



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL EN NIÑOS
CON SÍNDROME DE DOWN.

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA
SELMA CECILIA SCHEFFLER MENDOZA

TUTOR
DRA. SARA ELVA ESPINOSA PADILLA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

CIUDAD DE MÉXICO, ABRIL 2019



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.

ÍNDICE GENERAL

1.0	RESUMEN	3
2.0	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	4
3.0	MARCO TEÓRICO	4
3.1	Síndrome de Down	4
3.2	Sistema Inmunológico en Síndrome de Down	6
3.3	Inmunodeficiencias Primarias	9
3.4	Síndrome de Down e Inmunodeficiencias Primarias	12
3.5	Evaluación de la Respuesta Inmune Humoral	13
4.0	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
5.0	JUSTIFICACIÓN	15
6.0	OBJETIVO GENERAL	15
6.1	Objetivo Específicos	
7.0	DISEÑO DEL ESTUDIO	16
8.0	POBLACIÓN	16
8.1	Población Objetivo	
8.2	Población Elegible	
8.3	Ubicación del Estudio.	
9.0	CRITERIOS DE SELECCIÓN	16
9.1	Criterios de Inclusión	
9.2	Criterios de Exclusión	
10.0	MATERIAL Y MÉTODOS	17
10.1	Descripción General del Estudio	
11.0	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
12.0	VARIABLES DEL ESTUDIO	18
13.0	DEFINICIONES OPERACIONALES	19
14.0	CONSIDERACIONES ÉTICAS	20
15.0	FACTIBILIDAD	20
16.0	PRESUPUESTO	21
17.0	LIMITACIONES	21
18.0	RESULTADOS	22
19.0	DISCUSIÓN	32
20.0	CONCLUSIONES	34
21.0	BIBLIOGRAFÍA	36
22.0	ANEXO 1 Hoja de recolección de datos	40
23.0	ANEXO 2 Tablas de valores inmunológicos de referencia	43

1.0 RESUMEN

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down es el hallazgo cromosómico más frecuente en recién nacidos vivos y es uno de los síndromes más asociados a defectos inmunológicos. Una de las manifestaciones más frecuentes son las infecciones, pueden estar asociados a defectos anatómicos o defectos inmunológicos, siendo estas complicaciones uno de los factores que incrementan la morbimortalidad. Existe un incremento en la frecuencia de enfermedades autoinmunes y neoplasias. Se ha descrito alteraciones en el sistema inmune innato y adaptativo, debido a estas alteraciones consideramos que es importante evaluarlo ya que si se demuestra alguna deficiencia los pacientes puede beneficiarse de recibir tratamiento profiláctico o sustitutivo con inmunoglobulina humana sustitutiva y disminuir el riesgo de infecciones.

OBJETIVO GENERAL

Describir la respuesta inmune humoral en pacientes con SD.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir niveles de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM). Describir niveles de subclases de IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄). Describir niveles de CD3, CD4, CD8, CD19, CD1656. Comparar dichos parámetros en pacientes de SD con y sin infecciones.

DISEÑO

Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población elegible: Pacientes con síndrome de Down de ≥ 2 a < 18 años, que acudan a la consulta externa de la clínica de Síndrome de Down en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del junio del 2017 a octubre 2018.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Revisión de expedientes para recolectar datos clínicos y de laboratorio, se realizaron análisis y comparaciones.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Estadística descriptiva (medias, medianas, desviación estándar, rango intercuartil), , además comparaciones mediante T muestras independientes, U de Mann Withney, X^2 y Prueba Exacta de Fisher.

RESULTADOS

Describimos a 14 pacientes, 71% género masculino, el 78.6% cursaba con una cardiopatía congénita. 50% de la población presentó infecciones respiratorias recurrentes, la más frecuente faringoamigalitis. Encontramos 21.4% disminución de IgM, 16.6% de la población con IgG3 disminuida. Linfopenia de CD3 y CD 4 en el 62.5% de la población y de CD19 en el 85.7%.

CONCLUSIONES

Si existen alteraciones clínicas e inmunológicas en la población estudiada, el único parámetro que fue estadísticamente significativo fue la presencia de hipotiroidismo. Diagnosticamos 3 pacientes con SD e Inmunodeficiencia primaria. Se requieren más estudios y más sujetos para tener conclusiones con mayor significancia.

