

11220



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
I.S.S.S.T.E.

IDENTIFICACION DE LAS DISTINTAS
ALTERACIONES INMUNOLOGICAS EN
PATOLOGIAS QUE CURSAN CON RETRASO
MENTAL, EN PACIENTES PEDIATRICOS EN EL
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE,
I.S.S.S.T.E.

TESIS DE POST GRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
E S P E C I A L I S T A E N :
A L E R G I A
E INMUNOLOGIA CLINICA

P R E S E N T A
DR. RAMON SANCHEZ LAUREL LLAMAS

ASESOR DE TESIS

DRA. ALBINA MARTINEZ PEREZ



MEXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2004



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.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**



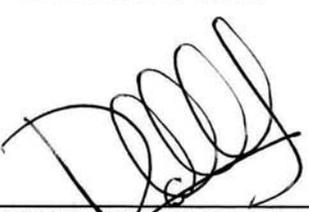
DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE



DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGI A E
INMUNOLOGIA CLINICA



DRA. ALBINA MARTINEZ PEREZ
ASESOR DE TESIS



DR. RAMON SANCHEZ LAUREL LLAMAS
RESPONSABLE DE LA INVESTIGACION

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Ramon Sanchez Laurel Llamas

FECHA: 13/OCTUBRE/2001

FIRMA: 


SUBDIVISION DE INVESTIGACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DEDICATORIA:

****A MI ESPOSA ,KARLA:**

Por su amor, apoyo y paciencia incondicional, siendo parte indispensable para el logro de mis objetivos.

****A MI HIJA, KARLA JIULIAN:**

Fuente de motivación y fuerza, así como alegrías plenas en cada momento de mi vida.

****A MIS PADRES, ENELIDA Y RAMON:**

Por su siempre apoyo incondicional físico y espiritual, así como el amor brindado a través de la distancia.

****A MI FAMILIA:**

Por estar siempre presentes en mi corazón, siendo parte fundamental en mi razón de vivir.

****A DIOS:**

Por darme vida, salud, fuerza y sabiduría, para el logro de mis metas personales.

****A MIS PROFESORES:**

Por la sabiduría, experiencia y conocimientos compartidos durante mi formación como médico especialista.

RESUMEN:

TÍTULO: "IDENTIFICACIÓN DE LAS DISTINTAS ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS EN PATOLOGÍAS QUE CURSAN CON RETRASO MENTAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".

OBJETIVOS: 1.-Identificar las distintas alteraciones inmunológicas presentes en las enfermedades que cursan con déficit o deterioro intelectual. 2.-Correlacionar las distintas alteraciones inmunológicas con las enfermedades que cursan con deterioro intelectual o retraso mental en pacientes pediátricos.

HIPÓTESIS: Los pacientes pediátricos con retraso mental, indistintamente de su etiología y grado, presentan distintas alteraciones inmunológicas, que forman parte del espectro clínico de la enfermedad.

ANTECEDENTES: El retraso mental, se refiere a un grupo de trastornos que tienen en común déficit de la función intelectual y adaptativa, así como una edad de presentación antes de que sea alcanzada la madurez.

La definición de retraso mental, basada en la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) en base a una revisión del manual de trastornos mentales, diagnóstico y estadística, cuarta edición (DSM-IV-TR), la cual se basa en la representación de la prueba de IQ, en lugar del comportamiento adaptativo, por lo que aun es criticada y controversial; la Asociación Americana de Retraso Mental (AAMR) ha propuesto una clasificación distinta, en donde la AAMR desapareció la distinción entre Retraso Mental con otros trastornos del desarrollo, por ejemplo: Trastornos de la Comunicación, Autismo, Incapacidades en el aprendizaje específicas.

La etiología se presenta en dos poblaciones de niños con retraso mental que se traslapan una de la otra, con niños con Retraso Mental Leve, el cual generalmente es asociado con influencias ambientales y Retraso Mental Severo, el cual es asociado generalmente a causas biológicas.

Las causas específicas del Retraso Mental Leve, son identificadas actualmente en menos de la mitad de los individuos afectados, siendo las causas biológicas mas frecuentes de Retraso Mental Leve las siguientes:1.- Síndromes genéticos con anomalías congénitas múltiples o menores, 2.- Deprivación fetal, 3.- Insultos Perinatales, 4.- Exposición intrauterina de abuso de drogas y 5.- Cromosopatías ligadas al sexo; siendo frecuente la presentación familiar.

La Epidemiología de Retraso Mental, cuenta con una prevalencia la cual depende en la definición utilizada, el método de estudio y la población; de acuerdo a las estadísticas basadas en la APA, el 2.5% de la población cuenta con Retraso Mental y 85% de estos individuos se encuentran en el rango de Retraso Mental Leve; en los años entre 1997 y 1998 aproximadamente 600,000 niños recibieron servicios para Retraso Mental en las escuelas federales de los EE.UU., lo cual representaba aproximadamente el 1.1 % de todos los niños en edad escolar.

Las causas de Retraso Mental en edad pediátrica son las siguientes por orden de frecuencia:

- i) Cromosopatías 22%
- j) Síndromes Genéticos 21%
- k) Anormalidades del Desarrollo cerebral 9%
- l) Errores innatos en el metabolismo o trastornos neurodegenerativos 8%
- m) Infecciones Congénitas 4%
- n) Retraso Familiar 6%
- o) Causas Perinatales 4%
- p) Causas desconocidas 21%

El Retraso Mental causa un impacto social importante en la población con necesidades de atención especial con el fin de una adecuada integración a la sociedad; por otra parte si observamos que la mayoría de los pacientes con Retraso Mental cursan con trastornos inmunológicos múltiples, los cuales empobrecen su calidad de vida por el desarrollo de múltiples estados comorbidos asociados, como son procesos infecciosos, neoplásicos, autoinmunidad, entre otros; por lo que consideramos de suma relevancia el tratar de correlacionar las alteraciones inmunológicas específicas observadas en las distintas enfermedades que cursan con déficit intelectual así como alteraciones de adaptación social, consideradas como Retraso Mental.

MATERIAL Y METODOS: Se evaluaron 387 expedientes clínicos correspondientes a pacientes pediátricos del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del C.M.N. 20 de Noviembre, abarcando un periodo de estudio del mes de enero de 1999 a julio del 2004, realizándose una revisión detallada de cada expediente clínico, de los cuales se incluyeron únicamente 50 pacientes de estudio, siendo el total de pacientes que reunieron con los criterios de inclusión para el estudio. Utilizándose un sistema operativo Microsoft Office Excel, para la captura de las variables por paciente; realizándose la captura de las variables de resultados de laboratorio por rangos, capturándose como bajos, normales y altos según los parámetros de laboratorio utilizados en nuestro centro medico; se clasificaron las distintas entidades patológicas que cursan con retraso mental según la literatura de referencia bibliográfica en diez grupos tomándose como variables de estudio, siendo las siguientes: Cromosopatías, Síndromes Genéticos, Defectos del neurodesarrollo, Errores innatos del metabolismo, Anormalidades en el desarrollo cerebral, Infecciones congénitas, Causas perinatales, Causas postnatales, Causas desconocidas, Otros; utilizándose como método estadístico para la correlación de las distintas variables Pearson-Chi-cuadrada, utilizándose tablas de correlación de frecuencias para las variables cualitativas.

