitos y macrófagos, y a este último tipo pertenece el sistema fagocítico-mononuclear.

Las células de este sistema nacen de la célula llamada CFU-GM (unidad formadora de colonias de granulocitos y monocitos) localizada en médula ósea; al salir a la circulación se les conoce como monocitos y se depositan en diferentes tejidos, donde se les denomina macrófagos tisulares. Dependiendo del tejido donde se localicen, tiene una especialización, sin perder su propiedad fagocítica. Así, por ejemplo, están las células de Kupffer en hígado, las de la glia en sistema nervioso central, las células A en cápsulas sinoviales, histiocitos en tejido conectivo, etc., que al activarse son capaces de destruir microorganismos o también células neoplásicas, quimiotaxis, procesamiento y presentación de un antígeno. (1, 2, 3, 11)

### **INMUNIDAD INNATA**

El sistema inmunitario innato comprende células fagocíticas, el sistema del complemento y células citotóxicas elegidas. Dentro de los constituyentes celulares, el neutrófilo representa la prototípica célula fagocítica en los recursos de defensa del huésped, que reacciona rápidamente a la infección.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La célula en cuestión, utiliza moléculas de adherencia, junto con quimioatrayentes. Para desplazarse a un sitio de infección. Al llegar a él, estas células fagocíticas están programadas para engullir (fagocitar) y destruir microorganismos infectantes. El proceso en cuestión depende de algunos receptores de superficie que reconocen algunos componentes peculiares de la pared de la bacteria. El proceso anterior es acrecentado en grado extraordinario por anticuerpos específicos de clase IgG y algunos componentes del complemento en la superficie del antígeno. Dichas proteínas actúan como opsoninas al servir como un puente entre el microbio y los receptores específicos en la superficie del neutrófilo. Las opsoninas facilitan la fagocitosis, que es la internalización, del microorganismo dentro de un compartimento intracelular. En ese momento, el neutrófilo libera productos como peróxido de hidrógeno, radicales superóxido, proteasas, fosfolipasas y defensas, que ejercen su acción tóxica en las bacterias y muchos hongos, dentro de compartimento intracelular, y que terminan por destruirlos. Como cabe pensar, las deficiencias numéricas o funcionales de los neutrófilos se vinculan con infecciones bacterianas o micóticas recurrentes.

Se han identificado una nueva clase de citocina de bajo peso molecular que atraen y estimulan a los neutrófilos y activan funciones escogidas del sistema linfoide. La lista de estos péptidos pequeños, llamados quimosinas, es mayor cada día, e intervienen para mediar la respuesta inflamatoria, correspondiente a los sistemas innatos y adaptativo. También existen receptores específicos de los mediadores solubles y algunos de ellos funcionan como receptores para la penetración de VIH en el linfocito T CD4. La manipulación de la producción de quimocinas quizá resulte un objetivo atractivo, en el caso de algunas enfermedades inflamatorias, y el bloqueo elegido de quimocinas quizá constituya una nueva estrategia para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida.

El sistema de complemento amplifica la respuesta inmunitaria innata y abarca algunas proteínas séricas inactivas, que son activas una a una en cascada, y así se generan opsoninas y productos bioactivos. Hay tres vías para iniciar la cascada del complemento. Dos de ellas no necesitan anticuerpos para ser activadas, en tanto que la tercera es desencadenada por algunos complejos antígeno anticuerpo. Todas las formas de inicio convergen en una vía final común que produce un complejo de ataque activo de membrana. La vía alternativa, más antigua en la escala filogenética, es activada en forma directa, por interacción con componentes específicos de la membrana de microorganismos patógenos, como los gramnegativos, en tanto que la vía de la lectina, unida a manosa es activada por interacción de una proteína plasmática circulante, con la superficie de algunos microorganismos. La vía clásica, para su activación necesita de un anticuerpo específico ligado a un antígeno específico.

Los mediadores importantes producidos por la activación del complemento incluyen quimioatrayentes y anafilotoxinas. Los primeros son potentes atrayentes que estimulan el desplazamiento de neutrófilos y su paso al sitio de la inflamación. Las segundas, inducen la liberación de productos de células cebadas, con lo cual hay una mayor "llegada" de células de la inflamación y sus mediadores al sitio mencionado. Las dos vías convergen en la activación de C3 y ocasionan el ensamblado de los componentes finales del complemento. La activación de C3 es una etapa trascendental en la función de la cascada del complemento, porque constituye una opsonina importante en la fagocitosis. La activación de los componentes

finales de la cascada del complemento genera un grupo de componentes conocidos como complejo de ataque de la membrana. Una vez ensamblados, los componentes en cuestión generan un poro en la membrana celular que permite el intercambio irrestricto de componentes de componentes del exterior al interior de la célula; el proceso destruye de manera directa algunos agentes patógenos.

Es importante que exista una regulación rigurosa del sistema de amplificación comentada, que origina las potentes proteínas de inflamación que pueden ser destructivas. Un mecanismo decisivo del control es la inactivación rápida de los componentes activados de la cascada que circulan libres en el plasma. El segundo nivel de control consistiría en la participación de proteínas inhibitorias que regulan el sistema del complemento en puntos o pasos críticos de la vía. Las anomalías de estos elementos de regulación se vinculan con enfermedades e incluyen el angioedema hereditario que proviene de una anomalía de la fracción inhibitoria de C1, y la hemoglobinuria paroxística nocturna, que está vinculada con anomalías de factor acelerador de la separación, y CD59.

Otro aspecto funcional de la inmunidad innata es la activación de células citotóxicas, que es propia de algunas células, como los linfocitos asesinos naturales y los monocitos. El signo común de estas células efectoras es su actividad citotóxica que no necesita desensibilización previa del blanco u objetivo. En la actualidad, se tienen datos más precisos del proceso de reconocimiento específico en la destrucción mediada por linfocitos NK y entraña el reconocimiento específico del HLA (antígeno leucocítico humano específico). En este proceso, el encuentro con una posible célula blanco que no posee o que ha perdido las moléculas de HLA específicas, impide que se genera una señal inhibitoria y así la célula NK destruye el blanco. Esta forma de citotoxicidad al parecer es importante en la reacción a algunas infecciones por virus herpéticos y tal vez a otras células infectadas por virus o por células neoplásicas. Asimismo, las células NK producen citocinas que afectan de manera directa la función de los linfocitos B y T.

## **INMUNIDAD ADAPTATIVA**

La inmunidad adaptativa es regulada por linfocitos y constituye una respuesta con especificidad antigénica. Como hecho fundamental de esta vía de defensa, esta la necesidad de que existan innumerables receptores específicos para cada antígeno potencial con el que se topará el huésped. Los receptores de antígenos son específicos para los linfocitos T, el receptor de antígeno de las células T (TcR) y para las inmunoglobulinas de superficie de las células B. El componente génico necesario para que se generen tales receptores es peculiar, y entraña la redistribución de elementos individuales que aparecen en regiones específicas de los genes que codifica TcR y la inmunoglobulina. Se han conocido los elementos con los nombres: de regiones variables (V), de diversidad (D) y de unión (J), para la porción variable de la proteína. Asimismo existe una región constante para cada receptor, y hay un elemento genético común para cada familia o tipo específico de proteínas. La porción variable de la proteína confiere la especificidad para cada antígeno, en tanto de la porción constante contiene algunos aspectos funcionales (como la actividad de unión al complemento).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El principio del proceso de recombinación (somático) para generar las innumerables especificidades de antígenos es diversa y heterogénea los investigadores consideran que se puede generar para cada tipo celular 10 12 o más receptores específicos. El proceso anterior es al azar y surge tempranamente en el desarrollo de los linfocitos T y B, antes de sus encuentros con antígenos. Se necesita la redistribución satisfactoria de un receptor de antígeno, para que una célula precursora madure y constituya un linfocito T o B. El proceso origina innumerables especificidades propias o peculiares para las células T o B. El proceso origina gran diversidad de receptores específicos (TcR o inmunoglobulinas), constituirá la única estructura de reconocimiento antigénico que expresara dicha célula individual y sus hijas. En el caso de la célula B, las inmunoglobulinas de superficie poseen la misma especificidad que el anticuerpo que finalmente secretará la célula. Por lo comentado una persona sana tiene en su circulación innumerables linfocitos (células T y B) y cada uno de ellos expresa diferentes receptores de antígenos para lograr un adecuado acoplamiento de antígenos con los que se tope la persona durante su vida. Es complejo el control de desarrollo del linfocito después de la recombinación cumplida y satisfactoria del receptor de antígeno. El proceso genético que producen los receptores de antígenos de las células T y B es al azar y generan células que expresan receptores dirigidos al nivel de autoantígenos y los dirigidos contra antígenos heterólogos o extraños. Es importante que sean eliminadas las células autorreactivas, para evitar la autoinmunidad. La destrucción de las células autorreactivas es parte del proceso de selección durante el desarrollo de células T y B que se observa fundamentalmente en el timo, en lo que se refiere a las células T; y en la médula ósea, en lo tocante a las células B. El proceso de selección inicial es eficaz pero incompleto, y en consecuencia, también existen rutas o vías para la eliminación periférica de células B o T autorreactivas que habían sido liberadas desde timo y la médula ósea. (6, 19)

### **INMUNODEFICIENCIAS**

Las enfermedades por inmunodeficiencia, surgen por ausencia o funcionamiento anormal de uno o más elementos del sistema inmune, son un grupo de trastornos que incrementan la susceptibilidad a infecciones recurrentes (bacterianas, virales, fúngicas y parasitarias), procesos malignos y autoinmunes. Las deficiencias del sistema inmune pueden ser congénitas o adquiridas. Estas pueden ser secundarias a un desarrollo anormal o defecto enzimático o ser de etiología desconocida. (4)

Se distinguen de las inmunodeficiencias secundarias en que estas últimas afectan a individuos sanos, inmunocompetentes, que al adquirir enfermedades u otros factores externos que dañan alguna parte de su sistema inmunológico se convierten en inmunocomprometidos. Las causas más comunes de inmunodeficiencia en el mundo son precisamente las adquiridas. Las más importantes entre ellas son la desnutrición y la infección por su gran frecuencia en nuestro medio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## EPIDEMIOLOGIA

Son raras, con una frecuencia aproximada de uno por 10, 000 habitantes. Son frecuentes en el sexo masculino (70-80%) de los casos en menores de 15 años, probablemente por los niños que padecen cuadros que se heredan ligados al cromosoma X. La mayoría comienzan en edad temprana, ya que el 80% de los casos se diagnostica en menores de cinco años de edad.