2.0 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cómo es el sistema inmune humoral en los pacientes con síndrome de Down?

3.0. MARCO TEÓRICO

3.1 Síndrome de Down.

El síndrome de Down (SD) o trisomía 21, es el hallazgo cromosómico más común en recién nacidos, con una frecuencia de 1 en 700 a 1 en 800 y es uno de los síndromes genéticos más asociados con defectos inmunológicos. ⁽¹⁻³⁾ Existen otros síndromes con defectos inmunológicos asociados como el Síndrome de Kabuki, Síndrome de Bloom, Síndrome de delección 22q11.2 entre otros. ⁽⁴⁾

El SD está caracterizado por una variedad de dismorfias y malformaciones congénitas, incluyendo defectos cardiacos, enfermedades gastrointestinales así como manifestaciones a nivel del tracto respiratorio. ^(5, 6) Conforme se ha incrementado la sobrevivencia de pacientes con SD, se han podido estudiar más sus características, tomando en cuenta que existen nuevas estrategias para prevenir y tratar las complicaciones de este síndrome. La mortalidad en este grupo de pacientes es mayor que en la población en general, las infecciones respiratorias son una de las principales causas de muerte. ^(7, 8) Los gérmenes más asociados son virus como influenza, virus sincitial respiratorio y parainfluenza, la causa más frecuente de neumonía bacteriana es el *Streptococco pneumoniae*. ^(9, 10)

En esta población se ha descrito una frecuencia incrementada de enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias y neoplasias. Entre las manifestaciones autoinmunes están la enfermedad celiaca, diabetes y tiroiditis. ⁽¹¹⁾ En cuanto a neoplasias se ha reportado hasta 20 veces más riesgo de presentar leucemia ⁽¹²⁾.

Es importante mencionar que la autoinmunidad, neoplasias y la susceptibilidad a infecciones, están presentes en los pacientes con inmunodeficiencias primarias congénitas, por lo que se ha propuesto que el SD podría ser considerado como una inmunodeficiencia primaria. ⁽¹³⁾

El número incrementado de infecciones del trato respiratorio superior, es uno de los factores que contribuyen al aumento de la morbi y mortalidad ^(5, 14). El

aumento de la susceptibilidad a infecciones se ha asociado sobre todo a condiciones anatómicas que pueden incrementar este riesgo, pero también pueden estar asociadas a alteraciones en el sistema inmune.

Dentro de los principales factores no inmunológicos que contribuyen al incremento de las infecciones se encuentran los siguientes ⁽⁵⁾:

- 1) Anormalidades anatómicas de la vía aérea: Las más comunes son laringomalacia, traqueomalacia y bronquio traqueal, ocasionando alteración de la eliminación de secreciones lo cual facilita las infecciones.
- 2) Anomalías del oído. Hasta el 40 a 50% de los niños con SD tienen estenosis del canal auditivo externo y la trompa de Eustaquio puede ser pequeña, lo cual favorece el acúmulo de líquido a nivel del oído medio, con consecuencia de otitis media crónica.
- 3) Reflujo gastroesofágico y aspiración orofaríngea. La hipotonía asociada a SD contribuye a un tono disminuido de los músculos faríngeos lo cual incrementa el riesgo de aspiración. Se ha reportado hasta que en 42% de los pacientes de SD pueden cursar con aspiración subclínica.
- 4) Apnea obstructiva del sueño. Se presenta en 63 a 80% de los pacientes con SD, se deben en parte a hipoplasia facial, macroglosia, hipoplasia mandibular, adenoides y amígdalas grandes, todos estos factores contribuyen a obstrucción de vía aérea e incremento en susceptibilidad a infecciones. Otra de las implicaciones de la apnea obstructiva del sueño es que un estado crónico de hipoxemia puede alterar las resistencias vasculares pulmonares.⁽¹⁵⁾

Otro de los factores que se ha asociado al incremento de los procesos infecciosos son la presencia de enfermedades congénitas cardíacas, lo cual repercute en la vasculatura cardíaca y pulmonar. Se han descrito varias alteraciones como, malacia de la vía aérea debido a una compresión extrínseca, alteración en la hemodinamia pulmonar por la hipertensión pulmonar y falla cardíaca congestiva, además de un mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos. La prevalencia de los problemas cardíacos en SD es del 40%. Las lesiones más frecuentes son los defectos de canal atrioventricular en el 40%, defectos septoventriculares en el 33%. La tetralogía de Fallot y persistencia del conducto arterioso son menos frecuentes.