RESULTADOS: En los 50 sujetos de estudio, portadores del diagnóstico de Retraso Mental, se observo que la distribución de la muestra por sexos presento un predominio en el sexo masculino, siendo el 64%. Se observo una distribución de edades en un rango amplio, que va desde los 8 meses de edad, hasta los 15 años, con mayor predominio en la edad de 4.39 años con una desviación estándar de 3.71 años. Las entidades patológicas identificadas por orden de frecuencia fueron Defectos en el neurodesarrollo con 54%, Causas perinatales 32%, Causas postnatales 14%, Otros 12%, Alteraciones del desarrollo del SNC 8%, Sx genéticos 6%, entre otros, detectándose los diagnósticos específicos como sigue: RGND en 11 pacientes, Asfisia perinatal 9 pacientes, TDAH en 8 pacientes, Epilepsia en 6 pacientes, Sx de Lennox-Gastaut en 4 pacientes, entre otros; identificándose como las alteraciones inmunológicas mas frecuentes las que siguen: Linfocitosis en 72%, Inversión Linfocitos:Neutrofilos en 70%, IgA baja en 60%, CD3 elevados 52%, CD4 elevados 48%, IgE elevada 44%, Relación CD4/CDB disminuida en 40%, entre otros.

CONCLUSIÓN: Se demuestra estadísticamente que si existen alteraciones inmunológicas en los pacientes pediátricos con retraso mental, predominando las alteraciones en la inmunidad celular, así como a nivel humoral principalmente deficiencia de IgA; realizándose una correlación satisfactoria

INDICE

- 1.- INTRODUCCIÓN
- 2.- MATERIAL Y METODOS
- 3.- RESULTADOS
- 4.- ANÁLISIS Y DISCUSIÓN
- 5.- CONCLUSIONES
- 6.- GRAFICAS
- 7.- BIBLIOGRAFIA



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE"
"I.S.S.S.T.E"

*"IDENTIFICACIÓN DE LAS DISTINTAS ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS
EN PATOLOGÍAS QUE CURSAN CON RETRASO MENTAL, EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE,
"I.S.S.S.T.E"*

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN REALIZADO POR:

DR. RAMON SANCHEZ LAUREL LLAMAS

ASESOR DE TESIS:

DRA. ALBINA MARTINEZ PEREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD

ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

MÉXICO D.F.

SEPTIEMBRE DEL 2004

INTRODUCCIÓN:

El retraso mental, se refiere a un grupo de trastornos que tienen en común déficit de la función intelectual y adaptativa, así como una edad de presentación antes de que sea alcanzada la madurez.

La definición de retraso mental, basada en la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) en base a una revisión del manual de trastornos mentales, diagnóstico y estadística, cuarta edición (DSM-IV-TR), la cual se basa en la representación de la prueba de IQ, en lugar del comportamiento adaptativo, por lo que aun es criticada y controversial; la Asociación Americana de Retraso Mental (AAMR) ha propuesto una clasificación distinta, en donde la AAMR desapareció la distinción entre Retraso Mental con otros trastornos del desarrollo, por ejemplo: Trastornos de la Comunicación, Autismo, Incapacidades en el aprendizaje específicas.

La etiología se presenta en dos poblaciones de niños con retraso mental que se traslapan una de la otra, con niños con Retraso Mental Leve, el cual generalmente es asociado con influencias ambientales y Retraso Mental Severo, el cual es asociado generalmente a causas biológicas.

El Retraso Mental Leve se observa cuatro veces mas en descendientes de mujeres con escolaridad media a media baja, en comparación con descendientes de mujeres con escolaridad de preparatoria o mas; por lo que lo anterior presume una consecuencia genética así como socioeconómica.

Las causas específicas del Retraso Mental Leve, son identificadas actualmente en menos de la mitad de los individuos afectados, siendo las causas biológicas mas frecuentes de Retraso Mental Leve las siguientes: 1.- Síndromes genéticos con anomalías congénitas múltiples o menores, 2.- Deprivación fetal, 3.- Insultos Perinatales, 4.- Exposición intrauterina de abuso de drogas y 5.- Cromosopatías ligadas al sexo; siendo frecuente la presentación familiar.

En niños con Retraso Mental Severo, la causa biológica mas frecuente es a nivel prenatal, la cual puede ser identificada satisfactoriamente, en mas de tres cuartas partes del total de los casos, estos casos se detectan tempranamente ya que el problema ocurre en el desarrollo, incluso de manera tan temprana que puede estar afectada la embriogénesis, en donde por mencionar algunas entidades que corresponden a este rubro se encuentra el Síndrome de Down entre otros síndromes genéticos, como Síndrome de Cromosoma X frágil, así como alteraciones del desarrollo cerebral como Lissencefalia, y errores innatos del metabolismo así como trastornos neurodegenerativos como las Mucopolisacaridosis.

La Epidemiología de Retraso Mental, cuenta con una prevalencia la cual depende en la definición utilizada, el método de estudio y la población; de acuerdo a las estadísticas basadas en la APA, el 2.5% de la población cuenta con Retraso Mental y 85% de estos individuos se encuentran en el rango de Retraso Mental Leve; en los años entre 1997 y 1998 aproximadamente 600,000 niños recibieron

servicios para Retraso Mental en las escuelas federales de los EE.UU., lo cual representaba aproximadamente el 1.1 % de todos los niños en edad escolar.

En general el retraso mental ocurre más frecuentemente en niños que en niñas con una relación niño:niña de 2:1 en Retraso Mental Leve, y 1.5:1 en Retraso Mental Severo, lo anterior bien puede ser debido a trastornos ligados al cromosoma X, siendo el síndrome más prominente el Síndrome de cromosoma X frágil.

Los criterios diagnósticos de Retraso Mental son los siguientes:

- d) Subpromedio significativo de la función intelectual: Un Score IQ de aproximadamente 70 o menor.
- e) Alteraciones adaptativas como: (desconocimiento de la edad, grupo cultural al que pertenece, así como en al menos en dos áreas de las siguientes: comunicación- autocuidado- vida en hogar- recursos comunitarios- auto dirección- habilidades académicas- trabajo- tiempo libre- salud- seguridad.).
- f) Inicio o presentación del déficit intelectual antes de los 18 años de edad.

En base a la calificación del Score IQ se clasifica el Retraso Mental en cuatro grados de severidad, que son:

- e) Retraso Mental Leve: IQ entre 50-55 a 70
- f) Retraso Mental Moderado: IQ entre 35-40 a 50-55
- g) Retraso Mental Severo: IQ entre 20-25 a 35-40
- h) Retraso Mental Profundo: IQ menor de 20-25

Las causas de Retraso Mental en edad pediátrica son las siguientes por orden de frecuencia:

- q) Cromosomopatías 22%
- r) Síndromes Genéticos 21%
- s) Anormalidades del Desarrollo cerebral 9%
- t) Errores innatos en el metabolismo o trastornos neurodegenerativos 8%
- u) Infecciones Congénitas 4%
- v) Retraso Familiar 6%
- w) Causas Perinatales 4%
- x) Causas desconocidas 21%

Avances recientes han aportado nuevos conocimientos en relación a las bases genéticas de las inmunodeficiencias que tienen componente hereditario. Aunque las manifestaciones clínicas de mutaciones en la mayoría de estos genes afectan de manera primaria el sistema inmune, existen mutaciones en otros genes que tienen efectos sobre células del sistema inmune así como otros sistemas orgánicos. Estos estados en donde hay un compromiso clínico significativo así como afectación del sistema inmune son llamados inmunodeficiencias sindrómicas. Infecciones recurrentes están presentes en muchos síndromes con múltiples anomalías congénitas. En algunos casos, las infecciones recurrentes tienen causas fisiológicas o anatómicas, en otras condiciones sin embargo, las infecciones recurrentes son causadas por verdaderos defectos en la función celular del sistema inmune. Estas condiciones patológicas con presentación de anomalías congénitas múltiples pueden cursar con inmunodeficiencia o afectación de la inmunidad celular así como la inmunidad humoral o neutropenia sin demostrarse afectación de insuficiencia medular ósea. Múltiples síndromes se

presentan con inmunodeficiencia clínicamente significativa, pero esto no está siempre presente en la totalidad de los pacientes.

