



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.  
UNIDAD DE PEDIATRÍA**

**DETERMINACIÓN DE ALTERACIONES  
INMUNOLÓGICAS EN PACIENTES  
HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE  
ESPECIALIDADES DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA  
DEL HGM. DICIEMBRE 2009 –  
MAYO 2010**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
PEDIATRA**

**PRESENTA:**

**DRA. ERENDIRA RODRÍGUEZ ZAGAL**

**ASESOR DE TESIS: DRA. ALBINA MARTÍNEZ  
PÉREZ**

Médico Adscrito al Servicio de Pediatría  
Del Hospital General de México  
Miembro del Comité Académico de Pediatría de la UNAM  
Profesor Adjunto del Curso de Pediatría



**Hospital Gener  
de México**

**"A la Vanguardia en el  
Cuidado de la Vida"**

MÉXICO D. F. JULIO 2010



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.**  
**UNIDAD DE PEDIATRÍA**

**DETERMINACIÓN DE ALTERACIONES  
INMUNOLOGICAS EN PACIENTES  
HOSPITALIZADOS EN EL AREA DE  
ESPECIALIDADES DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA  
DEL HGM. DICIEMBRE 2009 –  
MAYO 2010**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
PEDIATRA**

**PRESENTA:**

**DRA. ERENDIRA RODRÍGUEZ ZAGAL**

**ASESOR DE TESIS: DRA. ALBINA MARTÍNEZ  
PÉREZ**

Médico Adscrito al Servicio de Pediatría  
Del Hospital General de México  
Miembro del Comité Académico de Pediatría de la UNAM  
Profesor Adjunto del Curso de Pediatría



**Hospital General  
de México**

**"A la Vanguardia en el  
Cuidado de la Vida"**

MÉXICO D. F. JULIO 2010



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.**

**DETERMINACIÓN DE ALTERACIONES INMUNOLOGICAS EN  
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL AREA DE  
ESPECIALIDADES DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HGM.  
DICIEMBRE 2009 - MAYO 2010.**

---

**Dr. Lino Eduardo Cardiel Marmolejo**

Jefe del Servicio de Pediatría  
Profesor Titular del Curso de Pediatría  
Hospital General de México O. D.

---

**Dr. Francisco Mejía Covarrubias**

Coordinador de Enseñanza Médica  
Servicio de Pediatría  
Profesor Adjunto del Curso de Pediatría  
Hospital general de México O. D.

---

**Dra. Albina Martínez Pérez**

Asesor de Tesis  
Médico Adscrito al Servicio de Pediatría  
Profesor Adjunto del Curso de Pediatría  
Hospital General de México O. D.  
Miembro del Comité Académico de Pediatría de la UNAM



**Hospital General  
de México**

**"A la Vanguardia en el  
Cuidado de la Vida"**

MÉXICO D. F. JULIO 2010

## **AGRADECIMIENTOS**

- Al Hospital General de México por haberme aceptado en su seno.
- A todo el personal del servicio de pediatría en especial a todos los médicos que me brindaron su apoyo y me permitieron crecer día a día con sus enseñanzas.
- A los padres de familia que permitieron que sus hijos participaran en esta investigación.
- A la Dra. Albina por confiar en mí y por su apoyo para hacer posible este proyecto.

Muchas Gracias.

## **DEDICATORIA**

- A mis padres que siempre han confiado en mí y han apoyado cada uno de mis proyectos. ¡Gracias por hacer posible mi existencia!
- A mi madre M.C. Rosario Zagal Díaz quien ha impulsado todos mis proyectos e ilusiones, poniendo su ejemplo y siempre con la visión de superar sus propios logros.
- A mis hermanos Carlos y Oliver Vladimir, de quienes siempre he sentido su apoyo incondicional. ¡Gracias Hermanitos!
- A mi esposo que siempre ha estado conmigo en los momentos más difíciles en este arduo camino recorrido hasta este momento formando parte crucial en el logro de cada una de mis metas.
- A mis abuelitos que con su cariño y amor han sido parte importante para levantarme cuando me sentía desfallecer.
- A mi tía Chelo que con su buen humor siempre ha sabido sacar una sonrisa en los momentos difíciles.
- A Dios, que gracias a su fuerza espiritual me ha guiado por el camino correcto para llegar hasta este momento.

A TODOS

GRACIAS!!!

## INDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	1
MARCO TEORICO.....	3
INTRODUCCION A LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS.....	3
INTRODUCCION A LA INMUNOPATOLOGIA.....	7
ENFERMEDADES POR INMUNODEFICIENCIAS.....	10
EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON INMUNODEFICIENCIA.....	19
PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....	21
JUSTIFICACION.....	21
HIPÓTESIS.....	21
OBJETIVOS.....	22
METODOLOGÍA.....	22
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIONES.....	31
ANEXOS.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

## **RESUMEN ESTRUCTURADO**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las alteraciones inmunológicas de pacientes hospitalizados en el área de especialidades del servicio de pediatría del HGM. Diciembre 2009-Mayo 2010?

### **OBJETIVOS**

Objetivo General

Determinar las alteraciones inmunológicas más frecuentes en pacientes hospitalizados en el área de especialidades para poder indicar las medidas de profilaxis.

Objetivos Específicos

Conocer las alteraciones inmunológicas de los pacientes hospitalizados con inmunodeficiencias.

Identificar los diferentes tipos de alteraciones inmunológicas de los pacientes hospitalizados.

Difundir las inmunodeficiencias con el personal médico para dar manejo integral.

Disminuir la estancia hospitalaria del paciente a través de detectar las inmunodeficiencias y tratarlas.

Identificar el estado nutricional de los pacientes inmunocomprometidos.

### **HIPÓTESIS**

Con base a los objetivos y propósitos planteados de la investigación se determinaron las siguientes hipótesis "Los pacientes hospitalizados con estancia hospitalaria prolongada cursan con algún tipo de alteración inmunológica" y "Los pacientes hospitalizados con estancia prolongada no cursan con algún tipo de alteración inmunológica". Otras de las hipótesis elaboradas son las siguientes, "Las alteraciones inmunológicas favorecen procesos infecciosos de difícil resolución".

### **METODOLOGÍA**

El método utilizado para la realización de la siguiente investigación es el método explicativo, descriptivo, prospectivo, así como también el cualitativo, cuantitativo y observacional.



## **ANÁLISIS DE RESULTADOS**

Las variables se describirán por medio de la media, mediana, mínimo-máximo y gráficamente con histogramas y gráficas de caja y bigote.

**PALABRAS CLAVES:** Pacientes pediátricos hospitalizados, biometría hemática, alteraciones inmunológicas y días de estancia hospitalaria.

## **MARCO TEÓRICO**

### **I. INTRODUCCIÓN A LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS**

Todos estamos expuestos a una amplia variedad de agentes microbianos infecciosos del entorno que incluyen virus, bacterias y parásitos, que pueden producir un daño patológico si se multiplican de forma incontrolada. Las dos divisiones funcionales del sistema inmunológico, los sistemas innatos y adaptativo, actúan conjuntamente, formando el sistema innato la primera línea de defensa. (1) La inmunidad innata (II) está mediada por los granulocitos y macrófagos; la adaptativa (IA), por la acción de los linfocitos, además de proteger prolongadamente después de padecer una enfermedad infecciosa o vacunación. (2)

Si estas defensas son superadas, el sistema adaptativo se activa y produce una respuesta específica a cada agente infeccioso que por lo general elimina la infección. (1)

#### **Funciones del Sistema Inmunológico Adaptativo**

La función del sistema inmunológico adaptativo es reconocer antígenos de microorganismos patógenos y organizar una respuesta inmunitaria adecuada para eliminar la fuente de antígeno. El sistema inmunológico ha desarrollado dos formas de reconocimiento de antígenos: los anticuerpos producidos por los linfocitos B reconocen los antígenos extracelulares, mientras que los linfocitos T reconocen los antígenos intracelulares presentados en la superficie de las células del cuerpo. (1)

#### **Funciones de los Anticuerpos**

Los anticuerpos son moléculas bifuncionales. Los anticuerpos reconocen antígenos intactos que puede hallarse disueltos y libres, asociados a microorganismos o que pueden ser moléculas que se expresan intactas en la superficie de la molécula infectada. Un papel importante del anticuerpo es el control del desarrollo de la reacción inflamatoria. También al formar inmunocomplejos, el anticuerpo activa al sistema del complemento, que genera una serie de mediadores pro inflamatorios. (1)

## **Funciones de las Células T**

Las células T reconocen los antígenos que se originan en otras células. Hay dos tipos principales de células T. Las células T CD8+ reconocen fragmentos antigénicos asociados con moléculas del complejo de histocompatibilidad (MHC) de clase I, mientras que a las células del TCD4+ reconocen los antígenos asociados a moléculas del NHC de clase II. Las células TCD8+ es reconocer y destruir células infectadas por virus. Las células T DC4+ tienen diversas funciones en el control de respuestas inmunitarias, pero también reconocen fragmentos antigénicos asociados con moléculas del MHC. El antígeno que es endocitado por un grupo de células llamadas células presentadoras de antígeno (APC), pueden asociarse con moléculas del MHC clase II y ser expresado en la superficie de la APC para su reconocimiento por las células TCD4+. Si estas células reconocen el antígeno –MHC en un macrófago, pueden liberar citoquinas (mediadores solubles de la inmunidad) para activar el macrófago a fin de que se destruyan patógenos intracelulares. Si las células T reconocen antígeno-MHC en una célula B, podrían liberar citoquinas que activan la división y diferenciación de la célula B; por tanto las células T ayudan a las células B a producir anticuerpos. Así pues la función de las células TCD4+ es el control y desarrollo de las respuestas inmunitarias. (1, 3)

## **Función de los Neutrófilos, Eosinófilos y Macrófagos.**

La función primaria de este grupo de células es la destrucción de antígenos y patógenos. Los Neutrófilos (PMN) y los macrófagos pueden fagocitar antígenos para su destrucción intracelular en sus fagolisosomas. La destrucción de patógenos tras su endocitosis se lleva a cabo mediante metabolitos del oxígeno y sus derivados, tales como el hipohálito, que son secretados dentro de los fagolisosomas junto con otros inhibidores del metabolismo bacteriano. Las enzimas promueven la inmunodegradación de inmunocomplejos, microorganismos y otros antígenos previamente fagocitados. En contraste con los macrófagos y los neutrófilos, los eosinófilos son sólo débilmente fagocíticos, pero son importantes en el daño a patógenos grandes, (tales como algunos nematodos intestinales) mediante la liberación de sus contenidos granulares al exterior. (1)

En todos estos casos, las células pueden reconocer los antígenos diana por medio de anticuerpos unidos a receptores Fc o mediante moléculas del complemento unidas a receptores para el C3 activado, los macrófagos y otros fagocitos mononucleares son células de larga vida y pueden también actuar como CPA, recogiendo el antígeno en la periferia, recirculando a los tejidos linfoides secundarios presentando fragmentos antigénicos, asociados con moléculas del MHC de clase II, a las células T CD4+. Pueden ser también importantes en la presentación del antígeno allí donde ocurren las respuestas inmunitarias, donde las CPA especializadas, tales como las células dendríticas, son menos abundantes. Los macrófagos liberan también varias citoquinas, algunas de las cuales están implicadas en la activación celular mientras que otras median el daño citotóxico a células diana. (1)

## **Funciones del Sistema de Complemento**

El complemento es uno de los principales mediadores de las reacciones inflamatorias que puede ser activado por medio de anticuerpos en inmunocomplejos (vía clásica de activación) o a través de una vía alternativa que se activa en presencia de ciertas superficies microbianas. Por tanto es un mediador de la inmunidad tanto innata como adaptativa. La reacción central de la cascada del complemento es la división del C3 para formar C3a y C3b, esta puede iniciarse mediante las vías clásica y alternativa y es el punto de partida de la vía lítica.

El C3b del complemento, depositado de forma covalente sobre partículas, pueden opsonizarlas para la fagocitosis por macrófagos y neutrófilos. La unión de C3b y C3b inactivado (C3bi) a los receptores de los linfocitos granulares grandes (LGL) inicia la activación celular en articular cuando hay un entrecruzamiento de los receptores Fc. Los fragmentos pequeños C3a y C5a, liberados durante la activación del complemento, se llaman anafilotoxinas. Son importantes mediadores de la inflamación. Ambos pueden producir la degranulación de mastocitos con liberación de histamina, factor activador de plaquetas y muchos otros mediadores que producen contracción del músculo liso en las paredes vasculares y aumento de la permeabilidad en los pequeños vasos. Además, C5a es un quimiotáctico para los fagocitos mononucleares y los neutrófilos, y mediante su acción sobre los neutrófilos aumenta la permeabilidad capilar. (1)

Los componentes de la vía lítica (C5b-C9) son capaces de formar complejos de ataques a los poros de la membrana (MAC) en las membranas plasmáticas. Esto es importante para la fabricación de daño a algunas bacterias que tienen membrana externa, tales como *Neisseria*. (1)

## **Funciones de las Inmunoglobulinas**

Los productos antígeno-específicos de las células plasmáticas: los anticuerpos, conocidos más descriptivamente como inmunoglobulinas, comparten muchas características estructurales. Dentro de estas estructuras hay variaciones que hacen que las inmunoglobulinas se distingan unas de otras y proporcionen especificidad para el antígeno contra el cual reaccionan. Las cinco inmunoglobulinas se designan **IgG, IgM, IgA, IgD e IgE**, en donde la "Ig" se refiere a inmunoglobulina y la letra adicional se refiere a alguna propiedad distinguible de esa inmunoglobulina particular. Estas 5 moléculas de anticuerpo están presentes en el plasma sanguíneo y hay una forma secretoria de IgA en la leche y saliva y secreción bronquial, intestinal, vaginal y otras.

### FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LA IgG

1. Única Ig que atraviesa la barrera placentaria y transfiere inmunidad de la madre al hijo.
2. La IgG es el anticuerpo anamnésico más significativo
3. Los anticuerpos de la clase IgG se unen muy fuerte al antígeno con el que reaccionan. Esto es muy importante en la inmunidad contra toxinas y agentes infecciosos los cuales son incapaces de liberarse de la IgG y causar enfermedad
4. Algunas subclases de IgG funcionan con el sistema de complemento, estimulando de esta manera la respuesta quimiotáctica de fagocitos.
5. La IgG en la superficie de un antígeno actúa como un anticuerpo opsonizante a través de su reacción con los receptores Fc en los macrófagos. (4)

### PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LA IgM

1. Producida en fases tempranas de la ontogenia de células B.
2. Producida poco después de la exposición al antígeno.
3. Responde bien a antígenos polisacáridos.
4. Poca respuesta anamnésica.
5. No atraviesa la barrera placentaria.
6. Es un excelente anticuerpo aglutinante.
7. Es un excelente anticuerpo citolítico cuando esta presente. (4)

### PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LA IgA

1. No reacciona con el sistema de Complemento.
2. Existe un tipo secretor el cual está presente en saliva y calostro.
3. Es la primera línea de defensa del intestino.
4. No atraviesa la barrera placentaria. (4, 5, 6)

### PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LA IgD

1. Está presente en células inmaduras.
2. Su función protectora es incierta. (4)

### PROPIEDADES DE LA IgE

1. La producción de IgE depende de la estimulación de los linfocitos B por parte de antígenos y de algunas citocinas, particularmente la Interleucina 4 (IL-4) y la Interleucina 13 (IL-13). (7)
2. La IgE es un anticuerpo citófilo, es decir, presenta una afinidad específica por células tales como macrófagos y células cebadas.
3. Los anticuerpos citófilos para células cebadas son causa de la "hipersensibilidad de tipo inmediato".
4. La unión del anticuerpo anti-IgE a las células de los tejidos que han sido sensibilizados por inmunoglobulinas del tipo IgE produce también la liberación de mediadores con la consiguiente reacción de vasodilatación y eritema. (8)
5. La determinación cuantitativa del nivel de IgE específica frente a distintos alérgenos se considera el patrón oro del diagnóstico de la alergia por su elevada sensibilidad y especificidad y porque permite cuantificar la respuesta y conocer el grado de sensibilización según el nivel de anticuerpos. (9)

## **II. INTRODUCCIÓN A LA INMUNOPATOLOGÍA**

Se considera que la esencia de una respuesta inmunitaria es el reconocimiento y eliminación del antígeno, está claro entonces que esto puede fracasar en tres maneras, que forman la base de todos los procesos inmunopatológicos. Estas áreas son:

- Fallo en el reconocimiento adecuado conduciendo a la autoinmunidad;
- Fracaso en la producción de una respuesta inmunitaria adecuada, apareciendo una inmunodeficiencia.;
- Respuesta inmunitaria demasiado activa, que produce daño del que previene.

La base fundamental de la respuesta inmunitaria adaptativa es la capacidad para distinguir moléculas propias de los antígenos no propios y organizar una respuesta inmunitaria adecuada a los antígenos. (1)

## **HIPERSENSIBILIDAD**

El término hipersensibilidad se emplea cuando una respuesta adaptativa ocurre de forma exagerada o inadecuada producción de daño tisular. Esta respuesta no es general, pero es característica de un individuo y sólo se manifiesta tras el segundo o subsecuentes contactos con un antígeno concreto (alérgeno). La clasificación original de Coombs y Gell dividía la hipersensibilidad en cuatro tipos (I, II, III y IV) pero desde el punto de vista clínico no suelen ser diferentes y no ocurren necesariamente aislados. Los tres primeros tipos están mediados por anticuerpos y el cuarto está mediado por células T y macrófagos.

(1)

### **Tipo I**

La esencia del tipo I de la sensibilidad es la inmediatez de la reacción debida a la interacción de un antígeno (alérgeno) con mastocitos y basófilos sensibilizados con IgE específica. Siguiendo a esta activación de células, hay una degranulación y una liberación de mediadores farmacológicos de la inflamación que conduce a los efectos clínicos de la alergia. La activación por un alérgeno, de mastocitos sensibilizados con IgE, conducen a la liberación inmediata de histamina, que produce una pápula con reacción eritematosa de la piel que llega al máximo a los 15 minutos y se resuelve aproximadamente en una hora salvo que sobrevenga una respuesta de fase tardía. Ejemplos, la fiebre de heno y el asma extrínseca. (1)

### **Tipo II**

Los tipos II y III de hipersensibilidad son producidos por anticuerpos IgG e IgM. La diferencia principal es que el antígeno diana en el tipo II es parte de la superficie de una célula o tejidos específicos, mientras que en la hipersensibilidad de tipo III el antígeno es soluble y el complejo antígeno-anticuerpo puede producir una respuesta inflamatoria en cualquier lugar en que se deposite. Las reacciones de tipo II son también importantes en la autoinmunidad y el trasplante.

El anticuerpo unido a un antígeno de superficie en la célula diana permite que los fagocitos sean reclutados a través de sus receptores Fc. Esto activa las enzimas de membrana y la función celular de los fagocitos. La fijación del complemento produce daño a través de la de unión del complejo de ataque a la membrana (MAC) y la activación de la vía lítica. Algunos ejemplos son la enfermedad hemolítica del RN, reacciones a fármacos y al autoinmunidad. (1)

### Tipo III

Las enfermedades producidas por inmunocomplejos son aquellas en las que el antígeno persiste sin ser eliminado, como una infección persistente, una enfermedad autoinmune o la exposición repetida a antígenos, extrínsecos como es el caso de los hongos en la enfermedad del pulmón del granjero, las pruebas cutáneas de tipo III reducen una reacción de Arthus, que tiene una presentación retardada en el tiempo si se compara con las reacciones de tipo I mediadas por IgE. La reacción comienza alrededor de las 5 hrs. y continúa durante aproximadamente 24h hrs., siendo la activación del complemento y los neutrófilos esenciales para una respuesta máxima. (1)

### Tipo IV

En la clasificación de original de Coombs y Gell descrita en 1965, la hipersensibilidad de tipo IV o retardada incluía todas aquellas reacciones que retardaban más de 12 hrs. En desarrollarse. Actualmente hay varios tipos de reacción inmunitaria que pueden producir dicha respuesta retardada.

La hipersensibilidad de tipo IV se basa en la invasión del antígeno de otras células al lugar. La respuesta cutánea clásica es la reacción a la tuberculina o la de la sensibilidad de contacto. La respuesta aparece más tarde y alcanza un pico a las 24-48hrs después de la aplicación. La inmunidad mediada por células, evaluada mediante pruebas cutáneas, se efectúa por la malnutrición proteico-calórica, la edad avanzada y fármacos tales como los corticoides. (1).

## **INMUNIDAD NATURAL**

Se han desarrollado una gran variedad de mecanismos de defensa del huésped para limitar la entrada, diseminación o multiplicación de parásitos de forma selectiva. La mayoría de ellos están bien desarrollados al nacimiento, son más o menos generales o "inespecíficos" en cuanto a sus efectos y no se alteran de forma significativa de un episodio infeccioso al siguiente, todo lo cual distingue de la inmunidad adaptativa.

Los mecanismos inmunitarios naturales que restringen la entrada de microorganismos comprenden las secreciones de las glándulas de la piel y la capa de moco que cubre la mayor parte del epitelio respiratorio y enzimas como la lisozima de las lágrimas y otras secreciones. (1).

- **Fagocitos**

Los microorganismos que consiguen penetrar en los tejidos se exponen rápidamente a las células fagocíticas, principalmente los polimorfonucleares (PMN) y macrófagos. En tanto que reconocen, se adhieren endocitan y dirigen material extraño. Los defectos de los PMN predisponen en particular a infecciones bacterianas y fúngicas; los defectos en la activación de los macrófagos conducen a infecciones intracelulares crónicas de todo tipo. Los mecanismos destructores de los fagocitos se clasifican como oxidativo (requieren oxígeno) o no oxidativo. (1)



- **Complemento**

Los componentes de la vía del complemento interactúan con ciertos microorganismos, y entres si para estimular la fagocitosis y promover los cambios de permeabilidad vascular de la respuesta inflamatoria. (1)

- **Citoquinas**

Los interferones, definidos en un principio por sus propiedades antivirales y subdivididos más tarde de acuerdo a su célula principal de origen ( $\alpha$ : Leucocito,  $\beta$ : Fibroblasto,  $\gamma$ : Linfocito T). Se les considera como parte del gran sistema de la citoquinas, o mediadores intracelulares que también incluyen las Interleucinas, Factor de Necrosis Tumoral (FNT) y Factores de Crecimiento Hematopoyético. La actividad antivírica es uno de los efectos más notables, y se lleva a cabo a través de diversas vías incluyendo la inducción de proteínas intracelulares que bloquean la replicación viral, la inducción de la expresión de MHC sobre la superficie de la célula infectada y la potenciación de la función del macrófago y células NK. (1)

## **INMUNIDAD ADAPTATIVA**

Aquí las células clave son los linfocitos (T y B), su reordenamiento individualizado de receptores y su potencial casi ilimitado para la proliferación clonal que confiere a la respuesta inmunitaria los elementos cruciales de especificidad y memoria.

Las respuestas inmunitarias adaptativas pueden clasificarse en 3 grupos, dependiendo de la célula efectora principal:

Células B (la respuesta de anticuerpos)

Células T CD8+ (citotoxicidad antivírica)

Macrófagos y otras células mieloides (inmunidad mediada por células). (1)

## **III. ENFERMEDADES POR INMUNODEFICIENCIA**

Las inmunodeficiencias se dividen en:

1. **Primarias**, se deben a defectos intrínsecos en las células del sistema inmune y son por regla general de origen genético (congénitas). (10, 11, 12)
2. **Secundarias**, derivan de factores extrínsecos como fármacos, radiaciones, desnutrición y malnutrición, infecciones, deficiencias de etapas fisiológicas, etc. (10, 13)

### Los diferentes tipos de inmunodeficiencia:

- Falta de anticuerpos (inmunodeficiencia humoral). La falta de anticuerpos en la sangre es el tipo de inmunodeficiencia más común (50% aproximadamente). Esta condición se llama Hipogammaglobulinemia. La concentración de una o varias clases de inmunoglobulinas, se reduce o falta. Son típicas infecciones bacterianas frecuentes. (10, 14)
- Deficiencia de células T (Inmunodeficiencia celular). Existen muchas formas de deficiencias de células T con diferentes grados de severidad. Hay frecuentes infecciones graves con virus, hongos y otros microorganismos. (20 a 30% aproximadamente)
- Inmunodeficiencia combinada (inmunodeficiencia humoral y celular). En estas condiciones, hay una deficiencia de producción de anticuerpos y de células T.
- Deficiencia del sistema de Complemento. (10)

El sistema de defensa inmunitaria se basa en el funcionamiento adecuado de los tres sistemas principales: Células fagocíticas, Linfocitos B y T, y entre otras el sistema de complemento. (4)

### **GENERALIDADES SOBRE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS**

Se estima que la incidencia de las inmunodeficiencias primarias es de 1 por 10,000 nacidos vivos. (15, 11)

### Señales de alerta para detectar tempranamente las inmunodeficiencias:

1. Dos o más neumonías en el último año.
2. Cuatro o más otitis en el último año.
3. Historia familiar de inmunodeficiencias.
4. Estomatitis a repetición o ectima.
5. Abscesos a repetición o ectima
6. Un episodio de infección grave (meningitis, sepsis, osteoartritis).
7. Infecciones o parasitosis de repetición.
8. Alergia respiratoria.
9. Colagenosis o enfermedad autoinmune.
10. Fenotipo clínico de inmunodeficiencia. (15)

### **GENERALIDADES SOBRE INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS**

La malnutrición es la causa más común de inmunodeficiencia ya que el sistema inmune no funciona correctamente si la nutrición no es adecuada; de tal forma que ocurre una reducción frecuente de las respuestas de hipersensibilidad retardada cutánea, disminución de las subpoblaciones de linfocitos T, particularmente CD<sub>4</sub> (cooperadoras-inductoras) y en menor proporción de CD<sub>8</sub> (supresores), se produce una alteración en la relación CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>, disminución de la actividad de las células asesinas naturales (NK), disminución de la actividad del complemento total (15 a 20%) y las fracciones C3 y factor B, la fagocitosis está intacta pero se reduce la destrucción de bacterias, los niveles de inmunoglobulinas séricas están normales o elevados

particularmente en presencia de infecciones debido a la repetida estimulación antigénica a la que se encuentran sometidos. (16, 17, 18). Es interesante la observación de que a pesar de poseer niveles elevados de inmunoglobulinas, los sujetos desnutridos responden en algunos casos formando menor cantidad de anticuerpos frente a estímulos antigénicos específicos. (17)

Otras condiciones se asocian a déficit inmunitario, como la prematuridad extrema, la infección por virus de la inmunodeficiencia humana y el tratamiento inmunosupresor de los pacientes con cáncer. (14, 19, 20)

El déficit de vitamina A favorece las infecciones de los tractos respiratorio y gastrointestinal y de éste último favorece la sobreinfección por parasitismo intestinal principalmente giardiasis lo que provine un síndrome de mala absorción además de que tiene una enzima la cual escinde la IgA. (14, 6).

Defectos enzimáticos o del zinc (acrodermatitis enterohéptica) pueden confundirse con una inmunodeficiencia severa combinada. (14, 21)

Los anticonvulsivantes, especialmente la hidantoína, pueden desencadenar defectos a nivel de inmunoglobulinas. (14)

En las enfermedades con pérdidas proteicas como síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas, linfangiectasia intestinal y grandes quemaduras, puede producirse hipogammaglobulinemia secundaria de difícil manejo. (14)

También se ha descrito la relación existente entre las anemias por déficit de hierro, las infecciones y las alteraciones inmunológicas, referidas a las poblaciones linfocitarias y a las inmunoglobulinas séricas. La deficiencia de hierro afecta la función leucocitaria, a través de la disfunción del sistema enzimático que contiene hierro (mieloperoxidasa). La afectación de la función humoral (células B) se ha demostrado en el hombre y en ratas deficientes de hierro. La inmunidad mediada por células (células T) también está afectada, con una disminución en la producción de células T circulantes y de cambios diferenciales en las subpoblaciones linfocitarias. Los bajos niveles de hierro se han demostrado ligados a inhibición de las células T CD4+ y aumento de la función de las células T supresoras. (22)

Otras enfermedades asociadas a defectos inmunitarios son, en otras, el síndrome de Down (déficit grave de distintas subclases de IgG) (14,23), y la asplenia anatómica o funcional. (14, 24)

Las inmunodeficiencias primarias y secundarias tienen las mismas manifestaciones clínicas y las infecciones son a la vez causa y consecuencia de defectos de la respuesta inmunitaria. (13)

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES POR INMUNODEFICIENCIA.