⁽¹⁵⁾

Las características de los procesos infecciosos en SD en la mayoría de los casos son de un curso más prolongado y con mayor gravedad. Se ha reportado un incremento de hasta 12 veces más el riesgo de muerte debido a infecciones, en especial a septicemia.⁽⁵⁾

3.2 Sistema Inmunológico en Síndrome de Down

Dentro de los **factores inmunológicos**, que contribuyen al incremento en la frecuencia de infecciones se han descrito defectos tanto de la respuesta inmune innata como adaptativa, las principales alteraciones se resumen en el cuadro A.^(5, 16-23)

Cuadro A. Características de los defectos del sistema inmune en Síndrome de Down.

Elemento del sistema inmune		Tipo de estudio	Cambios descritos en SD	Pacientes evaluados	Significancia	Artículo referido.
Subpoblaciones de linfocitos	Linfocitos T CD3 ⁺	CyC grupo control niños sanos	Disminuidos	96	P<0.01	de Hingh, 2005
			Normales (abs)	28	P<0.02	Cossarizza,1991
	Linfocitos T cooperadores CD3 ⁺ CD4 ⁺	CyC grupo control niños sanos	Disminuidos (abs; %)	96	P<0.01	de Hingh, 2005
	Linfocitos T citotóxicos CD3 ⁺ CD8 ⁺	CyC , grupo control niños sanos	Disminuidos	96	P<0.01	de Hingh, 2005
			Normales (abs)	28	P<0.001	Cossarizza,1991
	Linfocitos CD4 ⁺ CD45RA ⁺	CyC , grupo control niños sanos	Disminuidos (%)	15	P<0.0016	Valentini, 2015
	Relación Th1/Th2	CyC , grupo control niños sanos, niños con retraso mental	Incrementado	38	P 0.02	Franciotta, 2006
	Relación CD4/CD8	CyC , grupo control niños sanos	Relación Invertida	64	P 0.04	Lockitch, 1987
	Linfocitos T TCR αβ ⁺	CyC , grupo control niños sanos	Disminuidos (%)	13	p≤ 0.05	Murphy, 1992
	Células CD8 ⁺ CD57 ⁺	CyC , grupo control niños sanos	Elevadas (%)	28	P<0.001	Cossarizza,1991
	Linfocitos B CD19 ⁺	CyC , grupo control niños sanos	Disminuidas (abs; %)	96	P<.01	de Hingh, 2005
				28	P<0.005	Cossarizza,1991
	CyC , grupo control niños sanos	Disminuidos	19	P 0.05	Carsetti, 2015	

	Linfocitos B de memoria	CyC , grupo control niños sanos		15	P <0.0001	Valentini 2015	
	Linfocitos B Transicionales	CyC , grupo control niños sanos	Disminuidos	15	P 0.00072	Valentini 2015	
				19	P 0.0003	Carsetti, 2015	
	Linfocitos B maduros	CyC , grupo control niños sanos	Disminuidos	15	P 0.0001	Valentini 2015	
				19	P 0.0001	Carsetti, 2015	
	Linfocitos B de memoria con cambio de isotipo	CyC , grupo control niños sanos	Disminuidos	15	P 0.00116	Valentini 2015	
				19	P 0.01	Carsetti, 2015	
	Células NK CD3 ⁻ CD16 y/o 56 ⁺	CyC grupo control niños sanos	Disminuidas (abs)	96	P<.01	de Hingh, 2005	
Inmunoglobulinas	IgG	CyC , grupo control pacientes con retraso mental	Elevadas en > 6 años	83	P<0.001	Burgio, 1975	
	IgM	CyC , grupo control niños sanos	Disminuidas en > 6 años	15	P 0.01078	Valentini, 2015;	
		CyC , grupo control pacientes con retraso mental		83	No significativa	Burgio, 1975	
	IgA	CyC , grupo control pacientes con retraso mental	Incrementada en > 6 años / normal/disminuida	83	P < 0.02	Burgio, 1975	
	IgG ₁	CyC , grupo control niños sanos	Incrementada	79	P<0.05	Barradas, 2002.	
	IgG ₂		Disminuida en menores de 8 años	79	P<0.01		
	IgG ₃		Incrementada / normal	79	P <0.01		
	IgG ₄		Disminuida en menos de 8 años	79	P<0.01		
	Respuesta a vacunas	Vacuna neumococo polisacárida	CyC , grupo control niños sanos.	Normal, radio pre/post aumentado	17	P<0.001	Costa-Carvalho, 2006.
			CyC , grupo control niños sanos	Normal	15	No referida	Valentini,2015.
CyC , grupo control			Disminuida.	16	P<0.05	Nurmi, 1982	