La frecuencia relativa observada por el Grupo Latinoamericano para Inmunodeficiencias Primarias (LAGID) (1998) en 1428 pacientes estudiados en ocho países indica 58% de deficiencias predominantemente de anticuerpos. Le siguen las deficiencias celulares y de anticuerpo asociadas con otras anomalías con 18%, síndromes asociados con disfunción de granulocitos 8%, trastornos de la fagocitosis 9%, inmunodeficiencias combinadas 5%, y deficiencias del complemento 2%. (12)

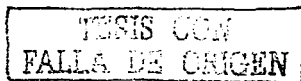
## CLASIFICACION E INCIDENCIA

El sistema inmune tiene cuatro componentes importantes: 1) Inmunidad mediada por anticuerpos (células B), inmunidad mediada por células (células T), 3. Fagocitosis (polimorfonucleares y células mononucleares), y 4) sistema del complemento. La relativa frecuencia de las inmunodeficiencias esta basada en información japonesa, que es similar a los datos obtenidos en Estados Unidos. Las deficiencias de anticuerpos comprenden más del 50% de los casos reconocidos de inmunodeficiencias primarias. Las inmunodeficiencias combinadas (deficiencias celulares y humorales), comprenden cerca del 25% del total. La disfunción de la fagocitosis comprende cerca del 20%, las deficiencias celulares el 7%, y las deficiencias del complemento cerca del 2% del total de los casos.

La prevalencia de las inmunodeficiencias primarias es cercana a uno por cada 100 000 habitantes, excluyendo las deficiencias de IgA y subclases de IgG. Estudios en Japón e Inglaterra muestran que del 62 al 83% de las inmunodeficiencias en niños se presentan en varones, lo cual sugiere en muchas ocasiones un patrón de herencia recesivo ligado al sexo. (4)

## HALLAZGOS CLINICOS

La característica clínica más importante en los trastornos de inmunodeficiencia es una incrementada susceptibilidad a la infección, es importante determinar la severidad, frecuencia, cronicidad o resistencia a la terapéutica de estos procesos. Otros datos clínicos incluyen, diarrea, malabsorción y vómitos. Estos problemas y las infecciones crónicas causan falla en el crecimiento. Normalmente los niños menores de 10 años presentan 6-8 cuadros de infecciones respiratorias al año, 6 episodios de otitis y dos de gastroenteritis por año en los primeros 2 a 3 años de vida. En contraste con los niños que presentan inmunodeficiencias, cursando con severas infecciones, infecciones persistentes, recurrentes o de larga evolución.



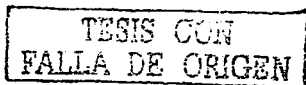
El tipo de infección que presente el paciente proporciona pistas sobre el tipo de inmunodeficiencia. La neumonía bacteriana recurrente y otitis media son comunes en las deficiencias de inmunoglobulinas. Los patógenos son usualmente bacterias Gram positivas. En las deficiencias mediadas por células, los organismos causantes de infección son bacterias Gram negativas, hongos, protozoarios, virus o micobacterias. La infección sistémica asociada con abscesos en piel frecuentemente es debida a bacterias catalasa positiva (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, o *Serratia marcescens* y pueden hacer pensar en enfermedad granulomatosa crónica. La infección recurrente meningocócica o gonorrea diseminada son características de los pacientes que tienen deficiencias de C6, C7 o C8 del complemento. Las infecciones crónicas o recurrentes del tracto respiratorio incluyen dos o más episodios de neumonía bacteriana, cinco más episodios de otitis media en un año o mas de siete episodios en dos años, y la sinusitis recurrente o persistente, es común en muchas inmunodeficiencias.

La sinusitis se puede sospechar cuando existe descarga nasal purulenta persistente por más de una semana, o cuando los niños refiere frecuente o persistente cefalea frontal, hipersensibilidad sobre los senos maxilar y frontal, o dolor crónico asociado a descarga retranasal. El diagnóstico es confirmado radiológicamente por la opacificación de uno o más senos o niveles hidroaéreos. Las tinciones de Wright o Hansel en secreción nasal son muy útiles. La preponderancia de los neutrófilos y la presencia de un gran número de bacterias son altamente sugestivas. Se encuentran en más del 10% de los casos eosinófilos que sugiere un proceso alérgico agregado.

Los pacientes que tienen inmunodeficiencias celulares, responden pobremente a los antibióticos, disminución de la PaO2, y experimentan polipnea pueden tener infecciones por *Pneumocystis carinii*. La broncoscopia, lavado traqueal y biopsia a cielo abierto se realizan para confirmar el diagnóstico (4, 13, 14).

### CLASIFICACION PRÁCTICA DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

TIPO	HERENCIA
<b>Inmunodeficiencia de Anticuerpos (Células B)</b>	
Agamaglobulinemia ligada al X (Hipogamaglobulinemia congénita)	LX
Hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia	
Inmunodeficiencia con incremento de Inmunoglobulinas	LX o AR
Deficiencia selectiva de IgA	AR o AD
Inmunodeficiencias variables comunes	AR o AD
Deficiencias de subclases de IgG	AR



### **Inmunodeficiencias Celulares (Células T)**

Aplasia o hipoplasia congénita tímica

(Síndrome de DiGeorge)

Candidiasis mucocutánea crónica

---

### **Inmunodeficiencias Combinadas Celulares y Humorales**

Inmunodeficiencia combinada severa

AR o AL

Inmunodeficiencia con disminución de adenosina deaminasa o nucleosido fosforilasa

AR

Inmunodeficiencia con ataxia telangiectasia

AR

Inmunodeficiencia con eczema y trombocitopenia

LX

(Síndrome de Wiskott-Aldrich)

---

### **Deficiencia de Células NK**

Deficiencia de células NK

---

### **Disfunción de la Fagocitosis**

Enfermedad granulomatosa crónica

LX o AR

Síndrome de Hiper IgE

AD

---

### **Deficiencias del Complemento**

Deficiencia de C1q, C1r o C1s, Deficiencia del inhibidor de C1

AR o AD

Deficiencia de C2, C3, C4, C5, C6, C7, o C8

AR

Defectos de la vía alterna del complemento

AR

---

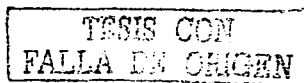
## **INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS COMUNES**

1. Malignas
2. Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana
3. Asplenia, hipofunción esplénica
4. Síndrome nefrótico

---

## **EXAMENES DE LABORATORIO**

La mayoría de las inmunodeficiencias pueden ser diagnosticadas con estudios que evalúan cada componente del sistema inmune. Varias pruebas no inmunológicas de laboratorio pueden ser utilizadas, incluyendo la biometría hemática completa con cuenta diferencial, velocidad de sedimentación globular, test de tuberculina y radiografías de tórax y senos paranasales. La evaluación de los procesos infecciosos incluye cultivos. La investigación de los trastornos de la fagocitosis y función del complemento está indicada cuando los pacientes tienen una historia que sugiera inmunodeficiencia, y que se han encontrado niveles normales de inmunoglobulinas y respuesta celular normal. (4)



## **ANORMALIDADES GENÉTICAS**

Los defectos genéticos en la inmunodeficiencias incluyen herencia ligada al X, autosómica recesiva, y dominante. Es importante incluir la historia familia, la muerte de hermanos. También se debe de preguntar sobre la consanguinidad, los orígenes raciales de varios miembros de la familia. Es fundamental realizar el diagnóstico genético, una vez que se ha confirmado el diagnóstico de inmunodeficiencia. Esto es importante para varios propósitos, primeramente para confirmar el diagnóstico, porque brinda la oportunidad de un consejo genético y diagnóstico prenatal. También se puede mejorar el espectro clínico de la enfermedad, con opciones de manejo y pronóstico. (21)

## **INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS**

### **Inmunodeficiencia de Anticuerpos (Células B)**

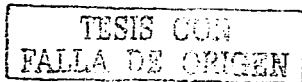
La variedad de inmunodeficiencias existentes, se caracteriza por niveles subnormales de inmunoglobulinas o defectos específicos de la respuesta humoral. Los niveles anormales de inmunoglobulinas pueden variar desde la ausencia completa de todas las clases, hasta la deficiencia aislada de una clase o subclase.

Hay una extensa variedad de respuestas a cambios antigénicos por la gente sana, pero algunas personas tienen una cantidad inadecuada de cualquier anticuerpo para las clases de antígenos (por ejemplo: polisacáridos). Esto entonces hace más susceptible a infecciones. Los defectos de células B pueden ser principalmente por problemas funcionales de células B, pero debido a las interacciones con otras células y al sistema del complemento, la deficiencia de anticuerpos puede ser secundaria a defectos en uno de ellos. La prevalencia de los síndromes de deficiencia de anticuerpos de manera típica aumenta conforme disminuye su gravedad. (4, 19)

### **Agamaglobulinemia ligada al X (Bruton)**

La agamaglobulinemia ligada al X, se transmite de manera recesiva ligada al X. Es un trastorno severo de las células B causado por mutación de las tirosin quinasa de Bruton. El gen se encuentra en el Xq21.3-22, la mutación es heterogénea. Estos incluyen puntos de mutaciones (60-70%), pequeñas inserciones o deleciones en el (20-30%), y grandes alteraciones (deleciones, inversiones, inserciones y duplicaciones en (5-10%) de los casos. (8). Generalmente los síntomas inician después de los 6 meses de edad, cuando las inmunoglobulinas transmitidas por la madre han desaparecido de la circulación. De allí en adelante, los pacientes son susceptibles a infecciones por organismos piógenos, como neumococo, estreptococo, y Haemophilus sp. Ellos responden adecuadamente a infecciones virales, micóticas y parasitarias. Los síntomas iniciales pueden consistir en neumonía, bronquitis, sinusitis, otitis media, piodermia, osteomielitis o sepsis. Se acompaña de erupciones dérmicas eccematosas. Existen reportes de poliomielitis parálitica y encefalitis progresiva, posterior a la inmunización o exposición a virus.