Tabla 1. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES POR INMUNODEFICIENCIA.

Sistema Inmunitario	Diagnóstico	Tratamiento
Célula Fagocítica	1. Historia clínica de infecciones. 2. Ensayo de la nitroazul de trerazoilo reductasa.	1. Factor estimulante de colonias. 2. Gamma-interferón.
Deficiencia de células B	1. Historia clínica de infecciones bacterianas respuesta a vacunas. 2. Análisis cualitativo de Inmunoglobulinas. 3. Cuenta de células B. 4. Respuesta de células B a antígenos o mitógenos.	1. Pasivo con plasma mixto o Gammaglobulina s.
Deficiencia de células B y T combinada	1. Historia clínica de infecciones virales y fungicidas. 2. Pruebas de hipersensibilidad retardada 3. Cuenta de células T 4. Respuesta a sensibilizadores por contacto. 5. Respuesta de células T a mitógenos.	1. Injertos del Timo. 2. Injertos de Médula Ósea.
Complejo	Historia de infecciones bacterianas. Títulos de complemento.	Plasma mixto.

(4)

### 1. DEFICIENCIA DE CÉLULAS FAGOCÍTICAS

Las fallas del sistema de células fagocíticas por lo general se expresan mediante una mayor incidencia de infecciones bacterianas con pocas o ningún cambio en la incidencia o gravedad de las enfermedades virales o fúngicas. La etiología es la falla para elaborar formas citotóxica de oxígeno, con las excepciones que se listan enseguida

- a) Enfermedad Granulomatosa crónica
- b) Deficiencia de Mieloperoxidasa
- c) Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- d) Enfermedad de Chédiak-Higashi
- e) Síndrome de leucocitos lentos

### **A) Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC)**

Historia de enfermedad infecciosa

La primera deficiencia de células fagocíticas reconocida de origen fue la EGC. Es una enfermedad recesiva ligada al sexo que se reconoce en los primeros meses de vida. Sufren un número importante de infecciones por patógenos tales como Escherichia, Klebsiella, Proteus, Serratia, Aerobacter y S. aureus, también ocasiona enfermedades graves como levaduras y hongos así como Neisseria, Haemophilus y Streptococcus. Como resultado, estos pacientes presentan niveles elevados de inmunoglobulinas. La cuenta de leucocitos en sangre periférica es normal o elevada. La lesión bioquímica en las células de los pacientes con EGC ha sido identificada como una incapacidad para producir peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) durante la fagocitosis. La lesión crítica en los fagocitos es una pérdida del citocromo b en la cadena de transporte de electrones; entonces los neutrófilos son incapaces de funcionar en el metabolismo aerobio, el cual es esencial para la constitución de las formas citotóxicas del oxígeno. La incapacidad de producir peróxido de hidrógeno está ciertamente relacionada con el tipo de microorganismo que causa la enfermedad de estos pacientes. Aquellas bacterias que causan infecciones en las células, la recuperación es normal, producen su propio peróxido de hidrógeno dentro de los fagosomas después de que han sido fagocitadas. Este  $H_2O_2$  es transformado entonces por los fagocitos a otros productos de oxígeno (hipoclorito, radicales de hidrófilo, etc.). Así pues, las bacterias que producen  $H_2O_2$  crean una condición suicida dentro de los fagocitos y limitan su propia virulencia. Los patógenos más débiles (Escherichia, Klebsiella y similares) son capaces de producir  $H_2O_2$  o, de hacerlo así, también producen catalasas o peroxidasas que detoxifican el  $H_2O_2$  al convertirlo en  $O_2$  y  $H_2O$ . En consecuencia, estos microorganismos nunca crean el ambiente tóxico interno que aborta la infección, y por lo tanto, son capaces de causar infecciones graves y aun mortales. (4)

### **b) Deficiencia de Mieloperoxidasa**

La ausencia de la mieloperoxidasa *evita la halogenación oxidativa* de los microorganismos fagocitados, lo cual los conserva vivos. La relación de pacientes que tienen EGC con respecto a aquellos que padecen deficiencia de mieloperoxidasa es aparente: los primeros no producen peróxido de hidrógeno pero tienen la enzima peroxidasa; los segundos carecen de mieloperoxidasa pero son capaces de producir peróxido de hidrógeno. Ambos sistemas son necesarios para la protección contra muchas bacterias patógenas. (4)

### **C) Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa**

La enzima que liga la vía glucolítica anaerobia con la vía aerobia del metabolismo de carbohidratos es la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). De acuerdo con esto, los fagocitos de cualquier individuo que carece de esta enzima *serán incapaces de metabolizar con eficacia el sistema aerobio*. Los pacientes con deficiencia de G6PD producen sólo una cuarta parte de la

cantidad esperada de peróxido de hidrógeno; en consecuencia, sufren de numerosas infecciones bacterianas. (4)

#### **d) Enfermedad de Chédiak-Higashi**

La Enfermedad de Chédiak-Higashi (ECH) es caracterizada por albinismo, sensibilidad extrema a la luz e infecciones bacterianas frecuentes. El defecto celular primario que se observa en las víctimas de la ECH es la presencia de *gránulos muy grandes* en sus células fagocíticas y linfocitos granulares grandes. Algunos estudios indican que la capacidad fagocítica de los neutrófilos de estos pacientes es normal, pero que su actividad bacteriana está deprimida. Este retardo en la muerte intrafagocítica está relacionado con una *incapacidad de degranulación y liberación de mieloperoxidasa* hacia la vacuola fagocítica. (4)

#### **e) Síndrome de Leucocitos Lentos**

La falla de los fagocitos para entrar a un foco de infección puede deberse a una deficiencia del cuerpo para generar quimiotaxinas o células para responder a los estímulos quimiotácticos. La ausencia de respuesta fagocítica esperada se debe al síndrome de leucocitos lentos, aquí se presentan tres ejemplos: Hiperinmunoglobulinemia E, formalmente conocida como Síndrome de Job, estos individuos son afectados por abscesos cutáneos y otras infecciones cutáneas causadas por los patógenos normales de la piel-estafilococos, estreptococos y levaduras. Aquí hay una débil respuesta quimiotáctica de los leucocitos en estas infecciones, en donde se desarrolla una débil respuesta inflamatoria, esto es el fundamento de la descripción de estas lesiones cutáneas como abscesos fríos. Deficiencia de Tuftsina, la Tuftsina es una quimiotaxina y mejora la movilidad fagocítica la fagocitosis y el metabolismo oxidativo; su deficiencia causa la pérdida de esta actividad y un incremento en las infecciones bacterianas. Disfunción de la Actina, la disfunción de la actina, resultado de una falla para formar la red filamentosa de actina a partir de actina monomérica, retarda la respuesta de estas células a los estímulos quimiotácticos y es causa de una fagocitosis disminuida y un incremento de enfermedades bacterianas. (4)

## **2. INMUNODEFICIENCIAS QUE INVOLUCRAN LINFOCITOS B**

La pérdida de células B funcionales puede ser una condición genéticamente heredada o puede ser adquirida. Cuando está involucrada sólo una línea de células B, se afecta un solo isotipo de inmunoglobulina. La seriedad inmunitaria de estos pacientes depende de la inmunoglobulina que se pierde. Se diagnostican midiendo las concentraciones de inmunoglobulinas individuales, esto varía dependiendo de la edad del paciente y deben consultarse tablas normales. El tratamiento de las deficiencias de las células B depende de *infusiones de mezclas de plasma humano o inmunoglobulinas*. (4)

### **a) Hipogammaglobulinemia Neonatal**

La hipogammaglobulinemia transitoria de los neonatos es un *fenómeno regular reconocido* que se presenta en todos los niños. Debido a la síntesis gradual de inmunoglobulinas por los neonatos y a la decadencia de anticuerpos maternos en la circulación de los mismos, las concentraciones de anticuerpos en neonatos disminuyen durante los primeros 3 meses de la vida. Entre los 3 y 6 meses de edad, el título de anticuerpos del lactante está en su nivel más bajo y es aproximadamente en este tiempo que el niño a menudo experimenta una variedad de enfermedades infecciosas. Estas exposiciones antigénicas estimulan la síntesis de inmunoglobulinas y sus títulos ascienden gradualmente hacia las concentraciones normales de los adultos. La hipogammaglobulinemia neonatal es *autocorrectiva*.

En casos de hipogammaglobulinemia genética, el lactante no se recupera de su deficiencia. La hipogammaglobulinemia congénita o agammaglobulinemia, de la cual hay varias formas, no se reconoció hasta que se dispuso de antibióticos. (4)

### **b) Agammaglobulinemia de Bruton**

Agammaglobulinemia infantil ligada al sexo es el término oficial de la enfermedad conocida de ordinario como agammaglobulinemia de Bruton, enfermedad de Bruton, o simplemente agammaglobulinemia ligada al sexo. Esta enfermedad es transmitida de la madre al hijo varón; alrededor de los 6 meses de edad del niño, cuando la síntesis esperada de anticuerpos no se desarrolla y éste continúa sufriendo de infecciones repetidas en la niñez como otitis medias, faringitis, conjuntivitis y enfermedades más graves como septicemia. La lesión inmunológica en la enfermedad de Bruton es una *interrupción en la maduración de las células b*. (4)

### **c) Hipogammaglobulinemia Variable Común**

Los individuos con Hipogammaglobulinemia selectiva (o variable común) son los más difíciles de diagnosticar con base en la concentración de globulinas totales, ya que una disminución de una inmunoglobulina por lo general es compensada por una hipergammaglobulinemia de alguna otra clase de inmunoglobulina. (4)

### DEFICIENCIA SELECTIVA DE IgA

La deficiencia selectiva de IgA es la forma más común de inmunodeficiencia primaria de causa aún no muy bien establecida. (25)

Entre las hipogammaglobulinemias variables más comunes está la pérdida de IgA. Se encuentran disminuidos tanto la IgA sérica como la secretora o están ausentes en estos individuos, con independencia del hecho de que se produzca el componente secretor. Los individuos padecen un incremento en la incidencia de enfermedades sino pulmonares, que es el resultado de su pérdida de la IgA secretora. El error inmunológico es una *falla del mecanismo de conmutación de isotopo o exceso de células T<sub>s</sub>*. (4)

### DEFICIENCIA SELECTIVA DE IgG2

Cerca de la mitad de los niños con un aumento de frecuencia de infecciones del tracto alimentario o de las vías respiratorias superiores son deficientes de IgG2, ya sea sola o combinada con otras pérdidas de IgG. (4)

Los defectos en la inmunidad celular se citan como responsables de la aparición de enfermedades virales, no solo al nivel de las mucosas, sino también de la piel y otros sitios de la economía. (26)

### **3. INMUNODEFICIENCIA DE CELULAS B Y CELULAS T COMBINADA GRAVE**

La pérdida de la función de células T sin una pérdida acompañante de las actividades de células B es muy rara, debido a la función inmunorreguladora de las células T. Los niños con defectos de células T son muy propensos a enfermedades letales de varicela, sarampión, rubéola y otras enfermedades virales comunes en la niñez. Otras enfermedades fúngicas por *Pneumocystis carinii* son frecuentes. El estado contemporáneo de la célula T se puede determinar mediante cuenta de linfocitos en sangre periférica. Una linfopenia puede significar un déficit de células T, ya que del 65 al 85% de los linfocitos en sangre periférica son células T. Las cuentas de células T que utilizan el método de rosetas de eritrocitos en carnero es más rápido y menos costoso que una citometría de flujo. El tratamiento de esta inmunodeficiencia puede ser trasplante de timo o de médula ósea para reconstituir el déficit de células T de una persona. Aunque el injerto de médula ósea por sí solo proporcionará los precursores de células T, podría estar ausente un medio ambiente tímico que permitiera su maduración. De modo similar, el individuo puede tener timo suficiente pero carece de una fuente de células pre-T. Algunos individuos parecen tener cantidades apropiadas de células T provenientes de donadores normales (factor de transferencia) y, en ocasiones por lectinas específicas de células T. (4)



Tabla 2. INMUNODEFICIENCIAS DE CELULAS B Y T GRAVES COMBINADAS

Enfermedad	Etiología	Tratamiento
SIDA	Virus de la inmunodeficiencia humana	Antirretrovirales
Síndrome Nezelof	Falla genética en el desarrollo del timo	Injerto de Timo
Síndrome de DiGeorge	Error embriogénico en el desarrollo del timo	Injerto de Timo
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Herencia ligado al sexo	Transplante de Médula Ósea
Ataxia Telangiectasia	Fallas en enzimas que reparan DNA	Ninguno con éxito
Deficiencia de enzimas de purina	Pérdida de la adenosina o de la fosforilasa de nucleótido de purina	Transfusión de eritrocitos, inyección de polietilenglicol adenosina desaminasa
Candidiasis mucocutánea crónica	Pérdida de células T aisladas	Tratamiento con Factor de Transferencia

(4)

#### 4. DEFICIENCIAS DEL SISTEMA DE COMPLEMENTO

La deficiencia de los primeros componentes que actúan en este sistema, C1, C2 y C4, está relacionada con enfermedades de complejos inmunes que se asemejan al lupus eritematoso y a la artritis reumatoide. El componente C3 es muy importante y su pérdida se ha asociado con infecciones bacterianas repetidas.

Las deficiencias del complemento se clasifican como:

1. Deficiencia de los primeros componentes expresados como enfermedad similar a las autoinmunes y, en el caso de la pérdida de C3, incremento de enfermedades bacterianas.
2. Deficiencia de los últimos componentes expresados como un aumento en infecciones por *Neisseria*.