		adultos retraso mental				
	Vacuna Influenza	CyC , grupo control niños sanos	Disminuida	15	No referida	Valentini, 2015
Timo			Menor tamaño	35		Larocca, 1990
TREC _s	CD4+ TREC _s	CyC , grupo control niños sanos	Disminuidos	47	P 0.003	Bloemers, 2011
	CD8+ TREC _s		Disminuidos	47	P 0.001	Bloemers, 2011

Abreviaturas: Abs, valores absolutos, CD cluster de diferenciación, Ig, inmunoglobulinas, NK, *natural killer*, asesinas naturales, TCR, receptor de células T, TREC_s, círculos de escisión de Linfocitos T Th, Linfocito T cooperador, % valores relativos.

Inmunidad innata en niños con Síndrome de Down.

Se han descrito: quimiotaxis disminuida, niveles de citocinas como IL-4 e IL-10 elevados, concentración mas baja de IL-6 y TNF α , factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interferón- γ (IFN- γ), los cuales están incrementados en comparación con grupos control.

En el sistema del complemento se ha descrito disminución de la lectina de unión de manosa.

Las células NK, (*siglas en inglés* natural killers, CD16+CD56+) se han encontrado disminuidas y también se ha descrito función disminuida de ellas. ^(16, 24)

Inmunidad adaptativa en niños con Síndrome de Down.

En la inmunidad celular, se ha reportado que el 90% de los niños con SD tienen cifras disminuidas de linfocitos T y linfocitos B. ⁽⁵⁾ En el timo se han descrito tamaño menor estructura anormal, reducción de linfocitos T vírgenes y disminución de círculos de escisión del receptor del linfocito T (del inglés TREC_s),⁽²⁵⁻²⁷⁾ y disminución en la proporción de timocitos fenotípicamente maduros, con la expresión de niveles elevados de receptor de linfocitos T $\alpha\beta$ (TCR- $\alpha\beta$).

Se ha descrito otro hallazgo importante que es la linfoproliferación en respuesta a fitohemaglutinina disminuida. ⁽⁵⁾

En la inmunidad humoral hasta el momento hay controversias, se ha reportado hipergammaglobulinemia, concentraciones elevadas de IgG1 e IgG3 concentraciones séricas bajas de IgG2 e IgG4. De las otras inmunoglobulinas se ha

reportado niveles normales de IgM, y de IgA en ocasiones concentraciones bajas y otras elevadas.

Respuesta inmune a vacuna en SD

Una de las estrategias más efectivas de la medicina preventiva para disminuir infecciones graves es la vacunación. Pacientes con alto riesgo para contraer infecciones deben de recibir vacunas para influenza estacional y antineumococo. La respuesta inmune a vacunas nos ayuda a evaluar al sistema inmunológico en pacientes con SD se ha empezado a evaluar la respuesta a vacuna polisacárida de neumococo.⁽⁹⁾ En el estudio de Costa-Carvalho y colaboradores midieron los niveles de anticuerpos IgG contra antígenos polisacáridos de neumococo antes y después de la inmunización en pacientes con SD y encontraron un nivel de anticuerpos menor en comparación con controles.⁽¹⁴⁾ La respuesta de anticuerpos específica no ha sido consistente en todos los estudios realizados, en el estudio de Nurmi y colaboradores, si se encontró disminución de niveles de anticuerpos contra polisacáridos de neumococo, pero la serie de pacientes evaluados eran adultos.⁽²⁸⁾ El grupo de Joshi y cols. también evaluaron a 12 pacientes con SD y describieron valores menores de anticuerpos.^(14, 29)