La panencefalitis crónica progresiva, también ocurre en asociación con agamaglobulinemia





ligada al X. Los enterovirus particularmente los echovirus, son comunmente implicados. Otras patologías, incluyen anemia hemolítica, artritis reumatoide, neutropenia y dermatomiositis. Las características de laboratorio encontradas, son ausencia o importante disminución de todas las clases de inmunoglobulinas. Los niveles séricos de IgG son menores de 200 mg/dl y frecuentemente menor de 100 mg/dl, con ausencia de IgM, IgA, IgD e IgE. Los anticuerpos específicos no son producidos después del estímulo antigénico. En sangre periférica, las células pre B (con inmunoglobulinas citoplasmáticas positivas pero inmunoglobulinas de superficie negativas), comúnmente estas presentes en número normal, pero son muy bajas las inmunoglobulinas positivas de superficie en las células B maduras observadas. Esto sugiere que estos pacientes detienen la maduración en el estadio de células pre B en la línea de linfocitos B. La médula ósea y biopsia rectal muestran ausencia de células plasmáticas. La cuenta periférica de células T esta normal o incrementada y el porcentaje de CD4 y CD8 positivos son normales. La inmunidad de células T se encuentra intacta.

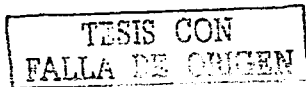
La parte esencial del tratamiento es el adecuado reemplazo con gammaglobulina. La dosis estandar de gammaglobulina intravenosa va de 300 a 600 mg/kg día cada 2 a 4 semanas. Dependiendo de la respuesta a la terapia, la frecuencia y la cantidad de las dosis se pueden ajustar si los niveles son cercanos o se encuentra en rangos normales. Aunque los pacientes con agamaglobulinemia ligada al X pueden sobrevivir hasta la segunda o tercera década de la vida su pronóstico es sombrío. Los pacientes desarrollan enfermedad pulmonar crónica a pesar de recibir una adecuada terapia con gammaglobulina. Estos pacientes frecuentemente tienen bronquiectasias. Algunos pacientes desarrollan leucemias o linfomas, otros desarrollan enfermedades del tejido conectivo y algunos adquieren infecciones virales persistentes de sistema nervioso central, particularmente por echovirus. Esto puede hacer necesario la administración de altas dosis de gama globulina intravenosa, con lo que se ha mostrado la neutralización de anticuerpos dirigidos hacia los virus invasores. (4, 8, 17, 18).

### **Hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia**

La hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia es una deficiencia autolimitada de anticuerpos. Los infantes experimentan una fase normal de hipogamaglobulinemia (fisiológica) entre los 3 y 6 meses de edad incluso hasta los 24 meses de edad, cuando los niveles de IgG disminuyen a su punto mas bajo (usualmente de 250 a 500 mg/dl). Durante este tiempo los niños tienen un incremento en la susceptibilidad a infecciones y fracaso en la producción adecuada de anticuerpos. En algunos niños, este periodo de hipogamaglobulinemia puede persistir desde los 2 hasta los 8 años de edad. Se tiene cuadros ciclicos de repetición y el nivel total de inmunoglobulinas es menor de 400 mg/dl. (4, 18)

### **Inmunodeficiencia con incremento de IgM**

Este trastorno se caracteriza por un incremento de los niveles de IgM policlonal asociada a deficiencia de IgG, IgA, e IgE. El fenotipo en cuestión, que se atribuye a un bloqueo en el cambio de las inmunoglobulinas de célula B de IgM a IgG, se corroboró con toda certeza



en varones con afecciones piógenas y gastrointestinales recurrentes; neutropenia recurrente y cuadros auto inmunitarios; sin embargo, en algunas mujeres se identificó el mismo fenotipo de la inmunoglobulina. En algunos casos los niveles pueden ser superiores a 1000 mg/dl. Aunque la causa frecuentemente es desconocida, recientemente se ha encontrado que esta enfermedad se liga al X, como resultado de la mutación de un gene CD40L encodado a la membrana glucoprotéica que se expresa sobre la actividad de células T, que es responsable del cambio secuencial de la producción de inmunoglobulinas por las células B, desde IgM, hasta IgG y otros isotipos. En ausencia de esta membrana proteica normal, la interacción constitucional normal entre las células B y T es incompleta con producción únicamente de IgM. El gen esta localizado en el cromosoma X y el trastorno es hereditario. La inmunodeficiencia adquirida de hiper IgM, puede ser resultado de infección viral por Epstein Barr, rubéola adquirida transplantariamente, u otras agresiones que comprometan el isotipo de la inmunoglobulina.

Así como en el caso de la ALX, los pacientes con estos trastornos pueden desarrollar síntomas en el primero o segundo año de vida con infecciones bacterianas recurrentes y por algunos microorganismos patógenos intracelulares, como la neumonía por P. carinii, histoplasmosis del sistema nervioso central y toxoplasmosis. Hay que sospechar también la existencia de dicho síndrome en caso de que un paciente tenga diarrea por criptosporidios y colangitis esclerosante. La asociación de anemia hemolítica y trombocitopenia también se han documentado en varios casos. La neutropenia transitoria, persistente o cíclica no es infrecuente. Los exámenes de laboratorio revelan un significativo número de linfocitos de sangre periférica que expresan en su superficie IgM, pero los linfocitos que expresan IgA e IgG, están disminuidos o ausentes. Muchos de los pacientes tiene números normales de linfocitos T y la inmunidad celular es normal. (4,19)

#### **Deficiencia Selectiva de IgA.**

La deficiencia selectiva de IgA, es considerada la inmunodeficiencia más frecuente, pero las deficiencias de IgG2 y de IgG4 probablemente son igual de común, y el grupo de inmunodeficiencias caracterizadas por niveles subnormales de una o más subclases de IgG son tan frecuentes como la deficiencia aislada de IgA. Cuando una persona tiene deficiencia combinada de suclases de IgG e IgA, es más susceptible a las infecciones y trastornos del tejido conectivo, que en aquellas personas con deficiencias aisladas de IgA. Muchas deficiencias de IgA son asintomáticas.

La incidencia de deficiencia de IgA en europeos se estima de 1:700 aproximadamente. La incidencia es menor en individuos africanos, asiáticos y americanos. La IgA, es la principal inmunoglobulina de las superficies secretoras, y se asocia a procesos infecciosos del tracto respiratorio y gastrointestinal. Hay dos subclases de IgA o isotipos: IgA1 e IgA2. Muchos de los pacientes, tienen cifras bajas o ausentes de ambos isotipos. En general la IgA1 es el isotipo predominante en suero, aunque la IgA2, es predominante en las superficies mucosas.

Los estudios de pacientes con deficiencia de IgA sugiere que existe una ausencia o marcada disminución de IgA sérica asociada a una variedad de enfermedades, aunque aproximadamente el 50% de los casos, los pacientes afectados, gozan de buena salud. El diagnóstico de la deficiencia selectiva de IgA es incuestionable, cuando los niveles séricos de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

IgA son menores a 5 mg/dL en personas mayores de 1 año. Algunos pacientes pueden tener niveles entre 5 y 50 mg/dL y tener complicaciones similares a aquellos pacientes con niveles inferiores a 5 mg/dL. La presencia de IgA normal sugiere alteraciones a nivel de las células B asociadas a disminución de la síntesis o liberación de IgA. Los niveles séricos de las otras inmunoglobulinas son normales, y la inmunidad mediada por células usualmente es normal. Los anticonvulsivantes, especialmente la fenitoina, también se han asociado como posible deficiencia de IgA. Withdrawal of the medication puede resultar en retorno a niveles normales de IgA.

Los hallazgos clínicos de la deficiencia de IgA van desde las infecciones sistémicas severas, hasta estado de completa salud. Un número importante de trastornos autoinmunes se han asociado a deficiencia aislada de IgA. El tratamiento está dirigido a los síntomas o a las enfermedades específicas asociadas a la deficiencia selectiva de IgA. Los pacientes no deben ser tratados con gammaglobulina intravenosa, porque estos productos no contienen cantidades suficientes de IgA, y estos pacientes pueden formar anticuerpos anti IgA, después de administrarse la gammaglobulina, porque existen pequeñas cantidades de IgA. Esto puede causar incluso una reacción anafiláctica. El pronóstico de estos pacientes es variable, los pacientes pueden cursar con la enfermedad desde la infancia, o mantenerse asintomáticos hasta la edad adulta. La sintomatología más importante se presenta en la niñez, y guarda importancia respecto al pronóstico. Se han reportado varios casos de reversión espontánea, hacia niveles normales de IgA. (4, 17)

#### **Inmunodeficiencia Común Variable**

La inmunodeficiencia común variable, es descrita en un grupo heterogéneo de defectos, que incluyen grados variables de deficiencias inmunitarias asociadas con daño específico de respuesta humoral. Puede presentarse durante la infancia, pero usualmente aparece en la adolescencia o en la edad adulta. Este grupo de pacientes incluyen casos de hipogammaglobulinemia adquirida y en algunos casos disgammaglobulinemia. La IDCV, puede aparecer de manera similar a la ALX. Ambos sexos se afectan de igual manera.

La IDCV típicamente se caracteriza por niveles bajos de isotipos de inmunoglobulinas, pero esta enfermedad es menos severa que la ALX. Los niveles de IgG se encuentran usualmente entre 150 y 350 mg/dL. La IgM e IgA pueden estar ausentes o encontrarse en cantidades normales. La producción de inmunoglobulinas secundaria a la estimulación antigénica, es subnormal o ausente. La mayoría de los individuos que tienen una IDCV tienen un número normal de células B (con inmunoglobulinas de superficie positivas, en contraste con la ausencia de estas células observadas en la ALX. Sin embargo, la maduración de células B es deficiente en su diferenciación hacia células plasmáticas. La mayor parte de los pacientes con IDCV tienen intacta la inmunidad celular, pero puede estar deprimida la función de las células T.

La presentación clínica generalmente es con presencia de infecciones sinobronquiales recurrentes. La mayor complicación es la enfermedad crónica pulmonar. Otras complicaciones incluyen giardiasis, malabsorción, bronquiectasias, formación de autoanticuerpos y enfermedad autoinmune. También se ha observado un incremento en la prevalencia de enfermedades malignas. El tratamiento es similar a la ALX. (4, 19)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **Deficiencias de Subclases de IgG.**

Las cuatro subclases de IgG (1 al 4), son encodadas por distintos genes, la producción de estos tienen distintos propósitos biológicos, incluidos la habilidad de fijar el complemento, cruza la placenta y se une a los receptores Fc de las células monoclonales. Los anticuerpos responsables son predominantemente IgG1, mientras que en los adultos la respuesta de anticuerpos a polisacáridos esta dada en gran parte por IgG2. En promedio en un adulto sano, la IgG en suero tiene los siguientes porcentajes 60% IgG1, 32% IgG2, 5% IgG3 y 3% IgG4. Los individuos atópicos tienen niveles altos de IgG4 en comparación con personas no atópicas. Los niveles altos de IgG4 coexisten con niveles elevados de IgE.