Las deficiencias de reguladores del complemento se expresan como:

1. Edema angioneurótico hereditario debido a la deficiencia de C1 INH.
2. Hemoglobinuria paroxística nocturna debida a la deficiencia de Factor Acelerador de Decadencia (FAD). (4)

#### **IV. EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON INMUNODEFICIENCIA**

Los pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia se deben evaluar de la siguiente manera:

##### **HISTORIA CLÍNICA**

A través de la historia de la enfermedad, es importante dirigir el interrogatorio hacia la inmunodeficiencia sospechada. El tiempo de inicio de los síntomas, los agentes posibles causantes y factores asociados. También el tipo de enfermedad y la severidad de esta sugieren el tipo de inmunodeficiencia.

La historia familiar es vital en la evaluación de pacientes en los cuales se sospecha de inmunodeficiencia. La pueden sugerir una historia de muertes a temprana edad en los miembros de la familia así como enfermedades recurrentes en los infantes en estudio. Así mismo existe una historia familiar con antecedentes de inmunodeficiencias en la familia. (3)

##### **EXPLORACIÓN FÍSICA**

La exploración física es importante. Los pacientes quienes son pequeños para la edad, con estatura baja están relacionados con deficiencias de células B y T. la presencia de nódulos linfáticos sugieren inmunodeficiencias en especial las ligadas al X, como lo es la agammaglobulinemia. Hallazgos físicos sugieren desordenes específicos tales como las telangiectasias sobre la conjuntiva bulbar sugieren Ataxia Telangiectasia, el eczema crónico

En el síndrome de Hiper IgE sugieren Síndrome de Wiskott-Aldrich, la periodontitis, fotofobia defecto en la quimiotaxis del neutrófilo sugieren Síndrome de Chédiak-Higashi. La Gingivostomatitis y la erosión dental son consecuencia de una función anormal de los leucocitos. (3)

##### **MEDICION DE LABORATORIO INCIAL**

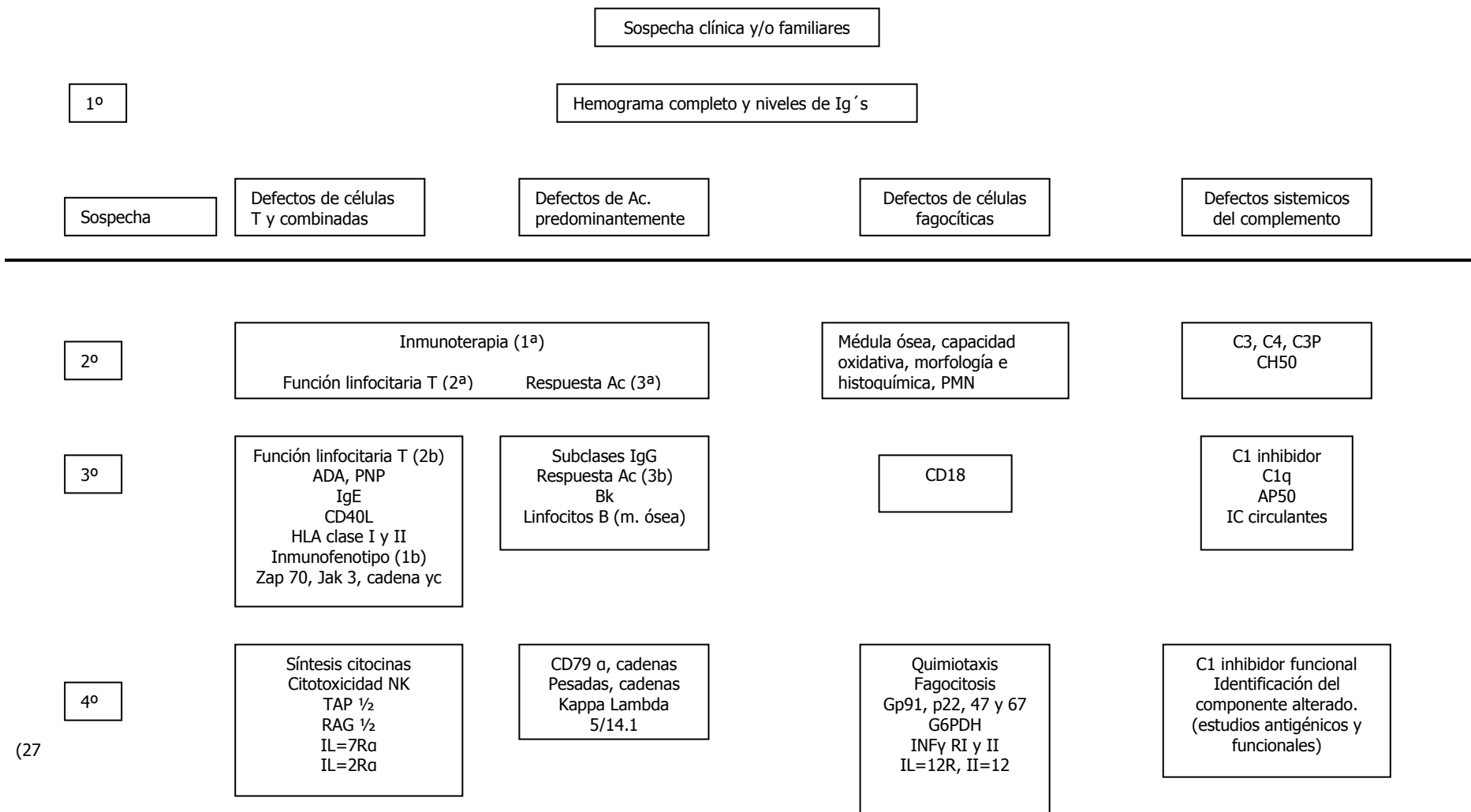
Después iniciar la evaluación con una historia clínica cuidadosa y un examen físico, seguimos con la evaluación por el laboratorio para detectar la inmunodeficiencia específica sospechada. La evaluación inicial incluye una Biometría hemática completa con cuenta plaquetaria, cuenta de células blancas, número total de neutrófilos, linfocitos y eosinófilos. (3)

La deficiencia de inmunoglobulina puede ser definida de 3 maneras: 1) clínicamente, 2) serológicamente y 3) mecánicamente. Clínicamente los pacientes se presentaran con historia de infecciones sinopulmonares bacterianas, enfermedad gastrointestinal de tipo nausea, cólico y diarrea, o síndromes autoinmunes, especialmente poliartralgias o citopenias. Una historia familiar de enfermedad similar o inmunodeficiencia diagnosticada también diagnosticada a la edad de inicio de los síntomas. Un examen médico es importante para demostrar linfadenopatías, ganglios, o esplenomegalia. (3).

La historia y el examen físico son pilares del diagnóstico, debiendo descartarse alteraciones anatómicas u otras patologías que condicionen inmunodeficiencia secundaria. La frecuencia, duración, severidad, complicaciones y respuesta al tratamiento antimicrobiano son muy importantes.

(14)

## ALGORITMO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En este estudio se pretende estudiar a los pacientes hospitalizados en el área de especialidades del servicio de pediatría de HGM en el periodo de diciembre 2009 a mayo 2010, y conocer si presentan algún tipo de alteración inmunológica que este entorpeciendo su buena evolución y favoreciendo múltiples procesos infecciosos y el uso de múltiples esquemas antimicrobianos.

## **JUSTIFICACIÓN**

Los pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia cursan con procesos infecciosos repetidos así como con una evolución tórpida y de difícil resolución, por lo tanto conlleva al uso de múltiples esquemas antimicrobianos y estancias hospitalarias prolongadas, con todo esto se eleva el costo hospitalario de cada paciente que curse con dicha alteración.

Sin embargo se puede intervenir oportunamente mediante la aplicación de inmunomoduladores para ayudarlos a resolver el proceso infeccioso en un menor tiempo posible, esto trae como beneficiados al paciente ya que con esto disminuiríamos los días de estancia hospitalaria y en consecuencia un menor gasto, así como una resolución de su proceso infeccioso en un periodo de tiempo corto, en consecuencia se beneficia el hospital con lo que permitirá una mejor movilización de los pacientes y tener camas disponibles en cualquier momento que otro paciente lo llegara a necesitar.

Finalmente todo repercute para un bien común del país ya que se reducirían costo en hospitalización por cada paciente y esto recurso se pueden aprovechar en un mejor equipamiento del servicio y por ende una mejor atención hospitalaria.

## **HIPÓTESIS**

Con base a los objetivos y propósitos planteados de la investigación se determinaron las siguientes hipótesis "los pacientes hospitalizados con estancia hospitalaria prolongada cursa con algún tipo de alteración inmunoglobulina" y "los pacientes hospitalizados con estancia hospitalaria prolongada no cursan con algún tipo de alteración". Otras de las hipótesis elaboradas son las siguientes, "las alteraciones inmunológicas favorecen procesos infecciosos de difícil resolución".

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Determinar las alteraciones inmunológicas mas frecuentes en pacientes hospitalizados en el área de especialidades para indicar las medidas de profilaxis.

### **Objetivos Específicos**

Conocer las alteraciones inmunológicas de los pacientes hospitalizados con inmunodeficiencias.

Identificar los diferentes tipos de alteraciones inmunológicas de los pacientes hospitalizados.

Difundir las inmunodeficiencias con el personal médico para dar manejo integral.

Disminuir la estancia hospitalaria del paciente a través de detectar las inmunodeficiencias y tratarlas.

Identificar el estado nutricional de los pacientes inmunocomprometidos.

## **METODOLOGÍA**

### **Tipo y diseño del estudio**

Es un estudio explicativo, descriptivo, prospectivo, cualitativo, cuantitativo y observacional.

### **Población y tamaño de la muestra**

En este trabajo de investigación la población a estudiar fueron los pacientes que ingresaron al servicio de especialidades desde el mes de diciembre de 2009 al mes de mayo de 2010 a los cuales se les solicitó interconsulta al servicio de Inmunología por una evolución tórpida o estancia prolongada mayor a 7 días.

El tamaño de la muestra se sacó de acuerdo al muestreo aleatorio que es a partir del listado de los pacientes y se fueron a seleccionando al azar aquellos pacientes de estancia prolongada de más de 7 días.

## **Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Todos los pacientes internados en el periodo de estudio.

Todos deben de tener biometría hemática completa a su ingreso y a su egreso, así como proteína C reactiva, inmunoglobulinas, albúmina, C<sub>3</sub> Y C<sub>4</sub>.

Todos los que tengan estancia mayor a 7 días.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Todos los cuales no estén en el periodo de estudio.

Todos los que no cuenten con biometría hemática completa a su ingreso o a su egreso, y que no cuente con determinación de inmunoglobulinas, proteína C reactiva, inmunoglobulinas, albúmina, C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub>.

Todos los que cursen con estancia menor a 7 días.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Todos los pacientes que salgan del estudio de investigación antes de que termine su evaluación.

## **Descripción de las variables**

<b>NOMBRE DE LA VARIABLE</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>CLAVE</b>	<b>DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES</b>
Estancia Hospitalaria	Continua	Días	Número de días
Niveles de inmunoglobulinas	Discontinua	Tablas de mediciones	Percentilar por edad
Niveles de complemento	Discontinua	Tablas de mediciones	Percentilar por edad
Niveles de PCR	Discontinua	Tablas de mediciones	Percentilar por edad
Estado nutricional	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nutrido</li><li>• Desnutrido</li></ul>	Percentilar: 1. Talla por edad y sexo 2. Peso por edad y sexo
Edad	Continua	Edad	Meses
Genero	Discontinua	Sexo	1. Masculino 2. Femenino

### **Procedimiento**

Se revisaron diariamente los expedientes de los pacientes para obtener la información necesaria para el llenado del cuestionario donde se recabaron los datos, posteriormente se percentilaron cada uno de los parámetros. Se observó diariamente la evolución del paciente de acuerdo a su estado de salud.

Se anexan los formatos de las encuestas para la recolección de datos elaborados para tal fin.

### **Análisis estadístico**

Las variables de estudio procedieron a determinar las dimensiones que las integraron para concretar los aspectos pertinentes de cada una de estas que permitieron desahogar el análisis descriptivo y analítico de ellas mismas, se procedió a identificar los factores o elementos que influyeron en las alteraciones inmunológicas de los pacientes hospitalizados que es el tema a investigar.

### **Aspectos éticos y de biodisponibilidad**

Los pacientes participantes en el estudio permitieron que se les tomaran las muestras necesarias de laboratorio y gabinete, proporcionaron datos personales (historia clínica), los riesgos a los que fueron sometidos son los propios a la toma de muestras de cualquier laboratorio (punción venosa).

Los beneficios que obtuvieron es que a mayor colaboración y participación, con la investigación se logró un diagnóstico y tratamiento oportunos para su padecimiento de base.

### **Relevancia y expectativas**

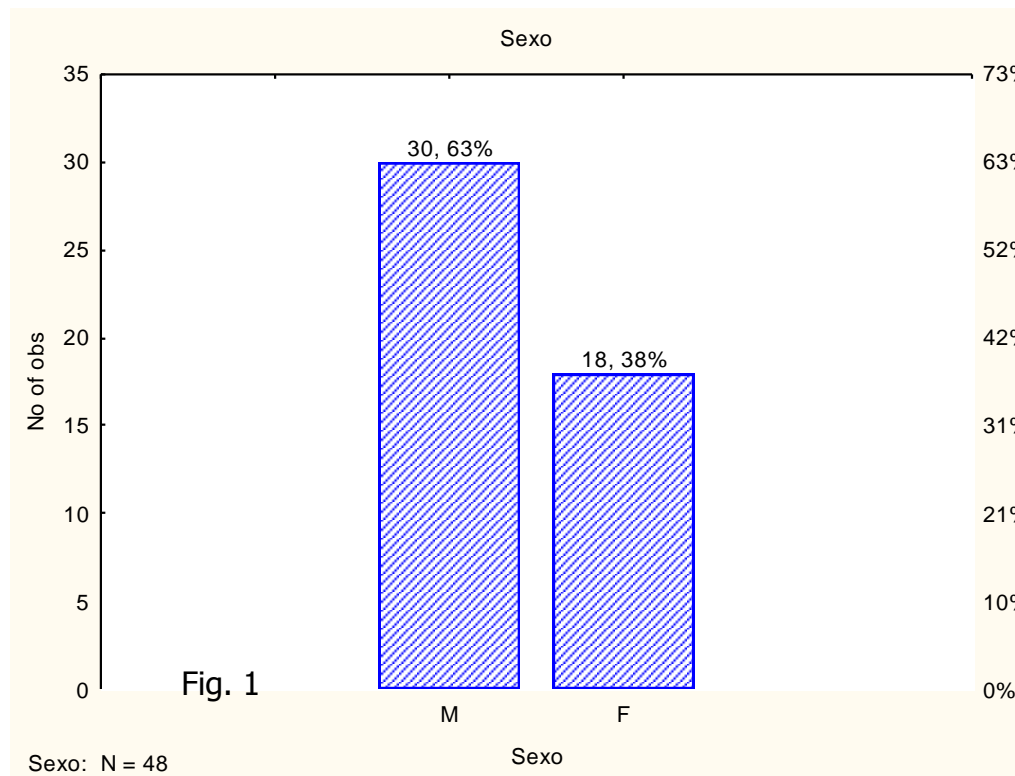
La importancia de esta investigación es conocer cuáles son los diagnósticos más comunes que cursan con esta alteración y el grupo de edad y sexo más afectado; el conocer estos datos permitirá a los médicos tratantes de esta área identificar oportunamente estas deficiencias inmunológicas y hacer la intervención oportuna para el manejo del paciente. Y con esto disminuir los días de estancia hospitalaria así como el riesgo de infección nosocomial, y el costo de cada paciente para la institución y con esto utilizar esos recursos en un mejoramiento de la misma.