En estos síndromes genéticos no siempre existe déficit o deterioro intelectual, por lo que entre los que se caracterizan por deterioro intelectual se encuentran Ataxia-telangiectasia (11q22), síndrome de ruptura de Nijmegen (8q21), Síndrome ICF (Inmunodeficiencia, Inestabilidad centromérica, anomalías faciales) (20q11), Síndrome de DiGeorge (22q11), Síndrome de Griscelli (15q21), Síndrome de déficit de adhesión leucocitaria tipo II (11), entre otros.

Por otra parte en padecimientos caracterizados por cromosopatías como es el Síndrome de Down, el cual es una aberración cromosómica frecuente, que se caracteriza por la triplicación de el fragmento 21q22 del cromosoma 21 es suficiente para causar el fenotipo que caracteriza a este síndrome incluyendo dentro de su espectro clínico la inmunodeficiencia, edad prematura, retraso mental, así como un riesgo incrementado de desarrollar procesos neoplásicos como leucemia; las aberraciones cromosómicas observadas en pacientes con radiación por rayos X han sido observadas en linfocitos y fibroblastos en pacientes con Síndrome de Down, en donde no es clara la correlación entre la sensibilidad cromosómica, deficiencia de reparación cromosómica, y síntesis de DNA radioresistente.

Casos más raros han sido reportados en la literatura, en donde existe una correlación de alteraciones inmunológicas y déficit neurológico, en pacientes con Tricodistrofia (TTD) caracterizado por una respuesta anómala a la luz UV, secundario a un defecto genético en el gen XPD, el cual codifica un factor de transcripción IIH (TFIIH), que es un complejo involucrado en la reparación de la escisión de nucleótidos, mostrando estos pacientes anomalías inmunes sistémicas así como anomalías neurológicas; en donde se observa predominantemente una alteración en las células dendríticas mostrando una capacidad disminuida para la estimulación de Linfocitos T vírgenes.

Por otra parte el Autismo, es un trastorno del neurodesarrollo, caracterizado por comportamiento social reservado, así como alteración del lenguaje e interacción social. Su prevalencia ha incrementado en los últimos años, en donde ya actualmente se encuentra documentado alteraciones cerebrales por estudios de neuroimagen; frecuentemente se asocia con epilepsia, déficit cognitivos, y otros trastornos neurológicos, en donde el Autismo se manifiesta en los primeros tres años de vida, y permanece durante toda la vida, la etiología es pobremente comprendida, en donde se le atribuye a múltiples aspectos prenatales como exposición a teratógenos durante el embarazo, así como vacunación frecuente con virus vivos así como toxicidad por mercurio; estos pacientes cuentan con alteraciones en la capacidad de detoxificación hepática, hiperpermeabilidad intestinal, y frecuentemente cuentan con alteraciones inmunológicas como alteración en la producción de anticuerpos, anomalías en subpoblaciones de linfocitos, perfiles aberrantes de citoquinas, así como otras alteraciones que consisten en inflamación crónica y autoinmunidad.

El concepto de que el cerebro puede modular la actividad del sistema inmune nació apartir de la teoría del estrés. Recientes avances en el estudio de la interrelación entre el sistema nervioso central y el sistema inmune han demostrado una vasta red de vías de comunicación entre los dos sistemas. Organos linfoides

son inervados por ramas del sistema nervioso autónomo; células inmunes accesorias y Linfocitos tienen receptores de membrana para la mayoría de los neurotransmisores y neuropeptidos. Estos receptores son funcionales, y su activación genera cambios en las funciones inmunes, como proliferación celular, quimiotaxis, y respuestas inmunes específicas. Las lesiones cerebrales y factores estresantes, pueden inducir un número de cambios en el funcionamiento del sistema inmune. Todos estos cambios no son necesariamente mediados por el sistema neuroendocrino; siendo también dependientes del sistema nervioso autónomo. Las vías de comunicación que asocian el cerebro con el sistema inmune son normalmente activadas por señales provenientes del sistema inmune, siendo estas a la vez mediadores de señalización en el mismo sistema inmune. Estas señales se originan de células accesorias del sistema inmune, principalmente de la línea monocito-macrófago siendo representadas por citoquinas proinflamatorias. Estas citoquinas actúan a nivel cerebral en dos formas: (1) Una vía humoral, permitiendo patrones moleculares específicos del patógeno, actuar como receptores en áreas cerebrales desprovistas de barrera hematoencefálica funcional, llamadas áreas circunventriculares, y (2) Una vía neural, representada por nervios aferentes que inervan el sitio corporal de la infección o lesión. En donde en ambos casos las citoquinas producidas periféricamente inducen la expresión de citoquinas cerebrales, las cuales son producidas por macrófagos residentes cerebrales y células de microglia, estas localmente producen citoquinas de manera difusa a nivel cerebral, que actúan en áreas cerebrales blancas, con el fin de organizar los componentes centrales de la respuesta del huésped a la infección o trauma como producción de fiebre, activación neuroendocrina, y comportamiento de enfermedad.

Es de llamar la atención, que en la consulta externa del servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, se observa una asociación importante de anomalías inmunológicas con patologías que cursan con déficit intelectual de diferentes grados, ya sea de causas orgánicas o de causas primarias; siendo estos pacientes enviados a nuestro servicio originalmente por procesos infecciosos recurrentes, detectándose a su ingreso patología que cursa con déficit intelectual; por lo que ante la importancia de esta entidad patológica, así como los aspectos epidemiológicos de importante relevancia ya mencionados previamente, consideramos de vital importancia el tratar de correlacionar las distintas entidades patológicas que cursan con deterioro o déficit intelectual con las distintas anomalías inmunológicas; en un intento de identificar las alteraciones inmunológicas específicas asociadas o que formen parte del espectro clínico de las enfermedades que cursan con déficit intelectual.

El Retraso Mental causa un impacto social importante en la población con necesidades de atención especial con el fin de una adecuada integración a la sociedad; por otra parte si observamos que la mayoría de los pacientes con Retraso Mental cursan con trastornos inmunológicos múltiples, los cuales empobrecen su calidad de vida por el desarrollo de múltiples estados comorbidos asociados, como son procesos infecciosos, neoplásicos, autoinmunidad, entre otros; por lo que consideramos de suma relevancia el tratar de correlacionar las alteraciones inmunológicas específicas observadas en las distintas enfermedades que cursan con déficit intelectual así como alteraciones de adaptación social,

consideradas como Retraso Mental, el cual puede ser de distintos grados y diferentes etiologías; considerándose un estudio de relevancia en nuestro país por la alta incidencia y prevalencia observada en pacientes con Retraso mental, por causas perinatológicas, prenatales, cromosomopatías, entre otras; haciendo mención que no existen reportes epidemiológicos confiables en la literatura nacional de enfermedades que cursan con déficit intelectual.