La deficiencia severa de alguna de las subclases de IgG, esta asociada con el incremento en el riesgo de infecciones piógenas. Las deficiencias selectivas de IgG2 e IgG4, son las deficiencias más frecuentes durante la infancia. La incidencia de deficiencia selectiva de IgG4 sintomática (definida como cantidad menor de 10 mg/L o 1 mg/dl en pacientes mayores de 1 año), en la población es de aproximadamente 1:1000, que es similar a la deficiencia selectiva de IgA. Alguna combinación de deficiencias puede ocurrir, pero es más frecuente la deficiencia combinada de IgG2 e IgG4.

Los pacientes que tienen deficiencias de subclases de IgG, usualmente tienen valores normales de IgG, y en algunos casos valores elevados, aunque algunos pueden tener valores subnormales. Cerca del 50% de los niños y adolescentes tienen deficiencias de IgG2 e IgG4, con producción normal espontánea de estos isotipos entre los 18 meses y 6 años de edad. Los síntomas habitualmente mejoran o desaparecen con la maduración de la producción de inmunoglobulinas. En algunos casos, hay deficiencia de IgG2, e IgG4 durante la infancia, y deficiencia de IgG3 en la edad adulta. La mayoría de los pacientes con deficiencias de subclases de IgG mejoran significativamente, con la administración de placebos o antibióticos profilácticos. (4,17)

## **INMUNODEFICIENCIAS MEDIADAS POR CÉLULAS**

Los pacientes que tienen inmunodeficiencias, mediadas por células, tienen manifestaciones más severas de aquellos pacientes con inmunodeficiencias humorales. En muchos sujetos afectados, los defectos de la inmunidad de células T, se asocia a defectos en la inmunidad de células B, con una disminución en la colaboración de células B con células T. El síndrome de Hiper IgE, frecuentemente se presenta en la infancia con infecciones de vías aéreas superiores recurrentes, diarrea crónica y daño hepático. El P. carinii es la causa más común de neumonía y la enfermedad gastrointestinal es frecuentemente causada por Cryptosporidium sp. La neutropenia crónica puede llevar a ulceraciones orales y rectales, y puede ocurrir anemia aplásica inducida por parvovirus.

### **Aplasia Tímica Congénita (Síndrome de DiGeorge)**

La aplasia congénita tímica (Síndrome de DiGeorge, síndrome de la tercera y cuarta bolsa, inmunodeficiencia celular con hipoparatiroidismo), resultado de una compleja malformación congénita de la tercera y cuarta bolsa braquial, durante la embriogénesis temprana.

Se encuentran alteraciones cromosómicas como la monosomía primaria 22q11, herencia ligada al X (Xq21.3-22) y desordenes mendelianos, así como, factores teratogénos extrínsecos (como diabetes materna, alcoholismo materno antes de la semana veinte de gestación). El síndrome consiste en hipoplasia o aplasia del timo; hipoparatiroidismo, en ocasiones hipotiroidismo, y frecuentemente malformaciones cardíacas congénitas chiefly que involucran arco aórtico, la arteria pulmonar, el conducto arterioso y parte de la membrana del septum interventricular. Entre las anomalías faciales se encuentra microgantía, hipertelorismo, implantación baja de pabellones auriculares, esto ocurre tanto en hombres como en mujeres. El diagnóstico a temprana edad es sugerido cuando hay hipertiroidismo asociado con hipocalcemia, frecuentemente con falla cardíaca. La hipoplasia tímica es resultado de una inmunodeficiencia celular. El número de células T periféricas, usualmente está deprimida de manera importante, y los linfocitos periféricos tienen fallas en la respuesta a mitógenos o células alogénicas. Las células B se encuentran en cantidades normales, y la respuesta humoral se encuentra relativamente intacta. Sin embargo algunos pacientes tienen niveles bajos de inmunoglobulinas, pobre respuesta de anticuerpos específica o ambos. Una vez que han sido controlados los problemas de hipoparatiroidismo y los problemas cardiovasculares, la inmunodeficiencia, puede ser restaurada con trasplante de timo de feto humano. El trasplante de médula ósea también puede ser útil. Algunos pacientes tienen un síndrome parcial de DiGeorge. Estos pacientes pueden mostrar una mejoría espontánea de la función celular y del hipoparatiroidismo con el incremento de la edad, como resultado del funcionamiento de tejido ectópico de tejido tímico y paratiroideo. Otros niños aparecen sin sintomatología inicialmente; sin embargo, después desarrollan una profunda disminución de la función tímica. (14, 17, 19)

### **Candidiasis Mucocutánea Crónica**

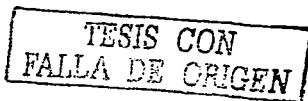
Es un defecto selectivo de la inmunidad de tipo celular a la infección por Candida, que se caracteriza por infección persistente de infección por Candida en la piel. Membranas mucosas y uñas. Los pacientes usualmente no son susceptibles a sepsis por Candida. Cerca del 50% de los pacientes que tienen CMC tienen una o más endocrinopatías (hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, hipotiroidismo, diabetes mellitus o anemia perniciosa).

El número de células T es normal. Los linfocitos periféricos responden normalmente a mitógenos, células alogénicas, y otros antígenos como Candida. La inmunidad mediada por células B es variable.

No hay un tratamiento estandarizado por la variedad de las manifestaciones clínicas, aunque el tratamiento antimicótico es fundamental en el manejo de la CMC. Se ha utilizado en el tratamiento el trasplante de médula ósea; sin embargo el pronóstico es reservado. Los pacientes con CMC rara vez sobreviven más allá de la tercera década de la vida. (4)

### **INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS, CELULAR Y HUMORAL**

El diagnóstico de inmunodeficiencia combinada, tienen significativamente afectada las funciones de los linfocitos B y T. Las enfermedades en estos pacientes tienen variabilidades clínicas y de severidad. Los defectos enzimáticos de la vía de la purina también se encuentran en las inmunodeficiencias combinadas.



### **Inmunodeficiencia Severa Combinada**

Los pacientes que tienen inmunodeficiencia severa combinada, experimentan un severo curso clínico. Si el defecto inmunitario no logra restablecerse con trasplante de médula ósea o terapia con reemplazo enzimático, la muerte por infección usualmente ocurre en el primero o segundo año de vida. La inmunodeficiencia severa combinada es hereditaria en sus dos formas, una forma recesiva ligada al X (agamaglobulinemia, linfopénica ligada al X), es la forma más común. Otra es la forma autosómica recesiva. Estos pacientes usualmente enferman en los primeros meses de vida. Los síntomas incluyen falla en el crecimiento, diarrea crónica, neumonía y sepsis. La neumonía es intersticial y debida a *Pneumocystis carinii*. Los infantes afectados, son susceptibles a infecciones virales. Las infecciones por varicela, herpes o citomegalovirus usualmente son fatales. Se ha documentado la muerte por poliomielitis después de la inmunización por virus atenuado. El sarampión, puede resultar en una neumonitis fatal.

Se ha postulado que la inmunodeficiencia severa combinada es resultado de la falla en la diferenciación de la célula madre a linfocitos B y T. Los pacientes afectados tienen profunda linfopenia y vestigios o ausencia del tipo. La inmunidad realizada por linfocitos T y B se encuentra marcadamente deprimida. La terapia antimicrobiana agresiva es necesaria, pero la inmunización con vacunas de virus vivos se debe evitar. El tratamiento definitivo es con trasplante de médula ósea, observándose hasta 10 años de sobrevida posterior al trasplante. (19, 20)

### **Inmunodeficiencia Severa Combinada con Deficiencia de Adenosina Deaminasa.**

La ausencia de la enzima adenosina deaminada (ADA), es una enzima necesaria en el metabolismo de las purinas, se ha encontrado en cerca del 15% de todos los pacientes con inmunodeficiencia severa combinada, se ha observado hasta en el 30 a 40% de los pacientes con inmunodeficiencia severa combinada con herencia autosómica recesiva. Se han postulado varios mecanismos para explicar la deficiencia de la enzima. Un probable mecanismo es la acumulación de deoxiadenosina y subsecuentemente trifosfato de deoxiadenosina, como resultado se encuentra una profunda inhibición de la función de los linfocitos T. El grado de inmunodeficiencia combinada varía desde la ausencia completa de células B y T con anomalías en la inmunidad mediada por ambos tipos celulares encuentran alteraciones radiográficas similares al rosario raquíutico. Se han observado múltiples alteraciones esqueléticas por condrodisplasia. Esta forma de inmunodeficiencia, también puede mejorar con el trasplante de médula ósea. Los avances recientes sugieren que este trastorno puede mejorar con terapia génica, con la inserción funcional de ADA, con células autólogas de los pacientes afectados.

Cerca del 85 al 90% de los pacientes, tienen linfopenia al nacimiento y predispone a recurrentes infecciones causada por gérmenes patógenos y oportunistas. La neumonía, diarrea y candidiasis son comunes, y hay una profunda falla en el crecimiento. Los hallazgos de laboratorio incluyen linfopenia (frecuentemente menor de 500 u/L), ausencia de nódulos linfáticos, ausencia de amígdalas y timo; se encuentran bajos niveles de inmunoglobulinas y anticuerpos específicos; y disminución o ausencia de la respuesta proliferativa de linfocitos a mitógenos, células alogénicas y antígenos pasados.

Una forma similar, menos común de la forma de inmunodeficiencia severa combinada puede ser resultado de deficiencia de la enzima nucleosido fosforilasa.(20)

### **Inmunodeficiencia con Ataxia Telangiectasia**

La ataxia telangiectasia es un síndrome complejo que tiene herencia autosómica recesiva. El hallazgo clínico más importante es la ataxia cerebelosa y las telangiectasias. La ataxia es frecuentemente notada al final del segundo año de vida, y las telangiectasias pueden ser notables poco tiempo después, particularmente en la conjuntiva bulbar, orejas y parte flexora de extremidades. Muchos de los pacientes experimentan repetidas infecciones sinobronquiales y pueden desarrollar bronquiectasias. Se encuentra incrementada la sensibilidad a infecciones virales y bacterianas.