Así también con los resultados de obtenidos va a permitir la búsqueda de otras investigaciones continuas al tema y sus resultados contribuirán para que otros investigadores retomen los datos necesarios que contribuyan a su investigación y, a la vez publicar los resultados en revistas médicas y de divulgación, se presentarán en conferencias, simposios, congresos que permitan iniciar líneas de investigación o generar nuevo conocimiento. Y empero publicar un libro.

## ANALISIS DE RESULTADOS

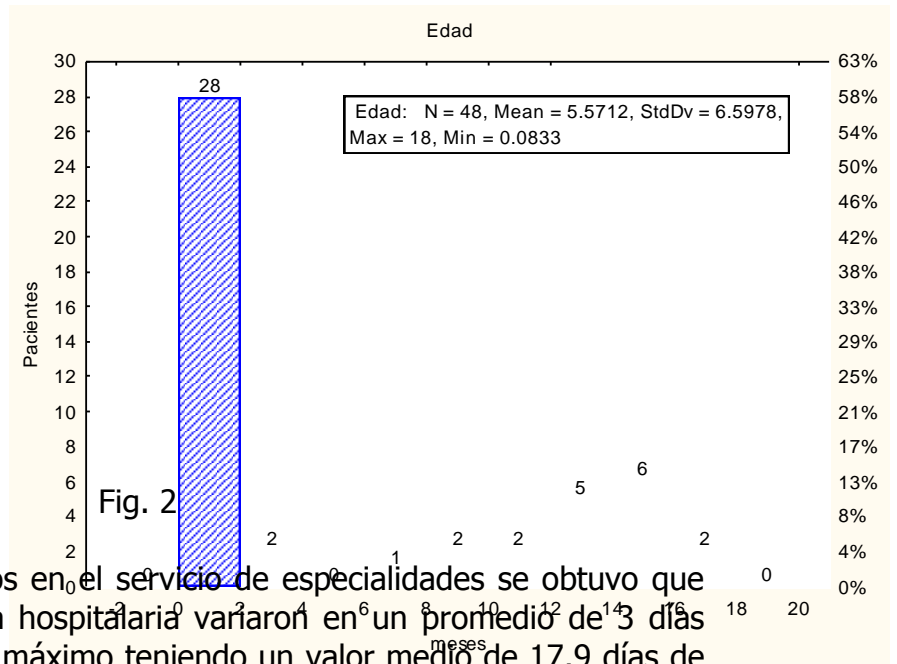
Se estudiaron 48 pacientes hospitalizados en el servicio de especialidades durante el periodo de Diciembre de 2009 a mayo de 2010.

De los 48 pacientes evaluados 30 fueron del sexo masculino y 18 del sexo femenino representando el 63% y el 38% respectivamente.

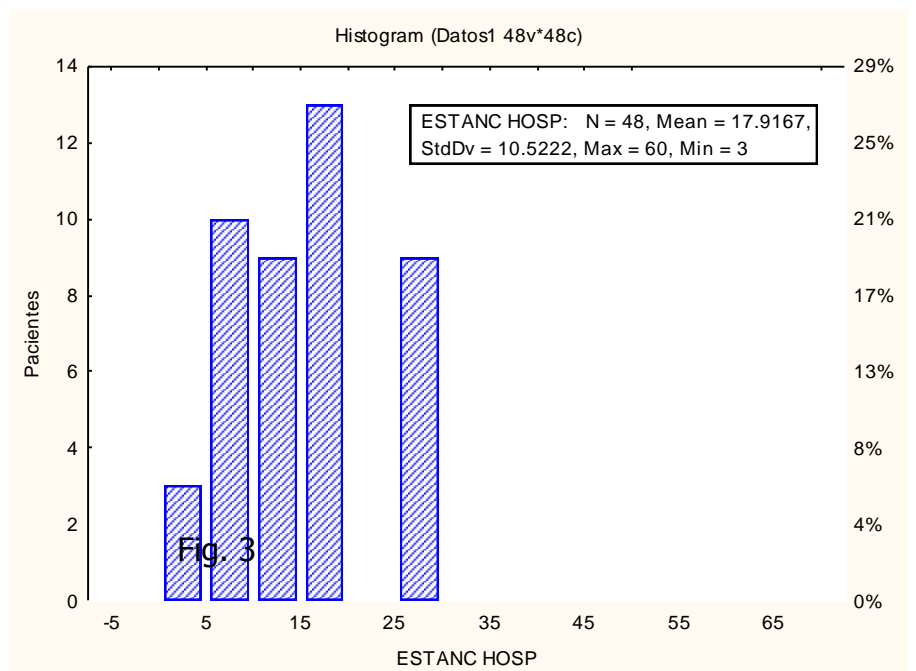




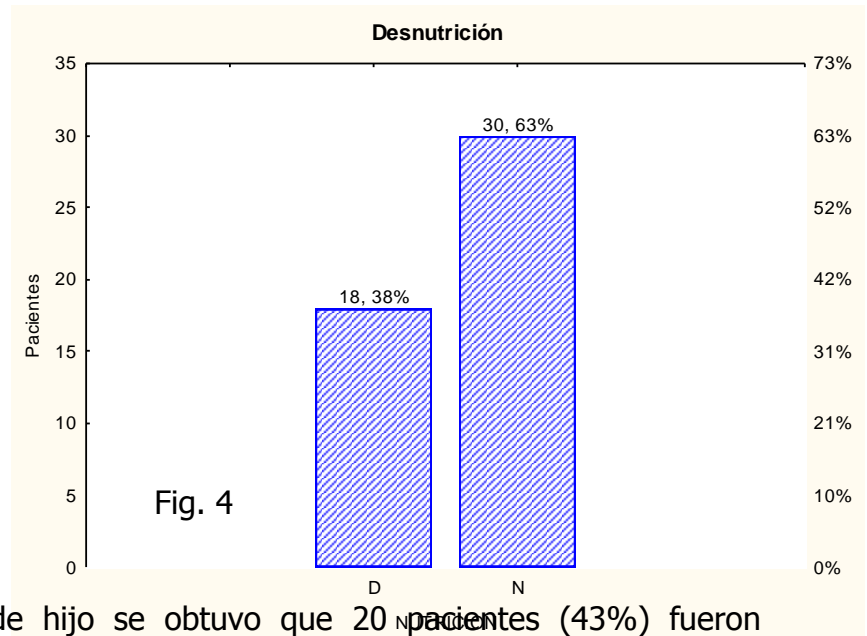
La edad de los pacientes en estudio va de días a 18 años, teniendo como edad mínima 0.08 meses y edad máxima de 18 años con una media de 5.5 meses.



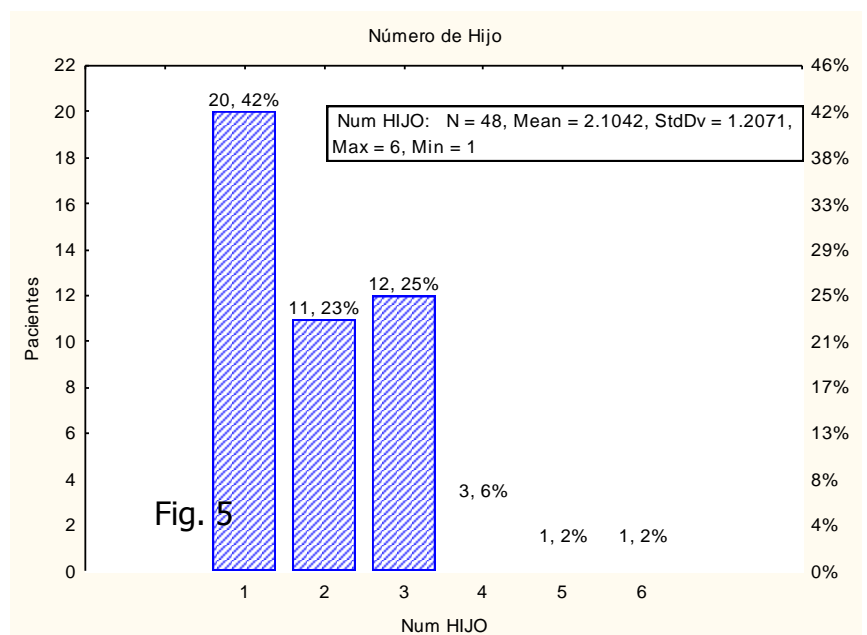
De los pacientes hospitalizados en el servicio de especialidades se obtuvo que los días promedio de estancia hospitalaria variaron en un promedio de 3 días como mínimo y 60 días como máximo teniendo un valor medio de 17.9 días de estancia hospitalaria.



De acuerdo al estado nutricional 30 pacientes (63%) se encontraron con estado nutricional eutrófico y 18 pacientes (37%) con desnutrición



De acuerdo al número de hijo se obtuvo que 20 pacientes (42%) fueron primogénitos y 11 pacientes (23%) fueron producto de la gesta 2, 12 pacientes (25%) fueron producto de la gesta 3, 3 pacientes (6%) fueron de la gesta 4, 1 paciente (2%) fueron de la gesta 5 y 2 pacientes (2%) fueron de la gesta 6; teniendo como media ser producto de la gesta 2.

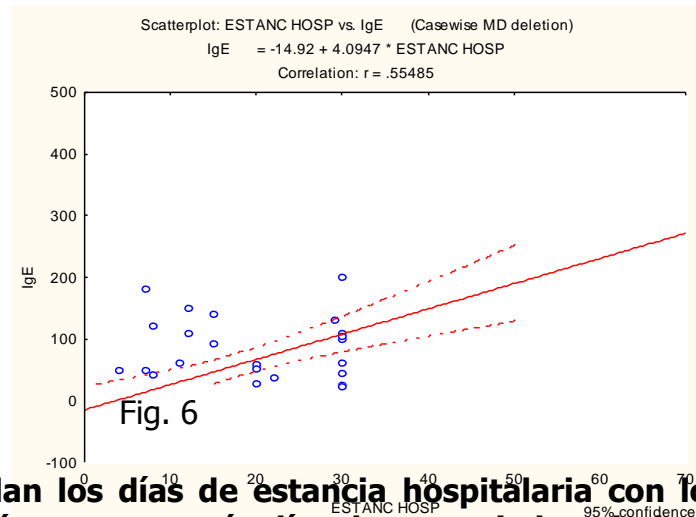


De las biometrías hemáticas se analizaron los neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, hemoglobina, hematocrito y plaquetas tanto del ingreso como del egreso, sin embargo en todos se obtuvo una P sin valor estadísticamente significativo. Anexos 3, 4, y 5.

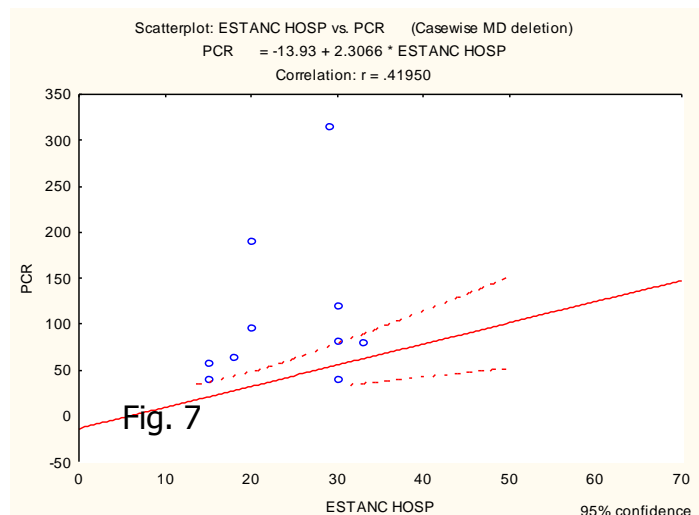
El perfil inmunológico analizado mostró IgG, IgA, IgM, C3, C4 los cuales no fueron estadísticamente significativos. Anexos 6, 7 y 8.

Los resultados con una P estadísticamente significativa fueron IgE, PCR y Albúmina.