MATERIAL Y METODOS:

Se evaluaron 387 expedientes clínicos correspondientes a pacientes pediátricos del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del C.M.N. 20 de Noviembre, abarcando un periodo de estudio del mes de enero de 1999 a julio del 2004, realizándose una revisión detallada de cada expediente clínico, de los cuales se incluyeron únicamente 50 pacientes de estudio, siendo el total de pacientes que reunieron con los criterios de inclusión para el estudio, como los siguientes: 1.- Pacientes pediátricos en el rango de edad que va desde la edad neonatal hasta los 15 años como criterio institucional para considerarse paciente pediátrico, 2.- Pacientes ingresados formalmente al servicio de Alergia e Inmunología Clínica que cuenten con historia clínica completa y nota de ingreso, especificándose diagnósticos, plan diagnóstico y terapéutico, 3.- Pacientes con seguimiento en la consulta externa de Alergia e Inmunología Pediátrica, 4.- Que cursen con Déficit Intelectual o Retraso mental de cualquier etiología y grado, 5.- Pacientes que cuenten en su expediente clínico al momento de su ingreso al servicio de Alergia e Inmunología Clínica con estudios de laboratorio completos como son: Biometría Hemática Completa, Subpoblación de Linfocitos, Inmunoglobulinas, Complemento; 6.- Pacientes de ambos sexos, 7.- Pacientes derechohabientes al I.S.S.S.T.E., siendo los criterios de exclusión: 1.- Pacientes que no se encuentren en el rango de edad contemplado en los criterios de inclusión, 2.- Pacientes sin ingreso formal al servicio de Alergia e Inmunología Clínica, que no cuenten con Historia Clínica o Nota de Ingreso, así como plan diagnóstico y/o terapéutico, 3.- Que no cuenten con estudios de laboratorio completos en expediente clínico a su ingreso al servicio, 4.- Pacientes pediátricos que no cuenten con el diagnóstico de Retraso Mental, o Déficit Intelectual.

No se considero ningún criterio de eliminación por las características propias del estudio; utilizándose cedula de recolección de datos la cual fue previamente diseñada desde la fase de protocolo de estudio, utilizándose un sistema operativo Microsoft Office Excel, para la captura de las variables por paciente; realizándose la captura de las variables de resultados de laboratorio por rangos, capturándose como bajos, normales y altos según los parámetros de laboratorio utilizados en nuestro centro medico; se clasificaron las distintas entidades patológicas que cursan con retraso mental según la literatura de referencia bibliografica en diez grupos tomándose como variables de estudio, siendo las siguientes: Cromosomopatías, Síndromes Genéticos, Defectos del neurodesarrollo, Errores innatos del metabolismo, Anormalidades en el desarrollo cerebral, Infecciones congénitas, Causas perinatales, Causas postnatales, Causas desconocidas, Otros; utilizándose como método estadístico para la correlación de las distintas variables Pearson-Chi-cuadrada, utilizándose tablas de correlación de frecuencias para las variables cualitativas.

RESULTADOS:

De los 387 pacientes como sujetos de revisión, únicamente se incluyeron 50 como sujetos de estudio, por reunir criterios de inclusión, en donde los pacientes que se excluyeron del estudio fue por distintos motivos, como no encontrarse en el rango de edad del estudio, por no contar con laboratorios, o tener reporte de laboratorios incompletos, por no contar con un diagnóstico claro de Retraso Mental así como su etiología, y por no contar con una completa historia clínica con diagnósticos así como planes diagnósticos y terapéuticos, así como nota de ingreso; en donde del 100% del total de sujetos de estudio (n=50) la edad de los sujetos de estudio se encontró en un rango desde los 8 meses de edad hasta los 15 años de edad, con una media de 4.396 años, con una desviación estándar de 3.718 años, con una distribución por sexos, siendo el sexo masculino el 64% (n=32) y 36% para el sexo femenino (n=18); en donde los grupos de entidades nosológicas se distribuyeron para el grupo de cromosomopatías el 14% (n=7), síndromes genéticos el 6% (n=3), defectos en el neurodesarrollo con el 54% (n=27), ningún paciente para el grupo de errores innatos en el metabolismo, 8% para anomalías en el desarrollo cerebral (n=4), infecciones congénitas 4% (n=2), causas perinatales 32% (n=16), causas postnatales el 14% (n=7), y un grupo considerado como otros con el 12% (n=6), considerándose como otras patologías como epilepsia, trastornos convulsivos secundarios a patologías sin relación con el embarazo, parto, o posparto, malformaciones congénitas entre otras; identificándose como los diagnósticos específicos los siguientes: Asfixia perinatal 8% (n=4), TDAH 10% (n=5), Sx. de Down 8% (n=4), Sx de Lennox-Gastaut 8% (n=4), Retraso global del neurodesarrollo 8% (n=4), Epilepsia 6% (n=3), así como pacientes con entidades mixtas como Retraso global del neurodesarrollo y asfixia perinatal 10% (n=5), así como detección de un caso (n=1) de EVC isquémico 2%, Infección congénita por CMV 2% (n=1), Traslocación cromosómica (n=1) 2%, Sx dismórfico 2% (n=1), Toxoplasmosis congénita 2% (n=1), entre otros; las alteraciones en Biometría Hemática fueron: Leucocitosis 28% (n=14), Leucopenia 8% (n=4), Linfocitosis 76% (n=36), Linfopenia 2% (n=1), Neutrofilia 10% (n=5), Neutropenia 30% (n=15), Inversión Linfos-Neutros: 70% (n=35), Eosinófilos normales en los 50 pacientes, Trombocitopenia 8% (n=4), Anemia por Hb baja 6% (n=3), en Subpoblación de Linfocitos: CD3 elevado 52% (n=26), CD3 bajo 2% (n=1), CD8 elevado 32% (n=16), CD8 bajo 4% (n=2), CD4 elevado 48% (n=24), CD4 bajo 4% (n=2), Relación CD4/CD8: elevada 16% (n=8), baja 40% (n=20), con Inmunoglobulinas con IgG baja 18% (n=9), elevada 8% (n=4), IgM baja 14% (n=7), elevada 2% (n=1), IgA baja 60% (n=30), elevada 0% (n=0), IgE baja 8% (n=4), elevada 44% (n=22), con cifras de complemento con C3 bajo 22% (n=11), C3 elevado 0%, C4 bajo 4% (n=2), elevado 0%; del 100% (n=50) de los pacientes, el 60% (n=30) únicamente se encontraban en vigilancia sin tratamiento farmacológico para su entidad nosológica causal de retraso mental, como tratamiento de rehabilitación física, estimulación del lenguaje, entre otros, y

el 20% contaban con tratamiento farmacológico siendo los siguientes: Acido valproico 20% (n=10), Carbamazepina 18% (n=9), Haloperidol 8% (n=4), Topiramato 4% (n=2), Metilfenidato 2% (n=1).