La cuanta periférica de leucocitos revela linfopenia, aunque los linfocitos T suelen ser normales o estar discretamente disminuidos. Estos pacientes no responden a pruebas cutáneas. La respuesta humoral a antígenos específicos se encuentra deprimida. En la mayoría de los casos se encuentra deficiencia de IgA, IgG2 ó IgG4 o combinación de alguna de ellas. Se han reportado susceptibilidad incrementada a procesos malignos particularmente del sistema linfoproliferativo. Las células afectadas presentan sensibilidad incrementada a la radiación, defectos de la reparación de DNA, rupturas cromosómicas y traslocaciones (comprometiendo a los cromosomas 7 y 14). Los pacientes con este tipo de inmunodeficiencia tienen incremento en la relación de receptores gama-delta con respecto al alfa-beta. El defecto fundamental de la ataxia telangiectasia es la interrupción del gen del receptor de las células T así como, la reparación alterada del DNA. La posibilidad de la interferencia con la inmunoglobulina son los genes de cadenas pesadas acomodados de diferente manera, sugeridos por la presencia común de IgG2 e IgG4, y/o deficiencia de IgA. Los niveles de IgM frecuentemente están elevados. La variabilidad clínica de este síndrome marca la dificultad para determinar el pronóstico. El adecuado tratamiento prolonga la sobrevida. (19, 20)

### **Síndrome de Wiskott-Aldrich**

Es una inmunodeficiencia con herencia recesiva ligada al X, se caracteriza por trombocitopenia, eczema e infecciones recurrentes. Existe una pobre respuesta humoral, a antígenos polisacáridos, por defecto en la función de células T y trombocitopenia. Los defectos están presentes al nacimiento, y la tendencia al sangrado puede ser el primer síntoma. Las plaquetas son pequeñas de tamaño y es el punto más importante para el diagnóstico. Los individuos afectados son susceptibles a infecciones por organismos encapsulados con polisacáridos (pneumococcus, Haemophilus influenza, meningococcus). Los niveles en suero de IgM son bajos, pero los niveles de IgA e IgE. Los niveles de IgG son normales o ligeramente bajos. Estos pacientes tienen disminuidas las isohemaglutininas y son incapaces de responder a la inmunización con antígenos polisacáridos. La inmunidad mediada por células T usualmente esta intacta, pero después declina. Los procesos linfoproliferativos son frecuentes en pacientes de mayor edad.

Los episodios de sangrado agudo usualmente son tratados con transfusiones, de plaquetas frescas irradiadas con 3000 rads, para prevenir las reacciones. La muerte temprana puede ocurrir por hemorragia. Las causas más importantes de muerte son las infecciones y los procesos malignos. Un número de pacientes tiene anomalías inmunológicas y plaquetarias las cuales se corrigen después del trasplante de médula ósea. (20)

#### **Deficiencia de Células Aseinas Naturales (NK)**

Las células asesinas naturales (NK) lisan espontáneamente una variedad de células blanco alógenas y tumorales. Cuando son activadas por IL-2 e interferón gama pueden lisar células infectadas por virus. La deficiencia de células NK se ha documentado en el Síndrome de Chediak-Higashi, en la deficiencia de adhesión molecular de leucocitos (CD11/CD18) y el Síndrome linfoproliferativo ligado al X. En algunos pacientes hay deficiencia selectiva de células NK, existe defecto en la lisis de células malignas, depresión en los niveles de activación de linfoquinas, y deficiencia en los marcadores de superficie de linfocitos. Los síntomas incluyen infecciones recurrentes e infección severa por herpes virus. También hay asociación con la enfermedad de Hodgkin.

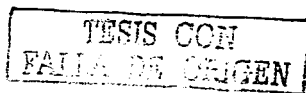
#### **Disfunción de la Fagocitosis**

Las deficiencias de la fagocitosis pueden ser agrupadas en dos categorías: Desordenes en la producción, como ocurre en la neutropenia hereditaria, y en los trastornos funcionales, el segundo grupo incluye defectos en la quimiotaxis, opsonización, ingestión, y acciones bactericidas. Todos los pacientes son susceptibles a infecciones bacterianas o micóticas, pero pueden tener pequeñas dificultades con infecciones virales o por protozoarios.

#### **Enfermedad Granulomatosa Crónica**

Es un desorden de la función bactericida, afectando sobre todo a los neutrófilos. Se caracteriza por lesiones granulomatosas en piel, pulmón y nódulos linfáticos. Se hereda ligada al X, pero también se ha descrito herencia autosómica recesiva. Los pacientes son susceptibles a infecciones por agentes catalasa positiva (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *Klebsiella* sp, *Protocus* sp) y algunos hongos (*Candida*, *Aspergillus*). Los neutrófilos de los pacientes con granulomatosis crónicas tienen deficiencia en la síntesis de peróxido de hidrógeno y superóxidos, necesarios para la lisis de bacterias catalasa positivas. Sin embargo; la producción de peróxido de hidrógeno no es necesaria para la infección por microorganismos catalasa negativos como: *S. pyogenes*, *s pneumoniae*, *S. viridans*. Muchos pacientes tienen deficiencia o no funciona el citocromo b558, flavoproteínas, u otras proteínas relacionadas con la reducción de nicotinamida di nucleótido fosfato (NADPH) sistema oxidasa. Esto resulta en defectos en la producción de superóxido. Los componentes del sistema NADPH se encuentran por separado en cuatro cromosomas 1q25, 7q11.23, 16q24 y Xp21.

Los síntomas se presentan antes del año de edad. Las anomalías más frecuentes consisten en marcada linfopatia, frecuentemente con drenaje purulento, ulceraciones crónicas infectadas y formación de granulomas. Hepatoesplenomegalia casi constante, sugestiva de propagación de organismos por todo el sistema reticuloendotelial. La neumonía es una





importante complicación, aunque puede ser una manifestación posterior. La osteomielitis y los abscesos hepáticos, esplénicos y pulmonares son comunes.

El examen clínico más importante para el diagnóstico es estudio cuantitativo con la tinción de azul nitrotetrazolium. Los neutrófilos de estos pacientes no reducen esta tinción. El diagnóstico definitivo se establece con estudios de quimioluminiscencia o bactericidas específicos. La cuenta de leucocitos en sangre periférica se encuentra elevada. La inmunidad por células B y T es normal.

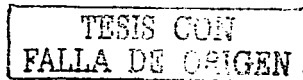
El propósito principal del tratamiento es la prevención y cura de los procesos infecciosos. Se ha estandarizado el tratamiento continuo en estos pacientes con trimetropin con sulfametoaxol. El trasplante de médula ósea puede mejorar la enfermedad. Estudios preliminares con interferón gamma son promisorios. La mortalidad es reducida cuando el diagnóstico es temprano y se recibe un adecuado tratamiento. Se ha reportado sobrevida hasta la segunda década de la vida. (4,17)

### **Síndrome de Hiper IgE**

Es un desorden caracterizado por ecema y recurrentes infecciones bacterianas en piel, pulmón, oído medio y senos paranasales, diarrea crónica y daño hepático. Frecuentemente presentada en la infancia. Los organismos causantes son *S. aureus* y *Candida*, pero también puede encontrarse *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y estreptococos del grupo A.. El *P. carinii* es la causa más común de neumonía y la enfermedad gastrointestinal es frecuentemente causada por *Cryptosporidium* sp. La neutropenia crónica puede llevar a ulceraciones orales y rectales, y puede ocurrir anemia aplásica inducida por parvo virus.

Los niveles en suero de IgE, exceden las 5000 IU/mL. En algunas ocasiones por arriba de 10 000 IU/mL. Las anomalías en la quimiotaxis se encuentran presentes en muchos pacientes. El incremento de anticuerpos IgE contra antígenos estafilococcicos son diagnósticos. Algunos pacientes tienen anomalías de la respuesta humoral con antígenos de rcto, pobre respuesta linfocítica o ambas. Los pacientes pueden ser infectados por gérmenes catalasa negativos, en comparación con los pacientes con granulomatosis crónica. El pronóstico es incierto, aunque muchos pacientes llegan hasta la edad adulta.

El síndrome de Hiper IgE se hereda ligada al X y es debida a un defecto en el gen del ligando CD40. Este ligando, se encuentra en las células T interactuando con el CD40 de las células B, promoviendo su crecimiento y diferenciación. (21). Actualmente se define como una inmunodeficiencia primaria congénita autosómica dominante con penetrancia completa de etiología desconocida. Se ha sugerido una microdelección que involucra varios genes, lo cual podría explicar la afección multisistémica. Se ha demostrado una mutación del cromosoma 16 y del receptor de interleucina (IL4), la cual podría explicar las alteraciones inmunes. Se encuentran niveles elevados de IgE y un defecto en la quimiotaxis de los neutrófilos. Se caracteriza por dermatitis atópica, infecciones frecuentes, formación de abscesos, incremento de niveles séricos de IgE (>2000 UI/mL) y eosinofilia periférica. Se caracteriza por ausencia de síntomas atópicos de vías respiratorias y ausencia de atopia familiar.



La dermatitis ocasiona prurito con liquenificación, tiene una distribución atípica, con procesos infecciosos: furunculosis y celulitis. Los abscesos fríos, ocasionalmente encontrados, son patognomónicos del síndrome de Hiper IgE pero no esenciales para el diagnóstico, son móviles, tienen consistencia quística y no se asocian a síntomas sistémicos.

En las infecciones respiratorias se pueden encontrar sinusitis, otitis, mastoiditis y neumonías graves, también ocasionadas por *S. aureus*. Las infecciones micóticas, incluyendo la moniliasis oral, son comunes.

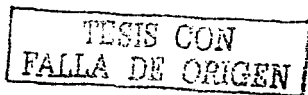
Se encuentran anomalidades músculo esqueléticas como frente prominente, fracturas patológicas, y anomalidades faciales (alas de la nariz ancha, boca grande y pabellón auricular largo). El síndrome de Hiper IgE también se ha asociado en raras ocasiones a enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico.

El tratamiento incluye antibióticos profilácticos y cuidados de la piel. El tratamiento oportuno de las infecciones con antibióticos es fundamental y será de acuerdo a la etiología microbiana probable y al estado clínico del paciente, ya que algunos pueden tener varios meses sin infecciones o bien varias infecciones en un periodo corto de tiempo, en donde está indicado el uso de antibióticos profilácticos, como trimetropin con sulfametoxazol, además del drenaje quirúrgico de los abscesos. El uso de levamizol, ácido ascórbico, cimetidina, y ciclosporina ha demostrado en algunos pacientes ser efectivo para aumentar la quimiotaxis de los neutrófilos cuando está afectada en estos pacientes (7, 10)

### **Deficiencia del Sistema de Complemento**

Este tipo de patologías se caracteriza por disminución en los niveles de uno o más de los componentes del complemento. Muchas de las deficiencias se transmiten con herencia autosómica recesiva. La deficiencia de C2 es la más frecuente. Estos individuos tienen un riesgo incrementado de auto inmunidad e infecciones bacterianas serias, especialmente por neumococos. La enfermedad por complejos inmunes e infecciones piógenas son comunes en pacientes con deficiencia de los componentes del complemento de la vía clásica como C1q, C1r, C1s, C4, C2, y C3. Las deficiencias de los factores H e I lleva a deficiencia secundaria de C3 y tienen síntomas similares. En la deficiencia de C3, hay defecto en la opsonización de organismos piógenos, probablemente secundaria a daño en la localización antigénica de las células dendríticas de los centros germinales de los nódulos linfáticos. Esto condiciona la presencia de procesos severos como neumonía, meningitis y peritonitis.