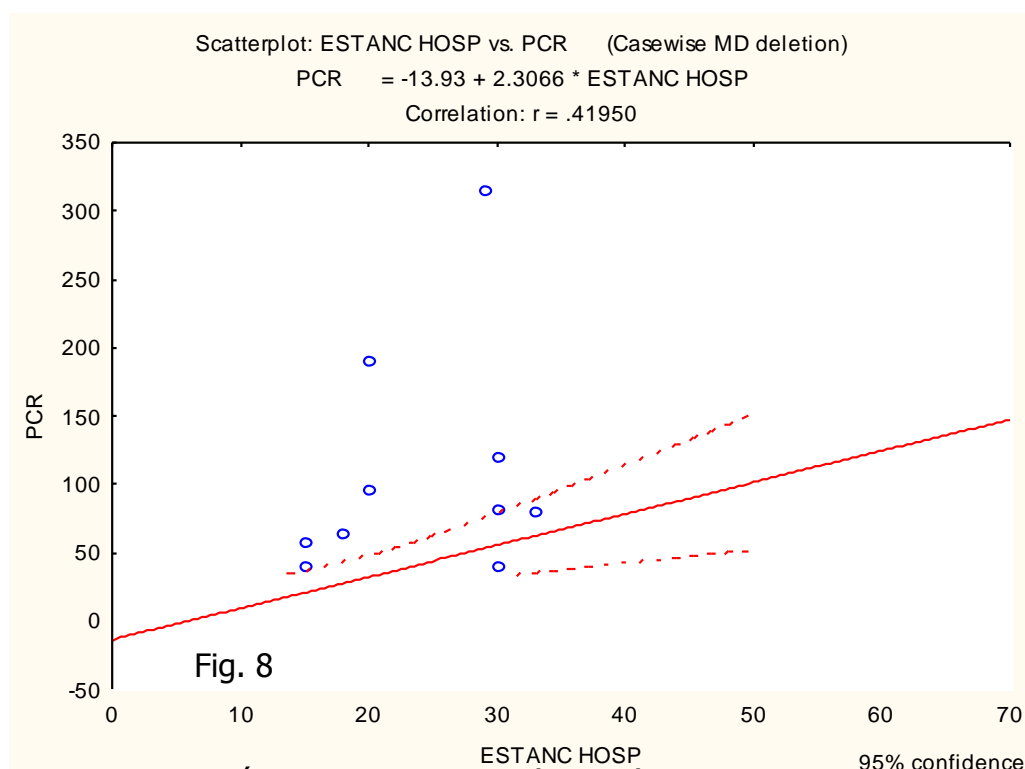
**En la relación que guardan la estancia hospitalaria y niveles de IgE y se observa que entre mayor es el número de días de estancia hospitalaria hay un valor más elevado de IgE.**



**En la relación que guardan los días de estancia hospitalaria con los niveles de PCR se observó que entre más días de estancia hospitalaria aumenta el valor de la PCR.**



**En la relación que guardan los días de estancia hospitalaria con los niveles de albúmina se observa que a mayor número de días de estancia hospitalaria disminuyen los niveles de albúmina en sangre.**



Según la procedencia se encontró que 21 pacientes (43.7%) provienen del D.F., 23 pacientes (48%) del Estado de México, y el resto que son 4 pacientes (8.3%) provienen del interior de la república.

En relación a los diagnósticos se obtuvieron en orden de frecuencia 39 pacientes (81.2%) con sépsis, 22 pacientes (45.8%) con Neumonía, 5 pacientes (10.4%) con Gastroenteritis, 4 pacientes (8.3%) con Síndrome Antifosfolípidos, 2 pacientes (4.1%) con Lupus Eritematoso Sistémico, 2 pacientes (4.1%) con algún padecimiento neoplásico. 2 pacientes (4.1%) con IVU. 2 pacientes (4.1%) con ERGE. 2 pacientes (4.1%) con Neuroinfección. 2 pacientes (4.1%) con celulitis, el resto de patologías se presentó en un solo paciente tuvo absceso hepático amibiano, Derrame pleural, Vasculitis, Leptospirosis, Artritis infecciosa, Hepatitis viral, Sangrado de Tubo Digestivo, Acidosis Tubular renal, absceso glúteo, Cetoacidosis Diabética y Síndrome de Down.

El número de esquemas antimicrobianos utilizados uno en 32 pacientes (66.6%) utilizaron un solo esquema, 2 en 9 paciente (18.7%) 2 esquemas, 3 en 3 pacientes (6.2%) 3 esquemas, 5 en un paciente (2.0%) 5 esquemas y tan solo 3 pacientes 0 esquemas antimicrobianos.

## **DISCUSION**

De los 48 pacientes estudiados con estancia prolongada cursaron con alteraciones inmunológicas: con incremento de la IgE sérica Total. Esto se explica con lo mencionado en la literatura la cual refiere que la producción de IgE depende de la estimulación de los linfocitos B por parte de antígenos bacterianos, parasitarios, virales y micóticos relacionados también con un incremento de algunas citocinas, particularmente la Interleucina 4 (IL-4) y la Interleucina 13 (IL-13), estos procesos infecciosos producen inflamaciones crónicas.

En la literatura se refiere que la PCR es un reactante de fase aguda inespecífico que se incrementa ante los procesos infecciosos e inflamatorios crónicos de cualquier etiología; esto explica el incremento de la PCR en los pacientes con estancia prolongada, ya que estos se encontraron con procesos infecciosos e inflamatorios durante el estudio.

En la literatura mencionan que la albúmina se encuentra relacionada con el estado nutricional y los procesos infecciosos, en este estudio se encontró un estado nutricional adecuado en el 63% de los pacientes y tan solo el 18% se encontró con desnutrición, en relación a los procesos infecciosos el 94% pacientes se encontraron un proceso infeccioso a diferentes niveles lo que explica la disminución de los niveles de albúmina

La investigación se realizó con la finalidad de determinar la o las alteraciones inmunológicas con las que pueden cursar los pacientes con periodos de estancia prolongada y en este estudio se encontraron niveles elevados de IgE sérica total en los pacientes con estancia prolongada, el resto de las inmunoglobulinas no mostró diferencia estadísticamente significativa, esto nos hace proponer que a los pacientes que cursen con una estancia hospitalaria mayor a 9 días se les tome si no es posible tomar el perfil inmunológico completo por lo menos los niveles de IgE sérica total, PCR y albúmina para poder hacer las intervenciones pertinentes, disminuir la estancia hospitalaria y de esta manera el costo-beneficio, familiar, institucional y del país.

En relación al género se encontró, más afectado el sexo masculino el cual concuerda con lo reportado en la literatura. Cabe señalar que los pacientes se tomaron al azar.

Con lo referente a los padecimientos relacionados con alteraciones inmunológicas se encontró que los más frecuentes son en orden de presentación Sepsis, Neumonía, Gastroenteritis, y Síndrome Antifosfolípidos (enfermedad de fondo autoinmune) y el resto otras afecciones variadas, esto también concuerda con la literatura la cual menciona que en los pacientes con alteraciones inmunológicas cursan con procesos infecciosos repetidos y de difícil control debido a las alteraciones inmunológicas en este tipo de pacientes.

En los pacientes sin antecedentes de importancia los procesos infecciosos son comunes y deben de tener una recuperación rápida, en nuestros pacientes estudiados se pudo observar que existen alteraciones inmunológicas que aparentemente pueden ser asintomáticas y que solo se pueden detectar como hallazgos durante la estancia hospitalaria.

## **CONCLUSIONES**

Los días de estancia Hospitalaria prolongada están relacionados con un incremento en los niveles séricos de IgE sérica Total, y de la PCR así como con niveles bajos de albúmina.

El paciente con estancia Hospitalaria ocupa mayor número de esquemas antimicrobianos y con esto aumenta el costo de la estancia Hospitalaria por cada paciente.

# **ANEXOS**

## ANEXO 1



**Hospital General  
de México**

**“A la Vanguardia en el  
Cuidado de la Vida”**



**SALUD**

FECHA: \_\_\_\_\_ SERVICIO: ESPE\_\_\_\_ CX: \_\_\_\_\_

EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_ TELEFONO: \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: M\_\_\_ F\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_ KG TALLA: \_\_\_\_\_ CM

LUGAR DE RESIDENCIA: \_\_\_\_\_ NUMERO DE HIJO: \_\_\_\_\_

BHC	LT	NEUT	LINF	MONO	EOS	HB	HTTO	PQT
ING								
EGRE								

IgS /FECHA	IgG	IgA	IgM	IgE

C Y Otras	C3	C4	PCR	ALB

**ESQUEMAS DE ANTIBIOTICOS**

\_\_\_\_\_ DIAS \_\_\_\_\_ DIAS \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ DIAS \_\_\_\_\_ DIAS \_\_\_\_\_

DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA: \_\_\_\_\_

DX DE INGRESO: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

DX DE GRESO: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

DRA ERENDIRA RODRIGUEZ ZAGAL R3P

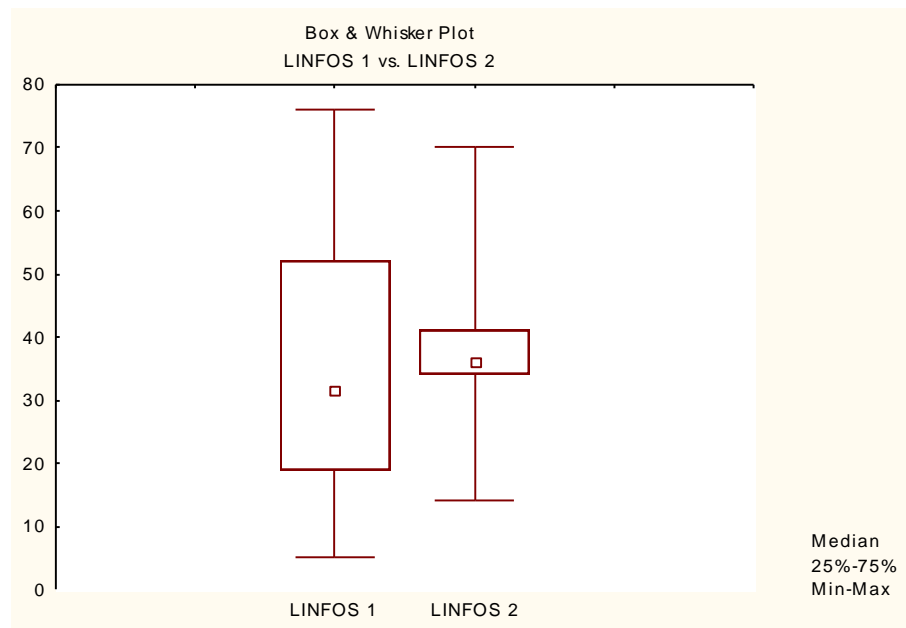
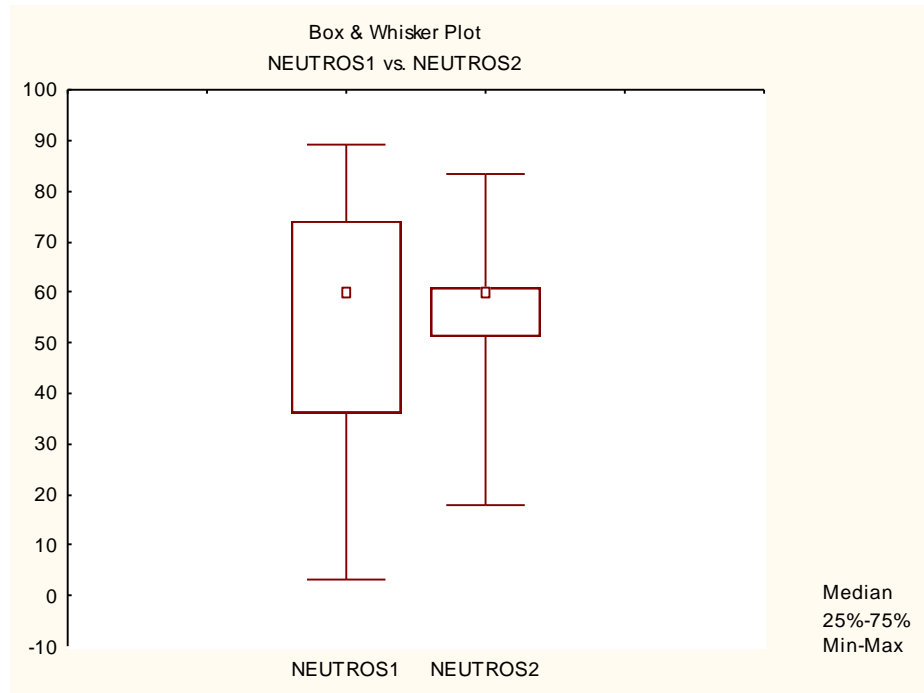