En la correlación entre diagnósticos con las distintas alteraciones inmunológicas, se identificaron las siguientes alteraciones:

Para el Grupo de Cromosopatías 100% (n=7), Leucopenia en 28.5% (n=2), Linfocitosis 28.5% (n=2), Linfopenia 14.2% (n=1), neutropenia 42.85% (n=3), Inversión Linfos:neutros: 67.1% (n=4), trombocitopenia 14.2% (n=1), con CD3 alto en 14.2% (n=1), bajo 14.2% (n=1), CD8 alto 28.5% (n=2), bajo 14.2% (n=1), CD4 alto 0%, bajo 14.2% (n=1), Relación CD4/CD8: elevada 28.5% (n=2), baja 42.85% (n=3), IgG baja 28.5% (n=2), elevada 0%, IgM elevada 14.2% (n=1), baja 67.1% (n=4), IgA baja 67.1% (n=4), elevada 0%, IgE elevada 85.7% (n=6), baja 14.2% (n=1), C3 bajo 14.2% (n=1), C4 sin alteraciones.

Para el grupo de Síndromes genéticos (n=3) 100%; Leucocitosis 33.3% (n=1), Linfocitosis 66.6% (n=2), Neutrofilia 33.3% (n=1), Inversión Linfos:Neutros: 66.6% (n=2), eosinofilos 0%, plaquetas 0%, CD3 alto 66.6% (n=2), bajo 0%, CD8 elevado 33.3% (n=1), bajo 0%, CD4 elevado 66.6% (n=2), Relación CD4/CD8: disminuida 66.6% (n=2), elevada 0%, IgG baja 33.3% (n=1), IgM sin alteraciones, IgA baja 66.6% (n=2), IgE elevada 33.3% (n=1), C3 y C4 sin alteraciones.

Para el grupo de deficiencias en el neurodesarrollo (n=27) 100%; Leucocitosis 40.7% (n=11), Leucopenia 3.7% (n=1), Linfocitosis 85.1% (n=23), Linfopenia 0%, Neutrofilia 14.8% (n=4), neutropenia 33.3% (n=9), Inversión Linfos:Neutros: 74% (n=20), Eosinofilos sin alteraciones, Trombocitopenia 7.4% (n=2), CD3 elevado 62.9% (n=17), CD8 elevado 40.7% (n=11), bajo 3.7% (n=1), CD4 elevado 62.9% (n=17), bajo 3.7% (n=1), Relación CD4/CD8: elevada 18.5% (n=5), baja 37% (n=10), IgG baja 11.1% (n=3), elevada 7.4% (n=2), IgM baja 3.7% (n=1), IgA baja 59.2% (n=16), IgE elevada 29.6% (n=8), baja 11.1% (n=3), C3 baja 14.8% (n=4), C4 baja 7.4% (n=2).

Para el grupo de errores innatos del metabolismo como causa de retraso mental, no se identificaron sujetos de estudio.

Para el grupo de anomalías del desarrollo del sistema nervioso central (n=4) 100%; Leucocitosis 75% (n=3), Linfocitosis 100% (n=4), Neutropenia 25% (n=1), Inversión Linfos:neutros: 100% (n=4), Eosinofilos sin alteraciones, plaquetas sin alteraciones, CD3 elevados 50% (n=2), bajo 0%, CD8 alto 50% (n=2), bajo 25% (n=1), CD4 alto 25% (n=1), bajo 0%, Relación CD4/CD8: alta 25% (n=1), baja 75% (n=3), IgG baja 25% (n=1), elevada 25% (n=1), IgM baja 25% (n=1), IgA baja 50% (n=2), elevada 0%, IgE elevada 50% (n=2), baja 25% (n=1), C3 bajo 75% (n=3), C4 sin alteraciones.

Para en grupo de Infecciones congénitas (n=2) 100%; Leucocitosis 50% (n=1), Leucopenia 50% (n=1), Linfocitosis 50% (n=1), Neutrofilia 50% (n=1), Neutropenia 50% (n=1), Inversión Linfos:Neutros: 50% (n=1), Eosinofilos y plaquetas sin alteraciones, CD3 elevado 50% (n=1), CD8 sin alteraciones, CD4 elevado 50% (n=1), Relación CD4/CD8: elevada 0%, disminuida 50% (n=1), IgG baja 50% (n=1), IgM sin alteraciones, IgA baja 50% (n=1), IgE sin alteraciones, C3 bajo 50% (n=1), C4 sin alteraciones.

Para el grupo de causas Perinatales (n=16) 100%; Leucocitosis 25% (n=4), Linfocitosis 87.5% (n=14), Neutropenia 31.25% (n=5), Inversión Linfos:Neutros:

81.25% (n=13), Eosinófilos sin alteraciones, Plaquetas bajas 18.7% (n=3), CD3 altos 65.75% (n=11), CD8 altos 43.75% (n=7), CD4 altos 62.5% (n=10), bajos 6.25% (n=1), Relación CD4/CD8: alto 12.5% (n=2), disminuida 31.25% (n=5), IgG baja 18.75% (n=3), alta 6.25% (n=1), IgM sin alteraciones, IgA baja 75% (n=12), IgE alta 50% (n=8), C3 bajo 31.25% (n=5), C4 bajo 6.25% (n=1).

Para el grupo de causas postnatales (n=7) 100%; Leucocitosis 42.8% (n=3), Leucopenia 14.2% (n=1), Linfocitosis 71.42% (n=5), Neutropenia 28.5% (n=2), Neutrofilia 28.5% (n=2), Inversión Linfos:Neutros: 67.14% (n=4), Eosinófilos y plaquetas sin alteraciones, CD3 alto 28.5% (n=2), CD8 alto 28.5% (n=2), CD4 alto 42.8% (n=3), Relación CD4/CD8: alta 14.2% (n=2), disminuida 67.14% (n=4), IgG baja 14.2% (n=1), alta 28.5% (n=2), IgM baja 28.5% (n=2), IgA baja 14.2% (n=1), IgE alta 67.14% (n=4), baja 14.2% (n=1), C3 baja 14.2% (n=1), C4 sin alteraciones.

Para el grupo de causas desconocidas, no se encontraron sujetos de estudio, por lo que no hay reporte de resultados.

Para el grupo de Otros (n=6) 100%; Leucocitosis 33.3% (n=2), Linfocitosis 83.3% (n=5), Neutrofilia 16.6% (n=1), Neutropenia 16.6% (n=1), Inversión Linfos:Neutros: 83.3% (n=5), Eosinófilos sin alteraciones, Plaquetas bajas 16.6% (n=1), CD3 alto 83.3% (n=5), CD8 alto 33.3% (n=2), CD4 alto 83.3% (n=5), relación CD4/CD8: sin alteraciones, IgG baja 16.6% (n=1), alta 16.6% (n=1), IgM sin alteraciones, IgA baja 50% (n=3), IgE alta 50% (n=3), C3 sin alteraciones, C4 baja 16.6% (n=1).

Identificándose valor de p =significativos, para las siguientes alteraciones: En el grupo de cromosomopatías y leucocitos ($p=0.035$); en leucocitos y síndrome genéticos ($p=0.06$); leucocitos y alteraciones en el desarrollo del S.N.C ($p=0.09$); en leucocitos e infecciones congénitas ($p=0.04$); para Linfocitos y cromosomopatías ($p=0.0034$); linfocitos y defectos en el neurodesarrollo ($p=0.06$); en neutrofilos e infecciones congénitas ($p=0.08$); CD3 y cromosomopatías ($p=0.008$); CD8 y alteraciones del desarrollo del S.N.C. ($p=0.04$); CD4 y cromosomopatías ($p=0.014$); Relación CD4/CD8 con el grupo de Otros: ($p=0.013$); IgG y causas postnatales ($p=0.096$); IgM y defectos en el neurodesarrollo ($p=0.03$); IgA y causas postnatales ($p=0.024$); IgE y cromosomopatías ($p=0.023$); IgE y defectos en el neurodesarrollo ($p=0.08$); C3 y alteraciones en el desarrollo del S.N.C. ($p=0.04$).