La deficiencia de los componentes terminales del complemento: C5, C6, C7, C8 o C9 se asocian con una alta incidencia de infecciones por *Neisseria*. La deficiencias de los componentes de la vía alterna, Factores B, D, y properdina también esta asociado a infecciones por especies de *Neisseria*. El manejo antimicrobiano es el más importante. La terapia de reemplazo de las deficiencia de los componentes del complemento no se tienen reportes de ser útil, debido en parte a la vida media corta de los componentes del complemento en vivo. (4)



## **JUSTIFICACION**

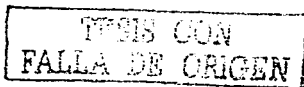
Conocer la frecuencia de inmunodeficiencias, en el servicio de pediatría, para poderlas diagnosticar y tratar de forma temprana. El conocer la frecuencia de este problema asociado a procesos mórbidos, permitirá establecer la magnitud de su importancia y favorecerá la realización de actividades preventivas

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Las inmunodeficiencias, se encuentran asociadas con mayor frecuencia a patologías infecciosas que a otro tipo de patología.

## **HIPOTESIS**

Existe una mayor frecuencia de inmunodeficiencias en pacientes hospitalizados con procesos infecciosos que en los que se encuentran hospitalizados por otra patología.



## **OBJETIVOS**

**GENERAL.** Conocer la frecuencia de Inmunodeficiencias en el Servicio de Especialidades

**ESPECIFICO 1.** Conocer la frecuencia de inmunodeficiencias primarias

**ESPECIFICO 2.** Conocer la frecuencia de inmunodeficiencias secundarias

## **DISEÑO DE ESTUDIO**

Se realizo un estudio no aleatorio, retrospectivo, y observacional.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **MATERIAL Y METODOS**

El estudio se realizo en el servicio de Especialidades de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México.

Se reviraron los expedientes clínicos de doscientos doce niños, con edades entre cero a 16 años de edad, hospitalizados en el servicio de Especialidades de la Unidad de Pediatría, en el periodo comprendido del 01 de Marzo del 2001 al 31 de Octubre del mismo año.

Variables: Edad, género, diagnóstico al ingreso, tratamiento recibido durante su hospitalización. La edad se expresó en enteros.

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

Pacientes recién nacidos a 16 años de edad, que se encontraron hospitalizados en el Servicio de Especialidades en el periodo comprendido del 01 de Marzo del 2001 al 31 de Octubre del mismo año, y que contará con expediente clínico completo, independientemente del sexo y la localización geográfica.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Se excluyeron los pacientes mayores de 16 años de edad, que no contaran con un expediente clínico completo o que no se encontrara su expediente, que hayan estados hospitalizados fuere del periodo de estudio u hospitalizados en otros servicios de la unidad de Pediatría y que hayan fallecido, ya que el expediente se encuentran en otro sitio del archivo en estos pacientes.

### **CRITERIOS DE ELIMINACION**

Se eliminaron a los adultos, pacientes que estuvieron hospitalizados en otras unidades del Hospital General de México.

**ANALISIS ESTADISTICO:** Se realizó en forma automatizada con el programa Epi Info 95

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

Se revisaron 212 expedientes de niños hospitalizados en el periodo comprendido del 01 de marzo al 31 de octubre del mismo año, de los cuales se excluyeron 95 pacientes, por no contar con el expediente completo, y por defunción. De los 117 pacientes que se incluyeron en el estudio 67 fueron hombres (57%) y 50 mujeres (43%). Se realizó una distribución por grupo etáreo siendo el 47.9% menores de 1 año, 27.4% entre 2 y 5 años, 8.5% de 6 a 10 años de edad y el 16.2% con edades de 11 a 15 años.

En cuanto a los días de estancia intrahospitalaria la mayoría de los pacientes se encontraron hospitalizados entre 5 a 10 días en el 35% y de 10 a 15 días en el 20.5%, teniendo estancias hospitalarias mas allá de 40 días sólo en el 0.9% de los pacientes. En lo referente a la hospitalización acumulada el 74.4% de los pacientes se egreso después de 10 a 15 días de estancia y el 83.8% se encontraba egresado después de 20 días de hospitalización.

Los diagnósticos de ingreso de los pacientes en el servicio de Especialidades el 59.5% correspondieron a procesos infecciosos, el 12.9% a patologías neurológicas, el 6% a padecimientos oncohematológicos, al igual que a procesos metabólicos, el 2.6% a colagenopatías y el 5.2 a trastornos inmunológicos.

El tratamiento recibido en 82 pacientes (70%) fue con antibióticos, en 2 pacientes (1.7%) con antivirales; en el 5.9% se manejaron con anticonvulsivantes (7 pacientes), 4 pacientes (3.4%) recibieron tratamiento con antiinflamatorios, 3 pacientes recibieron tratamiento con insulina de acción intermedia, un solo paciente requirió de manejo quirúrgico y en 18 pacientes (15.3%) recibieron otros tipos de tratamiento.

Se analizaron los resultados de biometrías hemáticas al ingreso, las cuales reportaron lo siguiente en 56 pacientes (47.8%) la cuenta de leucocitos se encontraba dentro de parámetros normales, en 53 pacientes (45.2%) se encontraban aumentados de acuerdo a los valores normales para su edad y únicamente en 8 pacientes (6.8%) se encontró leucopenia. Se realizó análisis de la cuenta diferencial de leucocitos encontrándose en la cuenta de neutrófilos en 54 pacientes (46.1%) dentro de cifras normales, en 52 pacientes se encontró neutrofilia (44.4%) y en 11 pacientes (9.4%) neutropenia.

En lo referente a la cuenta de linfocitos en 49 pacientes (41.8%) se encontraron dentro de valores normales, 22 pacientes presentaron linfocitosis (18.8%) y en 46 pacientes se encontró linfopenia (39.3%). En cuanto a la cuenta plaquetaria en 79 pacientes (67.5%) se encontraron dentro de valores normales; en el 23.9% (28 pacientes) se encontró plaquetosis y en 10 pacientes (8.5%) plaquetopenia. En 45 pacientes se encontraron cifras de hemoglobina por debajo de niveles normales para su edad (38.5%) y en 72 pacientes (61.5%) se encontraron valores normales.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

IgA g/L	FRECUENCIA	PORCENTAJE	IgG g/L	FRECUENCIA	PORCENTAJE
	104	88.9		104	88.9
0.61	1	0.9	0.27	1	0.9
10.95	1	0.9	0.32	2	1.7
11.6	1	0.9	0.92	1	0.9
11.7	1	0.9	1.12	1	0.9
12.1	1	0.9	1.17	1	0.9
12.3	1	0.9	1.55	1	0.9
12.6	1	0.9	1.75	1	0.9
15.3	1	0.9	2.21	1	0.9
14.9	1	0.9	2.62	1	0.9
15.8	1	0.9	2.8	1	0.9
18.0	1	0.9	3.79	1	0.9
20.6	1	0.9	5.6	1	0.9
20.8	1	0.9			
Total	117	100.0	Total	117	100.0

Sólo en 13 pacientes, se solicitaron inmunoglobulinas como parte de su protocolo de estudio, por procesos infecciosos de repetición o por padecer patologías de tipo inmunológico, únicamente en un paciente se encontró disminución de inmunoglobulina A. Los valores para las inmunoglobulinas G y M, se encontraron dentro de parámetros normales.

En cuanto a los resultados de inmunoglobulina E se encontró en 6 pacientes niveles superiores a 100 UI/ml, (con valores normales de 0 a 100 UI/ml), con los diagnósticos de artritis reumatoide en 4 casos, un paciente con lupus eritematoso sistémicos y uno con fiebre reumática.

IgM g/L	FRECUENCIA	PORCENTAJE	IgE UI/ml	FRECUENCIA	PORCENTAJE
	104	88.9		105	89.7
1.1	1	0.9	116	1	0.9
1.11	1	0.9	164	1	0.9
1.3	1	0.9	174	1	0.9
1.3	1	0.9	17.5	3	2.6
1.37	1	0.9	30	1	0.9
1.46	1	0.9	329.3	1	0.9
1.66	1	0.9	34	1	0.9
1.68	1	0.9	483	1	0.9
1.96	1	0.9	78.5	1	0.9
2.1	1	0.9	873	1	0.9
2.4	1	0.9			
2.6	1	0.9			
3.5	1	0.9			
Total	117	100.0	Total	117	100.0

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSION

Los resultados de este estudio contribuyen al conocimiento sobre la frecuencia de inmunodeficiencias en niños hospitalizados en el servicio de Especialidades de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México, ya que no se cuentan con estadísticas sobre este tipo de trastornos. Aunque son patologías raras, con una frecuencia global de uno por cada 10 000 habitantes, desde la descripción del primer caso por Bruton en 1952, el reconocimiento de estos trastornos ha aumentado debido a una mayor disponibilidad de las pruebas inmunológicas de laboratorio de los centros de salud, la mayor habilidad de los médicos para reconocerla y la descripción recientes de síndromes previamente no conocidos.

El grupo estudiado presentó un mayor porcentaje de pacientes de sexo masculino, lo cual también es importante ya que las inmunodeficiencias son más frecuentes en este género, sin embargo falta realizar estudios a todos los pacientes para conocer la frecuencia de inmunodeficiencias de acuerdo al sexo.

Es importante enfatizar que el objetivo del estudio es describir la frecuencia de inmunodeficiencias primarias, las cuales derivan de defectos congénitos principalmente, las inmunodeficiencias secundarias en nuestro medio afectan a individuos sanos, inmunocompetentes, que al adquirir una enfermedad u otros factores externos que dañan su sistema inmunológico se convierten en pacientes inmunocomprometidos, en nuestro medio las causas más importantes son la desnutrición y los procesos infecciosos.