## ANEXO2

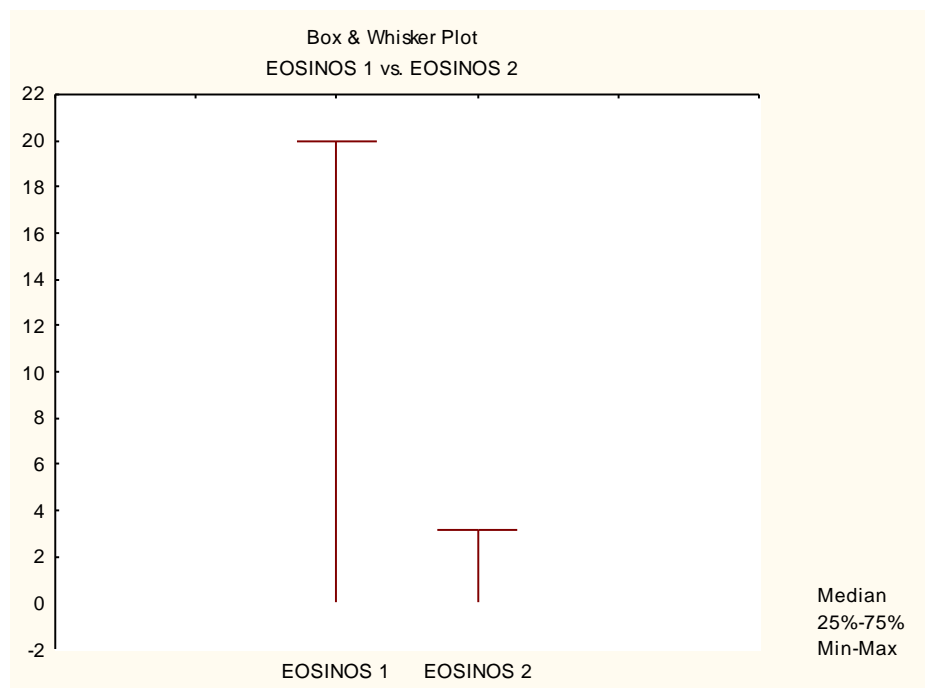
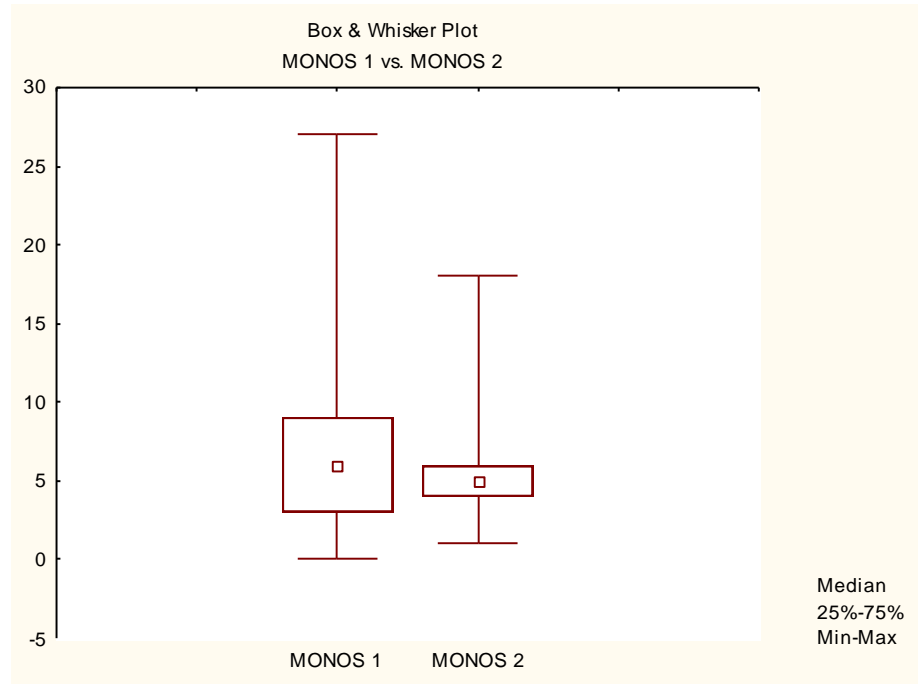
### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	MES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
Plant. Proble	Dic.				x	x	x																										
Marco Teóric	Dic.				x	x	x	x	x	x	x	X	X	x	x	x	X	X	x	x	X	x	X										
Hipótesis	Dic.																										x	x	x	x			
Variables	Dic.				x	x																											
Diseño de cuestionario	Dic.				x	x																											
Levant. De encuestas.	Dic. A Mayo	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	X	X	x	x	x	X	X	x	x	X	x	X	x	x	x	x	x	x	x	x	X	
Procesam. de Información	Mayo							x	x	x	x																						
Análisis de la Información	Mayo											X	X	x	x	x																	
Redacción del Informe.	Mayo																X	X	x	x													
Presentación del Informe	Mayo																																x

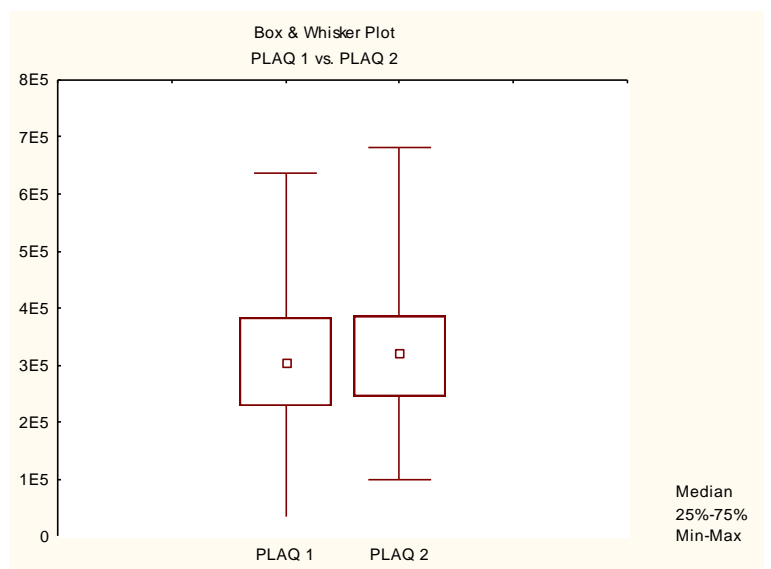
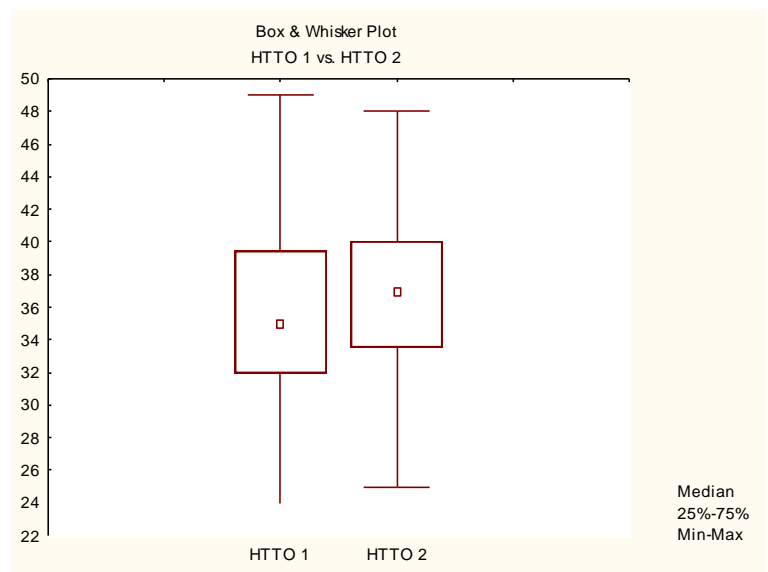
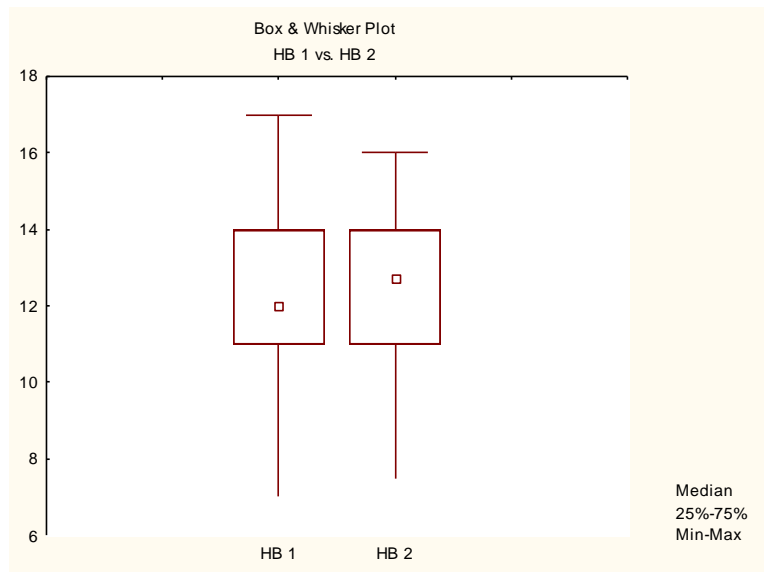
### ANEXO 3



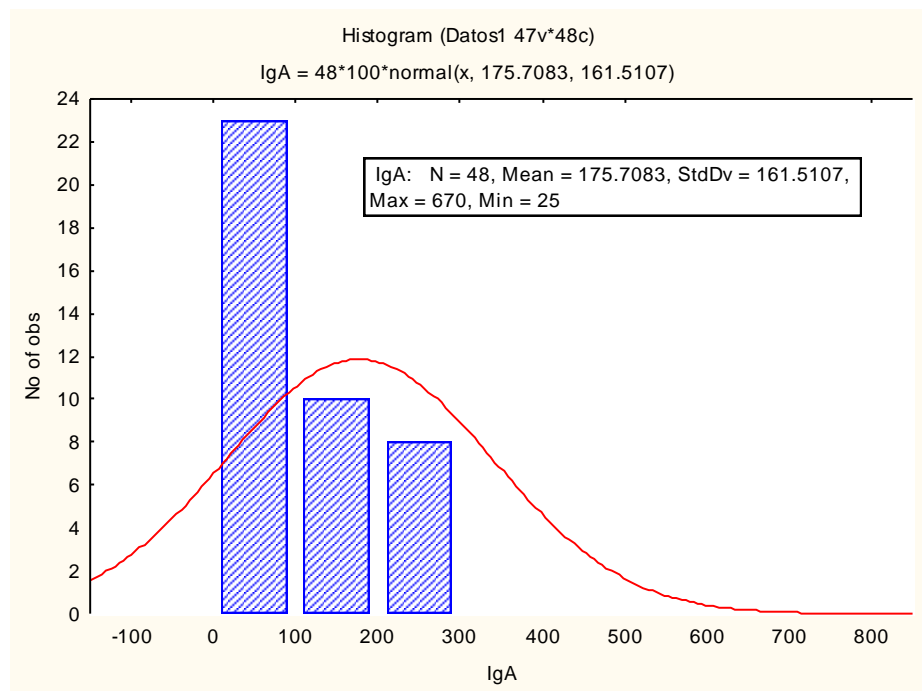
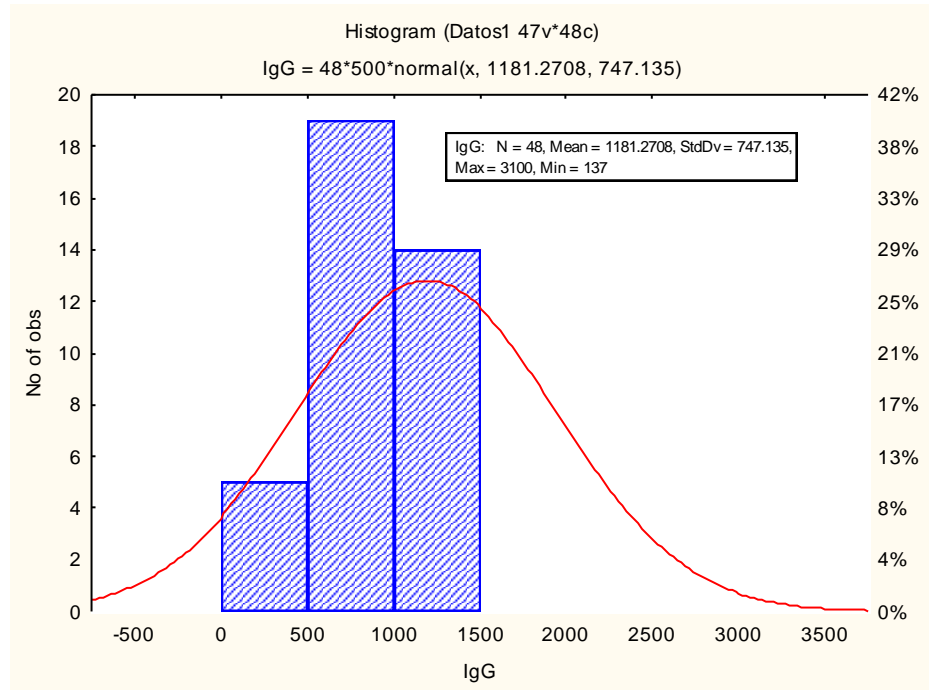
## ANEXO 4



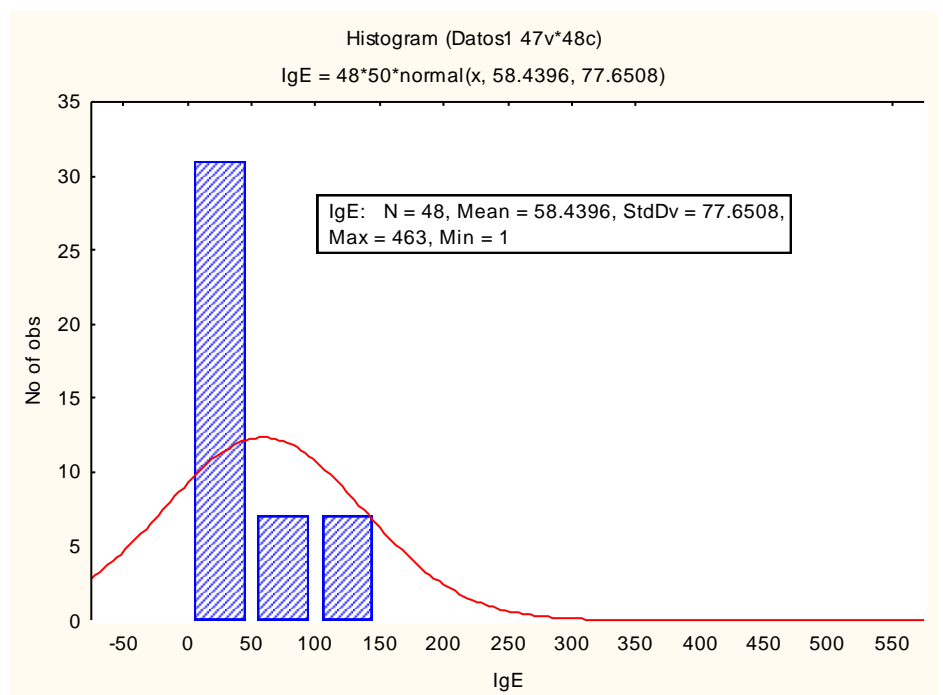
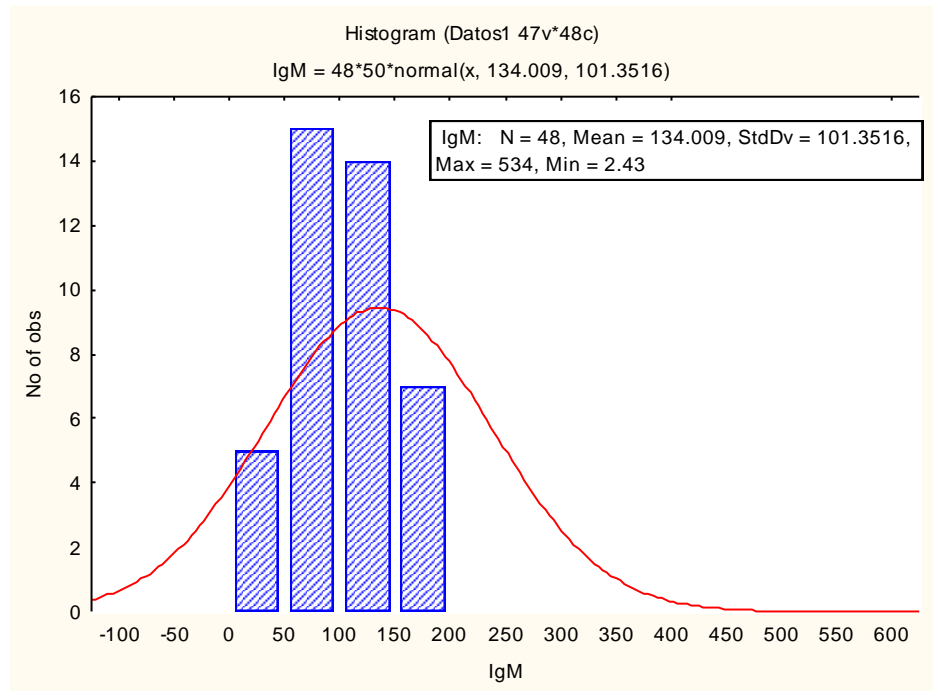
# ANEXO 5