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

En los 50 sujetos de estudio, portadores del diagnóstico de Retraso Mental, se observó que la distribución de la muestra por sexos presentó un predominio en el sexo masculino, siendo el 64% para el sexo masculino contra 32% para el femenino; en lo que se refiere a la distribución por edades se observó una distribución de edades en un rango amplio, que va desde los 8 meses de edad, hasta los 15 años, con mayor predominio en la edad de 4.39 años con una desviación estándar de 3.71 años; se observó que la entidad patológica más frecuente identificada en el total de la muestra fue para Defectos en el Neurodesarrollo con 27 pacientes, siendo el 54%; en segundo lugar el Retraso mental por causas perinatales, con un total de 16 pacientes, siendo el 32%; encontrándose en tercero para Causas postnatales y Cromosomopatías con 7 pacientes en cada uno respectivamente, con 14% en cada grupo; para el grupo catalogado como otros en cuarto lugar con el 12% con un total de 6 pacientes; para trastornos en el desarrollo del S.N.C. con 4 pacientes, siendo el 8%; en el sexto lugar para el grupo de síndromes genéticos con un total de 3 pacientes, con el 6%; en séptimo lugar para el grupo de Infecciones congénitas con un total de dos pacientes, siendo el 4%; y en octavo lugar para los grupos de errores innatos del metabolismo así como causas desconocidas sin detección de pacientes en el total de la muestra con 0%; el diagnóstico específico más frecuente fue para retraso global del neurodesarrollo con 11 pacientes, en segundo lugar para asfixia perinatal con 9 pacientes, en tercero para trastornos por déficit de atención e hiperactividad con 8 pacientes, en cuarto lugar para pacientes con epilepsia con 6 pacientes, en quinto lugar para el diagnóstico de Sx de Lennox-Gastaut con 4 pacientes, en sexto lugar para disgenesia cerebral con 2 pacientes, y en séptimo lugar con un paciente para cada diagnóstico siendo síndrome dismórfico, accidente vascular cerebral, adrenoleucodistrofia, autismo, dolicocefalia, translocación cromosómica, infección por citomegalovirus, toxoplasmosis cerebral.

Las alteraciones inmunológicas encontradas fueron 19 tipos, las cuales fueron por orden de frecuencia como siguen: Linfocitosis en 36 pacientes (72%), Inversión linfocitos:neutrófilos en 35 pacientes (70%); IgA disminuida en 30 pacientes (60%); CD3 elevados en 26 pacientes (52%); CD4 elevados en 24 pacientes (48%); IgE elevada en 22 pacientes (44%); Relación CD4/CD8 disminuida en 20 pacientes (40%); CD8 elevados en 16 pacientes (32%); Neutropenia en 15 pacientes (30%); Leucocitosis en 14 pacientes (28%); Complemento C3 bajo en 11 pacientes (22%); IgG baja en 9 pacientes (18%); Relación CD4/CD8 elevada en 8 pacientes (16%); IgM baja en 7 pacientes (14%); Neutrofilia en 5 pacientes (10%); y para Leucopenia, Trombocitopenia, IgG elevada y IgE disminuida con 4 pacientes (8%) para cada alteración respectivamente; Hemoglobina disminuida en 3 pacientes (6%); y para CD8 disminuidos, CD4 disminuidos y complemento C4 disminuido con 2 pacientes (4%) para cada alteración respectivamente; y para Linfopenia, CD3 disminuidos, IgM elevada con 1 paciente (2%) para cada alteración respectivamente.

El 60% del total de los pacientes (n=30) no contaban al momento del ingreso al servicio de Alergia e Inmunología Clínica con tratamientos farmacológicos específicos para su patología causal de retraso mental, en donde se identificó que los fármacos más utilizados para distintas entidades patológicas neuropsiquiátricas, que cursan con retraso mental fueron por orden de frecuencia Acido valproico en 12 pacientes; Carbamazepina en 9 pacientes; Topiramato en 5 pacientes; Metilfenidato y Haloperidol en 2 pacientes para cada uno respectivamente y Clonazepam en 1 paciente; en donde hay que aclarar que en varios pacientes contaban con más de un fármaco a la vez, siendo la terapia farmacológica mixta más utilizada Acido valproico más Carbamazepina en 6 pacientes, y carbamazepina más topiramato en 2 pacientes, y acido valproico/clonazepam y acido valproico/haloperidol en un paciente para cada uno respectivamente.

A la realización de la correlación entre las distintas entidades patológicas con las distintas alteraciones inmunológicas, se encontró que las alteraciones que se presentaron de manera más consistente en todos los grupos patológicos fueron las siguientes por orden de frecuencia: Linfocitosis, Inversión Linfocitos:Neutrofilos, IgA disminuida, CD3 elevados, CD4 elevados, Relación CD4/CD8 disminuida, e IgE elevada.

Es de recalcar que en el presente estudio, lo ideal sería la comparación contra un grupo control de sujetos sanos, pero por dificultades técnicas no fue posible la realización del mismo; es de llamar la atención que el estudio muestra resultados significativos, con identificación de alteraciones inmunológicas mixtas, con afección predominante en la inmunidad celular, así como la afección humoral más frecuente como hipogamaglobulinemia IgA; identificándose un predominio en los trastornos de déficit en el neurodesarrollo, encontrándose dentro de este grupo dos entidades patológicas consideradas en los trastornos de adaptación como son retraso global en el neurodesarrollo, así como trastorno de déficit de la atención e hiperactividad; así como identificación de asfixia perinatal y epilepsia entre los más frecuentes; se observó una correlación positiva entre tratamientos farmacológicos y alteraciones inmunológicas siendo el tratamiento más administrado más acido valproico y carbamazepina, así como topiramato.

Es de suma importancia hacer hincapié en la relevancia de este estudio, ya que muestra tendencias de interés, con identificación de alteraciones inmunológicas claramente detectadas, predominantemente alteraciones en inmunidad celular, identificándose a los trastornos de adaptación como entidades patológicas importantes que cuentan con alteraciones inmunológicas; por lo que aunque se detectaron valores estadísticos de relevancia ya mencionados previamente en este estudio; espero que sea la génesis de nuevas inquietudes en esta misma línea de investigación con el fin de realizar estudios controlados, ya que en estudios retrospectivos no se cuenta con el control o manipuleo óptimo de la muestra de estudio en el momento; haciendo hincapié que las entidades patológicas cuentan con un impacto, incidencia y prevalencia importante en nuestra sociedad, repercutiendo de manera adversa con la calidad de vida de un paciente que cuenta con lo anterior, y más aun si no es detectado y tratado con oportunidad.

CONCLUSIONES:

- 1.-El sexo predominante fue el masculino con 64% del total de pacientes de estudio con retraso mental y alteraciones inmunológicas.
- 2.-No se presento una edad predominante en el grupo de estudio, con distribución homogénea entre los 8 meses hasta los 15 años de edad.
- 3.-Las entidades patológicas mas frecuentes detectadas, como causantes de retraso mental, asociadas con alteraciones inmunológicas fueron Defectos en el neurodesarrollo, Causas perinatales, Causas postnatales, y Cromosomopatias.
- 4.-Los diagnósticos específicos identificados como causa de retraso mental asociado con alteraciones inmunológicas fueron Retraso global en el neurodesarrollo, Asfixia perinatal, Trastornos de Déficit de Atención e Hiperactividad, asi como Epilepsia.
- 5.-Las cinco alteraciones inmunológicas identificadas mas frecuentes fueron Linfocitosis, Inversión Linfocitos:Neutrofilos, IgA disminuida, CD3 bajos, CD4 elevados.
- 6.-El fármaco identificado como mas utilizado para patología neurológica asociada con retraso mental fue el Acido valproico y en segundo lugar la Carbamazepina.