La frecuencia relativa de inmunodeficiencias de acuerdo a la literatura consultada indica que el 46 a 58% de los pacientes presentan deficiencias predominantemente de anticuerpos; sin embargo, en este estudio no fue posible realizar la frecuencia, ya que sólo en el 11% de los pacientes se realizó determinación de inmunoglobulinas, presentándose en un sólo caso disminución de IgA, lo que indica, que aún cuando son pocos pacientes a los cuales se realizó la determinación de inmunoglobulinas se pueden detectar pacientes con este tipo de trastornos. Le siguen las deficiencias combinadas celulares y de anticuerpos con un 18 al 25%, las deficiencias de la fagocitosis con un 7 a 20%, deficiencias celulares con un 7% y del complemento con un 2%. La toma de una biometría hemática, es un estudio de gran valor que sumado a los hallazgos clínicos nos orientan sobre el diagnóstico de deficiencias inmunitarias. Al ingreso casi el 40% presentaba linfopenia, la cual se considera relativa, ya que en casi la mitad de los pacientes presentaron neutrofilia, probablemente secundario a los procesos infecciosos, es importante mencionar que no se conoce que tipo de linfocitos se encuentran afectados, los B o T, ya que en este grupo se podrían incluir la inmunodeficiencia de tipo humoral y celular, y con el apoyo de los hallazgos clínicos se deberían solicitar a los pacientes seleccionados determinación de subpoblaciones linfocitarias e inmunoglobulinas. La neutrofilia se asocia a procesos infecciosos crónicos, en menos del 10% de los pacientes se encontró neutropenia, lo cual puede condicionar procesos infecciosos más severos, ya que la función de los neutrófilos es la fagocitosis y la quimiotaxis.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



En cuanto a este punto es importante mencionar que al realizar biometría hemática de ingreso se encontró casi en el 40% de los pacientes anemia de diversos grados, lo cual es similar a lo encontrado en cuanto a la linfopenia y que nos orienta sobre el estado de nutrición de nuestros pacientes, a este respecto sería conveniente la realización de estudios posteriores. Los procesos infecciosos son una causa importante de consulta pediátrica, en nuestro estudio casi el 60% de los pacientes ingresaron por procesos infecciosos, y aquí surge una pregunta, ¿las infecciones condicionan alteraciones a nivel de la respuesta inmunológica, o son los defectos del sistema inmunológico los que hacen más severos los procesos infecciosos?, es probablemente un círculo vicioso, ya que nuestros pacientes cuentan con las dos causas principales de inmunodeficiencia secundaria, la desnutrición y los procesos infecciosos. La presencia de inmunodeficiencias hace más susceptibles a estos pacientes a las alergias, enfermedades autoinmunes y neoplasias, en nuestro estudio el 10% de los pacientes presentó collagenopatías y patología inmunológica y un pequeño porcentaje patologías oncológicas, lo cual nos da la pauta para que este tipo de patologías no se consideren únicamente como diagnóstico de exclusión.

Aunque la posibilidad de una inmunodeficiencia debe ser considerada en un paciente con "infecciones recurrentes", es importante descartar previamente otras condiciones que conduzcan a la infección: defectos anatómicos, obstrucción del flujo normal de secreciones, trauma o exposición a patógenos que constituyen las causas casi cotidianas de la infección recurrente. Una de las consultas más frecuentes es para investigar las bases de infecciones de repetición en un niño. Se ha calculado que en un niño normal, con un sistema inmunológico intacto, se presenta con una media de seis episodios de otitis y dos de gastroenteritis durante los primeros dos a tres años de vida, y con respecto a infecciones del tracto respiratorio, se consideran en promedio seis a ocho cuadros en un año durante los primeros diez años de vida. Los niños que acuden a guarderías o con hermanos mayores en el colegio pueden tener una incidencia todavía mayor de infecciones. Sin embargo, los niños normales superan estas infecciones perfectamente bien. Por el contrario, quienes portan algún defecto en su sistema inmunológico presentan infecciones graves y de repetición con características que van más allá de los parámetros establecidos.

El diagnóstico precoz de una inmunodeficiencia es de gran importancia para el paciente y la familia, ya que van a permitir:

1. Implantación de medidas preventivas para disminuir el número de infecciones en el paciente.
2. Prevención de numerosas consecuencias de estas enfermedades, como la enfermedad pulmonar crónica, problemas supurativos locales, diseminación grave de agentes patógenos.
3. Prevención de complicaciones por el uso de vacunas con virus vivos (desarrollo de poliomielititis).
4. Tratamiento oportuno (inmunoterapia, antibiocioterapia preventiva, etc.).
5. Oportunidad para el consejo genético.
6. Diagnóstico prenatal
7. Detección de portadores

## CONCLUSIONES

Las inmunodeficiencias secundarias a procesos infecciosos afectaron con mayor frecuencia a nuestros pacientes.

Se requiere la realización de exámenes complementarios para fundamentar el diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, sin embargo contamos con un estudio valioso como lo es la biometría hemática para iniciar el protocolo de estudio.

La inmunodeficiencia más frecuentes es tipo humoral, en nuestro estudio se obtuvo una frecuencia relativa del 7.6% entre los pacientes que se determinaron inmunoglobulinas.

Linfopenia nos orienta a problemas de tipo humoral, celular o combinados, para lo que se necesita la realización de estudios complementarios como determinación de subpoblaciones linfocitarias e inmunoglobulinas.

La presencia de anemia en el mismo porcentaje con el cual se presentó la linfopenia nos orienta sobre el grado de nutrición de nuestra población estudiada; sin embargo, se requiere de otros estudios.

La causa más importante de ingreso hospitalario son la presencia de infecciones severas, y el promedio de días de estancia hospitalaria acumulada en el 74% de los pacientes fue de 10 a 15 días, este aspecto es muy importante, ya que la detección temprana y el tratamiento adecuado y oportuno tiene un gran impacto en estos dos puntos.

Los pacientes ingresados se afectados de manera similar, tanto hombres como mujeres. El grupo de edad más afectados fueron los menores de 5 años de vida, con un 75.3%. En este punto es importante la participación del médico, principalmente para que el paciente reciba un tratamiento adecuado y se eviten complicaciones que repercutan en la calidad de vida del paciente.

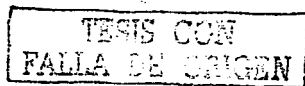
La infección fue la causa de ingreso más importante, lo cual concuerda con nuestra hipótesis planteada al inicio del estudio; sin embargo, se necesitan otros estudios para determinar su asociación a inmunodeficiencias.

El tratamiento recibido por los pacientes fue en el 70% a base de antibióticos, lo cual excede en un 10% a los procesos infecciosos, lo cual no indica que se está haciendo un uso excesivo de antimicrobianos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rojas Espinoza Oscar, Immunología. México. Panamericana, 2001, 2da edición.
2. Lockey Richard F. Fundamentos de Inmunología y Alergia. España. Mc Graw Hill Interamericana, 1989, 1ra edición.
3. Oehling A. Alergia e Inmunología Clínica. España. Interamericana Mc Graw Hill, 1996, 1ra edición.
4. Iseki M, Heiner DC. Immunodeficiency Disorders. *Pediatrics in Review*. 1993; 14(6): 226-36.
5. Boxer LA, Blackwood RA. Leukocyte Disorder: Quantitative and Qualitative Disorders on the Neutrophil, Part 1. *Pediatrics in Review*. 1996; 17 (1): 19-28.
6. Boxer LA, Blackwood RA. Leukocyte Disorders: Quantitative and Qualitative Disorders on the Neutrophil Part 2. *Pediatrics in Review*. 1996; 17 (2):47-50.
7. Erlewyn-Lajeunesse m. Hyperimmunoglobulin-E syndrome with recurrent infection: A review ont current opinion and treatment. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2000;11: 133-141.
8. Richard D, Conley ME, Rohrer J. et. al. A contiguous deletion syndrome of X-linked agammaglobulinemia and sensorineural deafness. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2001; 12:107-111.
9. Beausoleil J, Schwarz r, Mc Geady s. CD 40 Ligand expression in immunodeficiency with Hyper IgM and Congenital Rubella Syndrome. *Pediatric Asthma, Allergy and Immunology*. 2000; 14 839: 225-230.
10. Rosas Vargas MA, Castillo MA, Del Rio NB. Síndrome de Hiper IgE y deficiencia de IgG1 e IgM. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2001; 58: 785-90.
11. Temas de Pediatría. Medicina Interna. Asociación Mexicana de Pediatría. A. C. México. Mc Graw Hill. Interamericana. 2000. Capítulo 10, pp 143-182.
12. Comité de expertos en Alergia e Inmunología Clínica. Inmunodeficiencias primarias. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 1999; 56 (12): 681-83.
13. Wahn U. Evaluation of the child with suspected primary immunodeficiency. *Pediatric Allergy and Immunology*. 1995; 6:71-79.

14. Puck JM. Primary Immunodeficiency Diseases. JAMA. 1997; 278 (2); 1835- 1841.
15. Claman HN. The Biology of the Immune Response. JAMA . 1992; 268 (20): 2790-96.
16. Hong R. Update on the Immunodeficiency Diseases. American Journal Disease Child. 1990; 144: 983-991.
17. Shyur SD, Hill HR. Recent Advances in the Genetics of Primary Immunodeficiency Syndromes . The Journal of Pediatrics; 129 (1): 8-21.
18. Gell y Coombs. Clinica Inmunológica. Salvat, 1980. 2da edición.
19. Fleisher T. A. Clinicas Pediatricas de Norteamerica. Mc Graw Hill Interamericana. 2000. pc 1231 a 1443.
20. Roifman C. Immunology and Allergy Clinics of North America. 2000; 20 (1): 1-243.
21. Peake J. Robertson D. Advances in the diagnosis of primary immunodeficiency disorders in childhood. Current Paediatrics, 2001; 11: 149-157.