Otro de los mecanismos de inmunidad adaptativa inducida por la vacunación es la formación de células plasmáticas de larga vida y células B de memoria con cambio de isotipo. Las primeras tienen la función principal de secretar inmunoglobulinas, manteniendo un nivel estable de ellas. Las células B de memoria con cambio de isotipo son capaces de detectar antígenos y reaccionar después de una exposición previa con una proliferación y producción de anticuerpos rápida. Algunos estudios de células B en pacientes con SD han encontrado disminución de linfocitos B de memoria con cambio de isotipo.⁽³⁰⁾ La producción de linfocitos B de memoria con cambio de isotipo es un requisito para la respuesta a la vacunas. Valentini y cols. midieron células B de memoria con cambio de isotipo en pacientes con SD vacunados con Influenza y Neumococo encontrándolas disminuidas.⁽⁹⁾

3.3 Inmunodeficiencias Primarias

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de enfermedades congénitas con defectos en el número y/o función de células del sistema inmune y se pueden afectar uno o más componentes. Existe un amplio espectro de manifestaciones clínicas, predominan las infecciosas, pero también puede haber alérgicas, autoinmunidad y malignidad. Las IDP se clasifican de acuerdo al componente del sistema inmune que se encuentra afectado.

La Unión Internacional de Sociedad de Inmunología (IUIS de sus siglas en inglés), cada dos años realiza una revisión de todos los defectos genéticos identificados como causa de IDP, la última clasificación las divide en 9 grupos. (cuadro B) ⁽³¹⁾

Cuadro B. Clasificación De La Unión Internacional De Sociedades De Inmunología 2015

1. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral.
2. Inmunodeficiencias combinadas con defectos sindrómicos.
3. Deficiencias predominantemente de anticuerpos.
4. Enfermedades con disregulación inmune.
5. Defectos congénitos de los fagocitos en número, función o ambos.
6. Defectos de la inmunidad innata e intrínseca.
7. Enfermedades autoinflamatorias.
8. Defectos del complemento.
9. Fenocopias de IDP

El grupo más frecuente de IDP son los defectos de anticuerpos, representando hasta el 52% de los pacientes. ⁽³²⁾ Este grupo de inmunodeficiencias primarias se divide a su vez en 4 grupos. (Cuadro C).

Cuadro C. Características de las principales Inmunodeficiencias de anticuerpos.

TIPO DE INMUNODEFICIENCIA DE ANTICUERPOS	TIPO DE ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES
1. Deficiencias con reducción en todos los isotipos de inmunoglobulinas séricas con disminución o ausencia de linfocitos B	Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	Infecciones bacterianas graves.
2. Deficiencia con reducción grave en al menos 2 isotipos de inmunoglobulinas séricas con número normal o bajo de linfocitos B	Inmunodeficiencia común variable	Infecciones recurrentes, linfoproliferación, autoinmunidad.
3. Deficiencia con reducción en IgG e IgA séricas y con IgM normal o elevada y número normal de linfocitos B.	Síndrome de Hiper IgM	Infecciones bacterianas graves.
4. Deficiencia de cadenas ligeras, isotipo o deficiencia funcionales con número de linfocitos B normales	a) Deficiencia de subclases de IgG	Reducción en uno o mas subclases de IgG Generalmente asintomáticos o con infecciones respiratorias virales o bacterianas recurrentes
	b) Deficiencia de subclases de IgG con deficiencia de IgA	Reducción de IgA con disminución en uno o mas subclases de IgG Infecciones bacterianas recurrentes
	c) Deficiencia selectiva de IgA	IgA muy baja o ausente aislada. Infecciones bacterianas, autoinmunidad leve
	d) Deficiencia de anticuerpos específicos con Linfocitos B normales	Inmunoglobulinas IgG normales. Reducción en la formación de anticuerpos específicos para antígenos.

		Infecciones respiratorias bacterianas recurrentes
	e) Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia	IgG e IgA disminuidos. Capacidad normal para producir anticuerpos a antígenos de vacuna, niveles de linfocitos normales sin infecciones graves.