BIBLIOGRAFÍA:

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition (DSM-IV, text revision). Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

Committee on Children with Disabilities, American Academy of Pediatrics: Pediatrician's role in the development and implementation of an Individualized Education Plan (IEP) and/or an Individual Family Service Plan (IFSP). *Pediatrics* 1999;104:124-7.

Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, et al: Evaluation of mental retardation: Recommendations of a consensus conference. *Am J Med Genet* 1997;72:468-77.

Luckasson R, Coulter D, Polloway EA, et al: *Mental Retardation: Definition, Classification, and Systems of Supports*, 9th ed. Washington, DC, American Association on Mental Retardation, 1992.

Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreëls F: The prevalence of mental retardation: A critical review of recent literature. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:125-32.

Shapiro BK, Batshaw ML: *Mental Retardation. Current Pediatric Therapy 17*. Philadelphia, WB Saunders, 2002.

Shapiro BK, Batshaw ML: Mental retardation. In *Children with Disabilities*, 5th ed. Baltimore, Brookes Publishing, 2002.

Strømme P, Hagberg G. Aetiology in severe and mild mental retardation: A population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:76-86.

Jeffrey E. Ming, MD, PhD, E. Richard Stiehm, MD, John M. Graham Jr, MD, ScD. Genetic syndromes associated with immunodeficiency. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, Vol 22, No 2, May 2002.

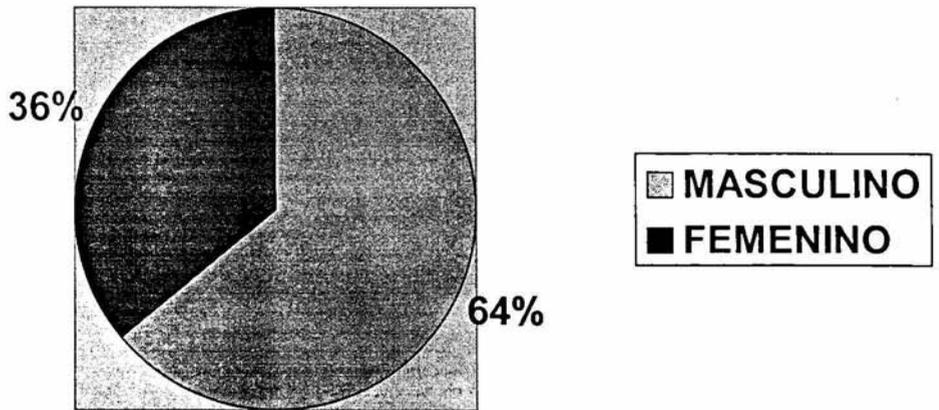
Barenfel'd LS. Down syndrome: patogénesis, radioresistant DNA síntesis and chromosomal instability. *Tsitologíia*, 01-JAN- 2002; 44(4): 379-86.

Racioppi L. Defective dendritic cell maturation in a child with nucleotide excision repair deficiency and CD4 lymphopenia. *Clin Exp Immunol*- 01.DEC-2001; 126 (3): 511-8.

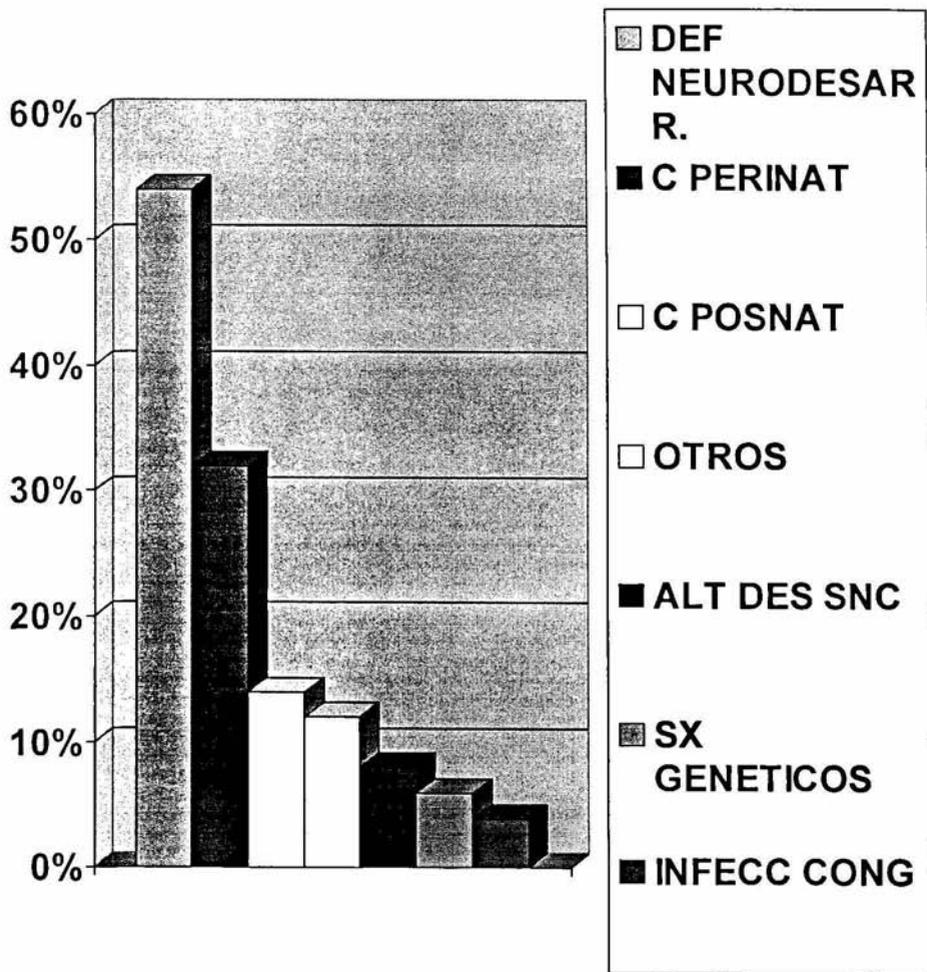
Kidd PM. Autism, an extreme challenge to integrative medicine. *Altern Med Rev*-01-AUG-2002; 7(4):292-316.

Dantzer R. Relationships between the brain and immune system. *J Soc Biol*-01-JAN-2003; 197(2):81-8.