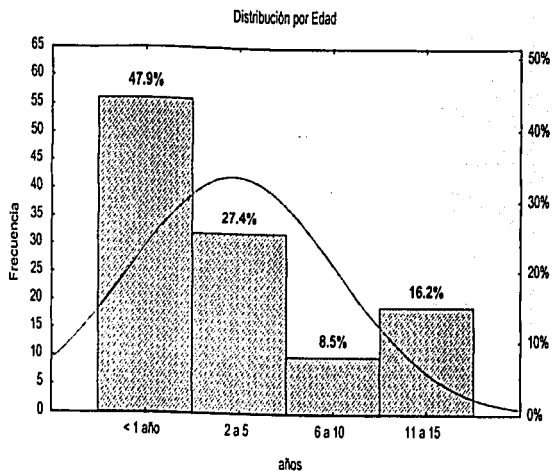


## ÍNDICE

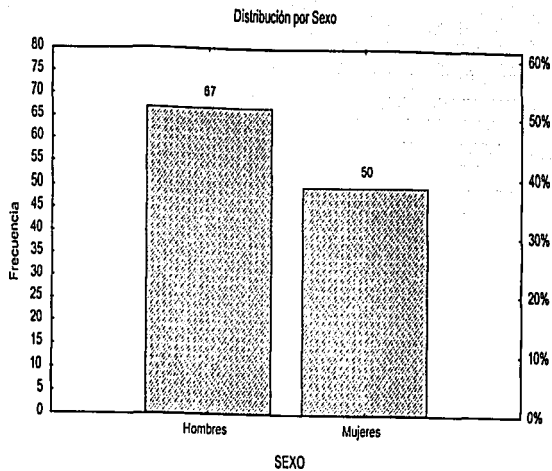
INTRODUCCION.....	2
JUSTIFICACION.....	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
HIPÓTESIS.....	23
OBJETIVOS.....	24
DISEÑO DE ESTUDIO.....	24
MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
RESULTADOS.....	26
DISCUSION.....	28
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31
INDICE.....	33

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

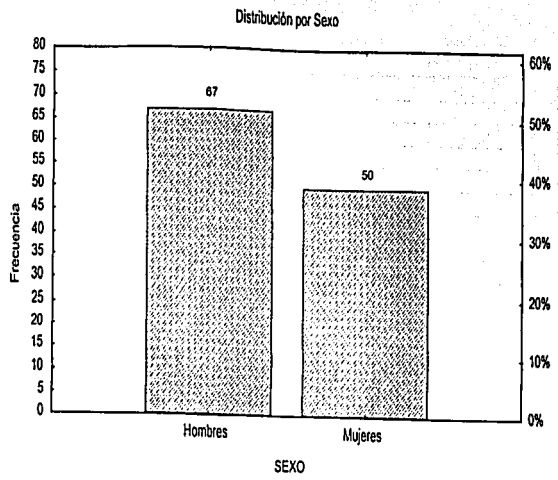
TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN



TESTS CON  
FALTA DE OXIGEN



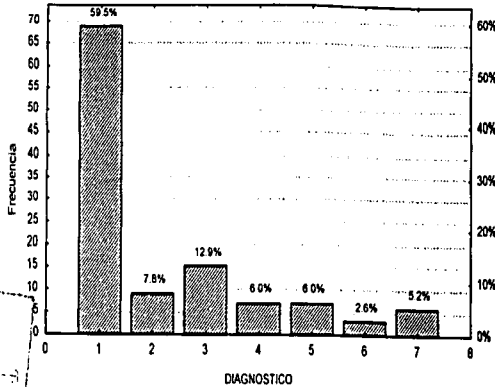
TESTIS CON  
FALLA DE ORIGEN





# DIAGNOSTICO DE INGRESO

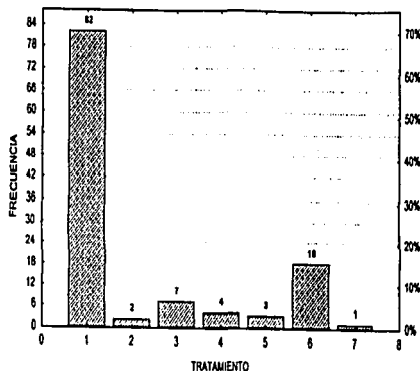
Histograma para Diagnóstico



1. INFECCION
2. QUIRURGICOS
3. NEUROLOGICOS
4. ONCOHEMATOLOGICOS
5. METABOLICOS
6. REUMATICOS
7. INMUNOLOGICOS

RECIBO DE ENTREGA  
FALLA DE ORIGEN  
RECIBO

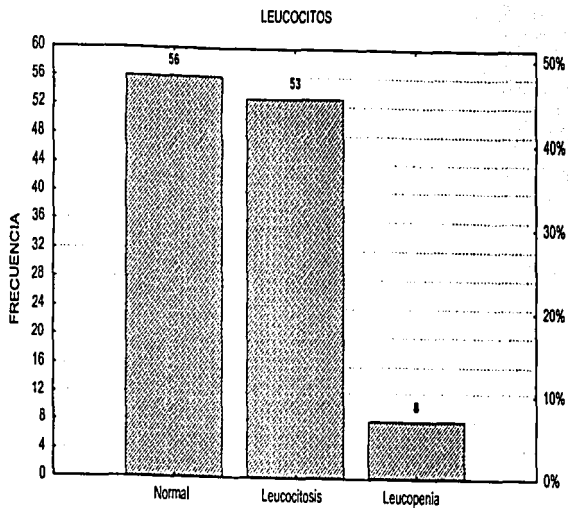
# TRATAMIENTO RECIBIDO



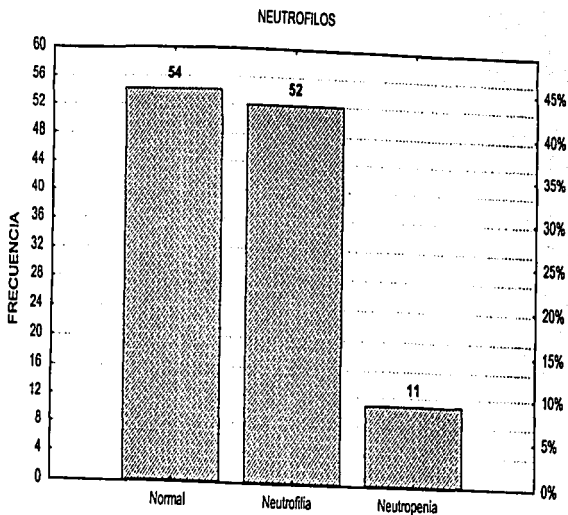
1. ANTIBIOTICOS
2. ANTIVIRALES
3. ANTICOMISIALES
4. ANTIINFLAMATORIOS
5. INSULINA
6. QUIRURGICOS
7. OTROS

RECIBIDO  
FALLA EN  
RECIBIR

TESIS CUI  
FALLA DE ORIGEN

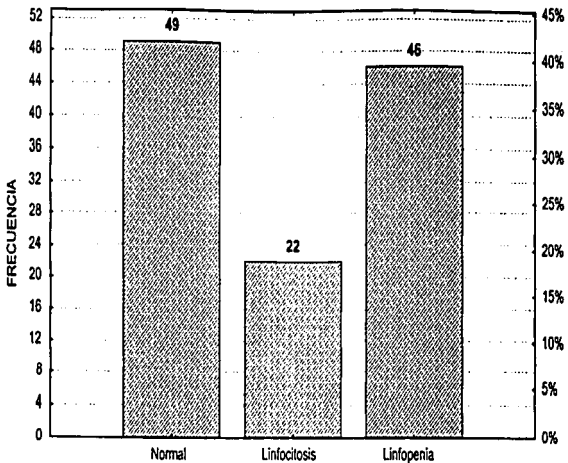


NEUROPTIC  
FALLI  
CON  
SISTEM



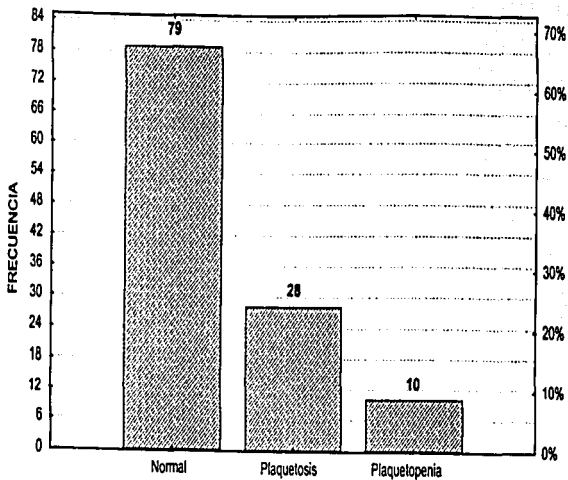
RECIBO DE  
PAGA DE  
PAGA DE  
PAGA DE

### LINFOCITOS

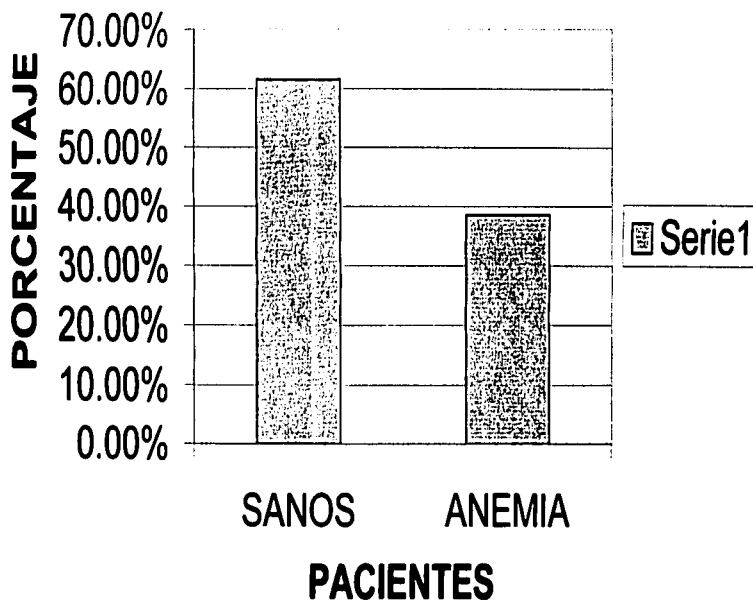


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### PLAQUETAS

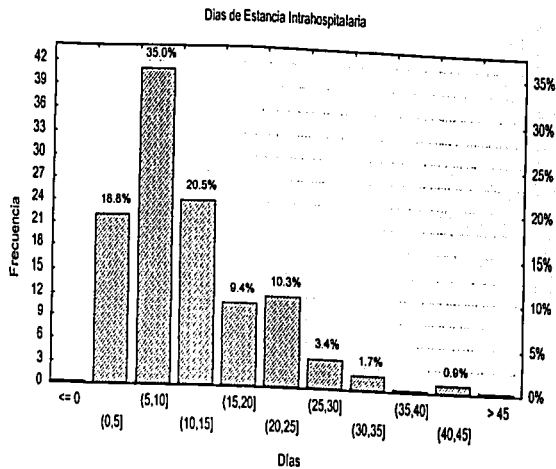


# FRECUENCIA DE ANEMIA



INFORME DE ACTIVA  
FALTA DE ORIGEN  
NICO SERIAL

TRANS CON  
FALTA DE CUIDEN





NECESIDAD  
DE ATENCIÓN  
MÉDICA  
CON  
VALIA DE URGEN

Distribución Acumulada de los días de Estancia Intrahospitalaria