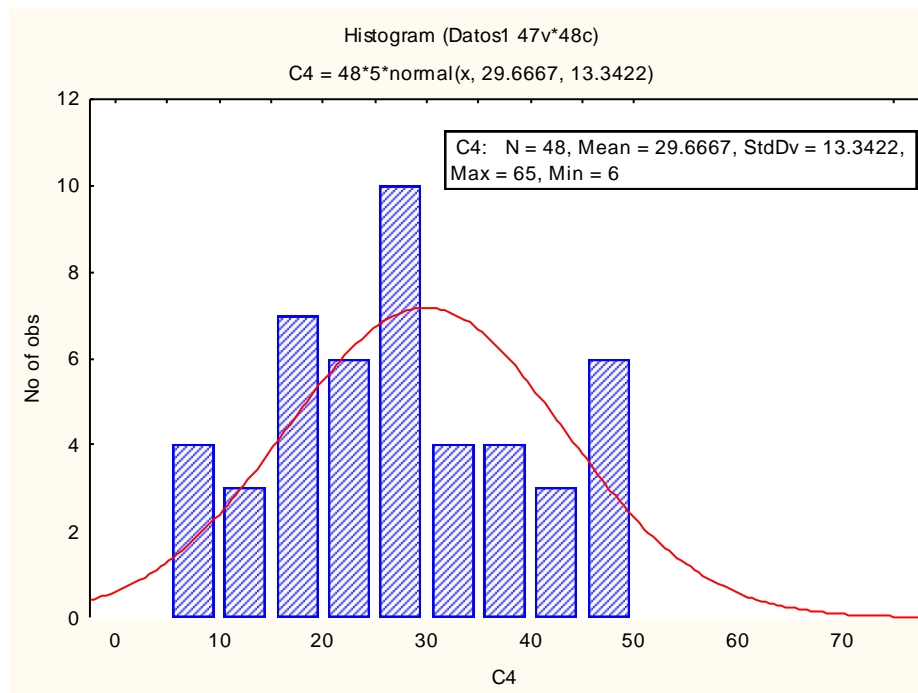
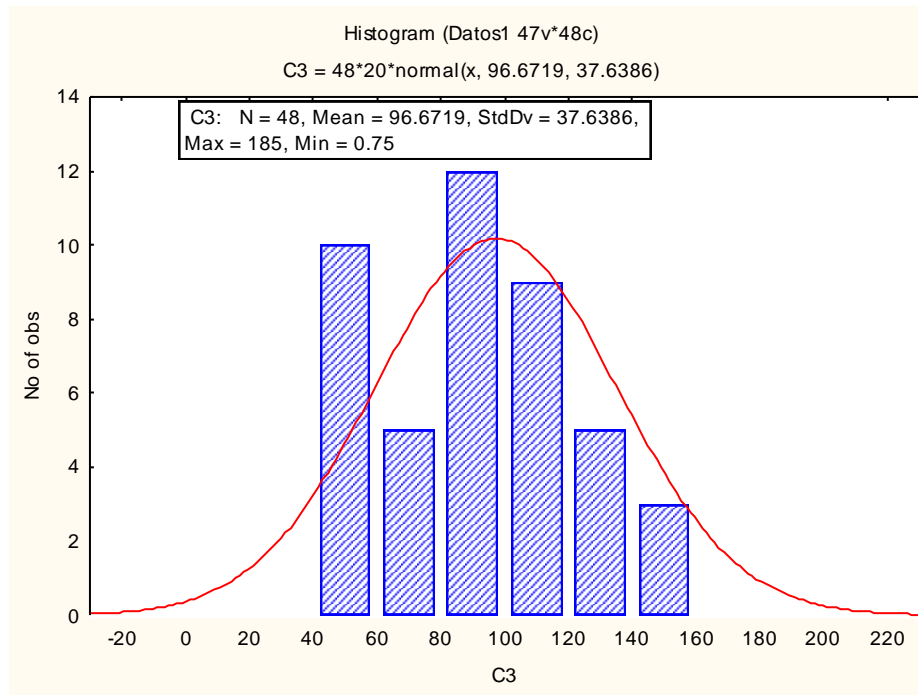
# ANEXO 6



## ANEXO 7



# ANEXO 8



## ANEXO 9



Hospital General  
de México

“A la Vanguardia en el  
Cuidado de la Vida”



SALUD

1/2

### **“Determinación de alteraciones inmunológicas en pacientes hospitalizados en el área de especialidades del servicio de pediatría del HGM. Diciembre 2009 – Mayo 2010”**

#### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

1. El proyecto de información corresponde a una investigación con riesgo mínimo.
2. Formato de consentimiento
  - I. Tal estudio se realiza con la finalidad de identificar si los pacientes que se encuentran hospitalizados por periodos prolongados de estancia hospitalaria en el área de Especialidades cursan con algún tipo de alteración inmunológica que favorezca procesos infecciosos y el uso de antibióticos en una mayor cantidad incrementando el costo hospitalario por cada paciente que curse con dicha alteración. Esto con la finalidad de indicar las medidas e intervenciones que sean necesarias para una pronta resolución del problema.
  - II. El procedimiento por el cual se llevará a cabo esta investigación es la extracción sanguínea por punción venosa, con el propósito de identificar los niveles séricos de Inmunoglobulinas.
  - III. Las molestias y riesgos esperados del estudio son: Dolor en el sitio de punción, infección en el sitio de la infección, inflamación en sitio de punción, sangrado excesivo que ocasionalmente sucede, moretón en el sitio de punción.
  - IV. Los beneficios son la identificación de algún tipo de alteración inmunológica que pueda estar interviniendo en la adecuada evolución del paciente.
  - V. No hay otra manera de identificar alteraciones inmunológicas que la medición de los niveles séricos de las defensas que el organismo produce.
  - VI. Se garantiza que a cada uno de los padres se les darán respuestas a todas sus preguntas y aclaración de cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de su hijo (a).
  - VII. Los padres tienen la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen perjuicios para continuar con su cuidado y tratamiento.





2/2

- VIII. Se asegura la confidencialidad y privacidad de la información recabada durante el estudio.
- IX. El investigador y el equipo de investigación se compromete en proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esta pudiera afectar la voluntad el sujeto para continuar participando.
- X. Existe disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a la que legalmente tendrá derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causadas por la investigación.
- XI. En caso de existir gastos adicionales durante la investigación, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.
- XII. En caso de necesitar orientación o aclaración de dudas pueden llamar al teléfono 27892000 Ext.: 1405 con la Dra. Erendira Rodríguez Residentes de 3r año de pediatría.
- XIII. En caso de duda como sujeto de estudio en este protocolo puede usted acudir o contactar al comité de Ética con la presidenta, la Dra. Hilada Hidalgo al teléfono 27 89 20 00 Ext. 1368.

Hospital General de México, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Nombre  
y Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Nombre  
y Firma del Paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre  
y Firma de la Madre

\_\_\_\_\_  
Nombre  
y Firma del Padre

\_\_\_\_\_  
Nombre  
y Firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre  
y Firma del Testigo

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Inmunología clínica. Jonathan Brastoff, Glenis K. Scsdding, David Male, Ivan M Roitt. Editorial Mosby. España 1994. Pp: 1.1-23.1
2. Dra. Rosa Castellanos Martínez. Et. All. Respuestas Inmunes Innata y Adaptativa. MEDISAN. 2000. Vol. 4, No. 2. Pp.: 64-74.
3. Immunology and Allergy Clinics of North America. Diagnostic Laboratory Immunology. Daniel C. Adelman, Willliam T. Shearer, MD. Mayo 1994. Volumen 14, Numero 2. Pp: 241-320.
4. Inmunología clínica. James T. Barret, ph. D. Editorial Interamericana. Mc. Graw-Hill. México, D. F. 1993. Pp.: 83-167.
5. Inmunología de las Mucosas. Dr. en C. Gustavo Acosta Altamirano, M. en C. Miguel Cruz López. Editorial Apatelier. México D.F. 1992. Pp.: 21-26.
6. Dra. Regla Mercedes García Rosique. Factores de Riesgo de Morbilidad y Mortalidad por Infecciones Respiratorias Agudas en Niños Menores de 5 Años. Revista Médica Electrónica. 2010. Vol. 32, No. 3. Pp.: 245-250.
7. Carlos Ernesto Medina-Santander. Et. All. Niveles Séricos de Inmunoglobulina E en Pacientes con Esteatosis Hepática asociada o no al consumo de alcohol. Investigación Clínica. 2001. Vol. 42, No. 4. Pp.: 241-253.
8. Dras. Haydee Galegos, Liliana Rebolledo. Detección de Inmunoglobulina E (IgE) por Medio de la Reacción Intradérmica. Hospital "Manuel Arriarán". Laboratorio de Investigación. Pp.: 329-331.
9. I. Mora Gandarillas JA. Castillo Latia, CA. Díaz Vázquez. Taller Diagnóstico de Alergia. Revista Pediatría de Atención Primaria. 2007, Vol. 9, Suplemento 2:S1, Pp.: 29-33.
10. Buckley RH, (2004) Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approachs to inmune reconstitution, Ann Rev Immunol 22: 625-655.
11. T. Español, T. Marco, M. Hernández. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. Inmunología clínica y alergología. Pp.: 77-82.
12. Dr. Néstor Pérez. Et. All. Registro argentino de Inmunodeficiencias primarias. Segundo informe. Archivos Argentinos de Pediatría. 2007; Volumen 105. No. 5. Pp.: 453-460.
13. T. Español, Et. All. Inmunodeficiencias Primarias en Cataluña. Inmunología. Abril-Junio 1985. Volumen 4, No. 2, Pp.: 76-78.
14. Dra. Carmen Navarrete. Infecciones en pacientes con Inmunodeficiencia. Revista Pediátrica Electrónica. 2005. Vol. 2, No. 3. Pp.: 36-39.
15. Maria Claudia Ortega. Generalidades sobre Inmunodeficiencias Primarias. Universitas Médicas. 2005. Volumen 46. No. 2. Pp.: 48-51.
16. Georgina M. Zayas Torriente, Et. All. Respuesta Inmune en Niños de 2 Años de Edad con Bajo Peso al Nacer y su Relación con la Morbilidad. Revista Cubana de Alimentación y Nutrición. 1999. Vol. 13, No. 1. Pp.: 24-28.

17. Dra. Liana Schlesinger, Dr. Abraham Stekel. Alteraciones Inmunológicas en la Desnutrición. Revista Chilena Pediatría. 1973. Vol. 44. No. 5. Pp.: 455-462.
18. Miguel Ángel Díaz, Dairio Mauricio Sarrazola, Julio César Orrego. Caracterización Epidemiológica, Clínica y de Algunos Parámetros Inmunológicos del Síndrome de Infección Recurrente en Niños y Adolescentes Desplazados a la Ciudad de Cúcuta. Revista Colombiana de Infectología. 2008. Vol. 12, No. 1, Pp.:28-37.
19. Olberg Iván Desinor-Mompoint, Et All. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en Niños. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. Septiembre 1992. Vol. 49. Pp.: 566-572.
20. R. Andrés, Et. All. Prognostic Value of Quantitative Immune Alterations in Melanoma Patients. Oncología. 2006. Vol. 29, No. 1. Pp.:22-29.
21. Carlos M. Hernández Fernández, Arnoldo Izquierdo Estévez. Función del Zinc en la Recuperación Inmunonutricional de Lactantes Malnutridos. Revista Cubana de Alimentación y Nutrición. 2000. Vol. 14, No. 1. Pp.: 65-60.
22. F. Gallardo, Et. All. Alteraciones Inmunológicas en Pacientes Anémicos. Inmunología. Abril-junio 2008. Vol. 27, No. 2. Pp.: 57-62.
23. Dra. Patricia Kaminker, Dra. Romina Armando. Síndrome de Down. Primera Parte: Enfoque Clínico-genético. Archivos Argentinos de Pediatría. 2008. Vol. 106, No. 3. Pp.: 249-259.
24. Katallina Bertrán S., Alejandro Donoso F., Et. All. Asplenia Congénita y Púrpura Fulminante Neumocócica en Paciente Pediátrico. Reporte de Caso con Necropsia y revisión del Tema. Revista Chilena de Infectología. 2009. Vol. 26, No. 1. Pp.: 55-59.
25. Dr. Amparo Pérez Borrego, Et. All. Valoración del estado Inmunológico en Niños con Gingivostomatitis Herpética Aguda. Revista Cubana de Estomatología. 2002. Vol. 4, No. 1. Pp.: 24-27.
26. Dra. Leticia de la Caridad Christian López. Et All. Alteraciones Inmunológicas en Niños con Enfermedad Diarreica Prolongada y Parasitismo. Revista Cubana de Pediatría. 1999. Vol. 71, No. 3. Pp.: 140-145.
27. T. Español, Et. All. Directorio de Pruebas Diagnósticas de las Inmunodeficiencias Primarias. Alergología e Inmunopatología. España 2005. Vol. 33, No. 3. Pp.: 157-161.