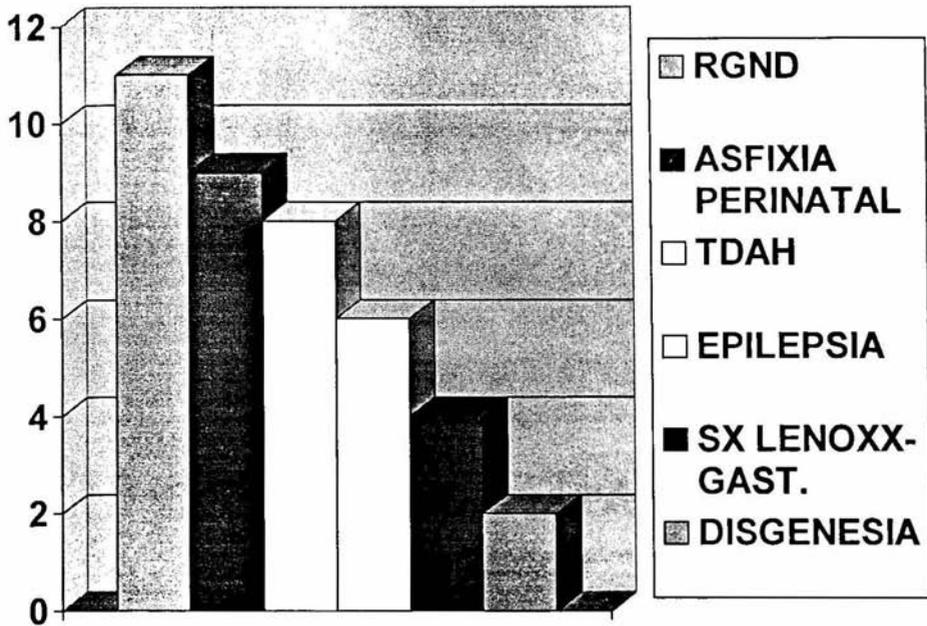
GRAFICAS:



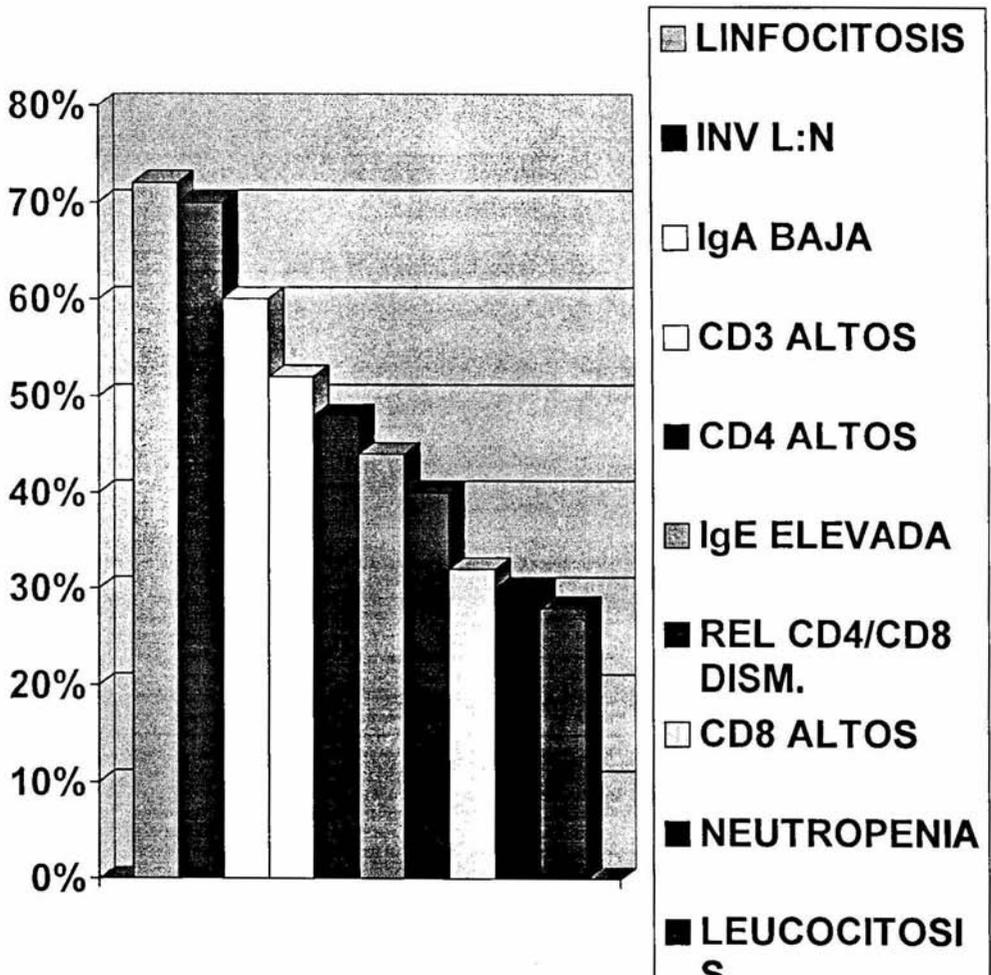
DISTRIBUCION DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO POR SEXOS



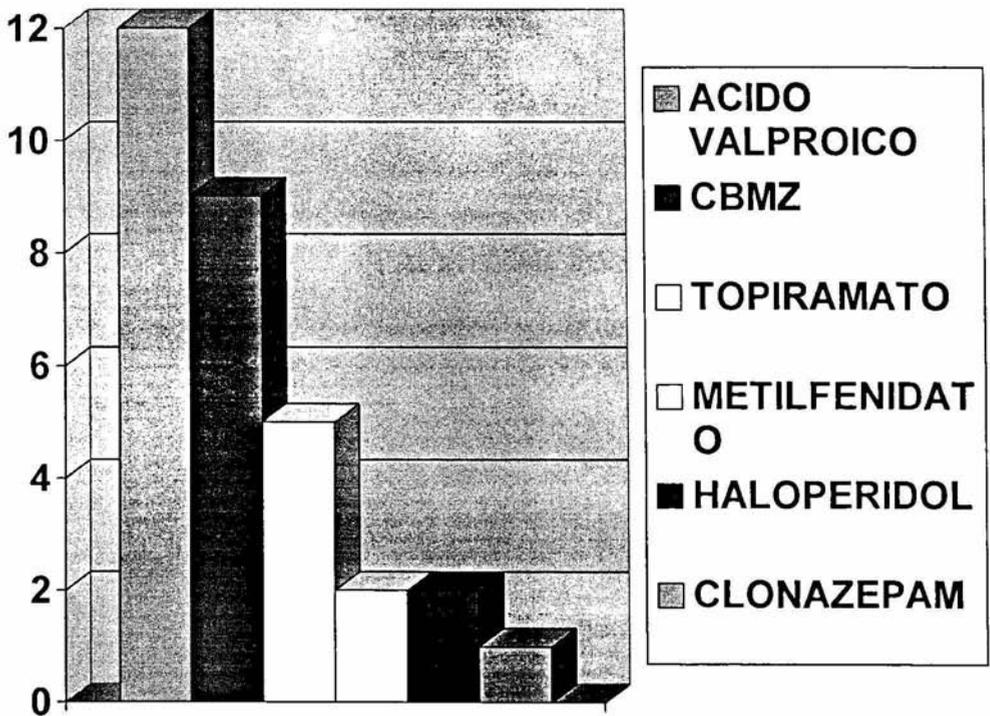
ENTIDADES PATOLÓGICAS MAS FRECUENTES EN LOS SUJETOS DE ESTUDIO CON RETRASO MENTAL



DIAGNOSTICOS ESPECIFICOS DE LAS ENFERMEDADES PRESENTES MAS FRECUENTES EN EL GRUPO DE ESTUDIO, POR No DE PACIENTES



ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS POR FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN



FÁRMACOS IDENTIFICADOS, EN LOS SUJETOS DE ESTUDIO PARA TRATAMIENTO DE SU PATOLOGÍA NEUROLÓGICA DE BASE