Las IDP más frecuentes en la edad pediátrica son: deficiencia selectiva de IgA, deficiencia de subclases de inmunoglobulina G, deficiencia selectiva de anticuerpos IgG y la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia. ⁽³³⁾

En este grupo de inmunodeficiencias hay una falla en la producción y/o función de las inmunoglobulinas. Las manifestaciones clínicas son infecciones respiratorias bacterianas recurrentes como rinosinusitis, otitis media, bronquitis y neumonía. Las infecciones suelen tener un curso más prologado y responden menos a los antibióticos.⁽³⁴⁾ Los microorganismos en estas IDP son sobretodo bacterias piógenas.

El tratamiento de los pacientes con deficiencia de anticuerpos en general, es la terapia de reemplazo con inmunoglobulina humana, ya sea mediante la administración intravenosa (IV) o subcutánea(SC). Este tipo de terapia disminuye la frecuencia de complicaciones infecciosas así como las lesiones pulmonares crónicas⁽³⁵⁾. En el grupo de IDP específica con defecto de anticuerpos contra polisacáridos, se pueden administrar antibióticos profilácticos, pero cuando estos fallan para disminuir los procesos infecciosos respiratorios o cuando las infecciones son graves como neumonía complicada, se deben tratar también con reemplazo de gammaglobulina IV o SC. ^(33, 36, 37)

3.4 Síndrome de Down e Inmunodeficiencias Primarias

En la literatura existen pocos casos reportados de pacientes con SD que cursen además con una IDP, solo son reportes de casos aislados (cuadro D). ⁽³⁸⁻⁴¹⁾

Cuadro D. Pacientes de Síndrome de Down con Inmunodeficiencia Primaria.

Immunodeficiencia Primaria	Número de casos	Defecto en el sistema inmune
Immunodeficiencia combinada grave	1	Linfopenia, hipogammaglobulinemia, linfoproliferación reducida
Deficiencia de lectina de unión a manosa	1	Deficiencia de lectina de unión a manosa
Deficiencia IgG2	2	Deficiencia IgG2
Deficiencia IgA	1	Deficiencia de IgA
Linfopenia Idiopática de CD4 ⁺	1	Disminución de Linfocitos CD4 ⁺ .

En el Servicio de Inmunología Clínica del INP, se diagnosticaron 4 niños con SD más IDP: una paciente con Inmunodeficiencia común variable, una con deficiencia selectiva de IgG₂ y dos pacientes con deficiencia específica de anticuerpos contra antígenos polisacáridos. Estos niños reciben tratamiento con Inmunoglobulina humana a dosis sustitutiva más antibióticos profilácticos, con lo que han tenido una mejoría clínica, con disminución en el número y gravedad de las infecciones (datos por publicar).

3.5 Evaluación de la Respuesta Inmune Humoral.

La evaluación de la respuesta inmune humoral en un individuo incluye el cuantificar inmunoglobulinas (IgG, IgM , IgA), subclases de IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄) e idealmente la cuantificación de IgG a vacunas. Cuando se cuantifican títulos de anticuerpos IgG contra algún componente de la vacuna, se evalúa la función de linfocitos B.⁽⁴²⁾

Las principales vacunas utilizadas y aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) son:

- Vacuna de Haemophilus IB conjugada.
- Vacuna conjugada de meningococo
- Vacuna polisacárida de meningococo
- Vacuna de neumococo conjugada
- Vacuna de neumococo polisacárida
- Rabia
- Tétanos

Esta evaluación es muy importante para realizar el abordaje diagnóstico de cuatro de las inmunodeficiencias primarias humorales más frecuentes (Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, deficiencia de subclases IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, deficiencia selectiva de IgA, deficiencia selectiva de anticuerpos), dado que en estas la cantidad de linfocitos B es normal pero existe una variación en los niveles cuantitativos de inmunoglobulinas o pueden ser normales y lo que puede fallar es la función. ⁽⁴²⁾

El modo de evaluación consiste en medir anticuerpos específicos antes y después de la aplicación de una vacuna, los anticuerpos pueden ser de respuesta a antígenos proteicos o polisacáridos.

Por los antecedentes ya comentados y dado que el síndrome de Down es uno de los síndromes genéticos que se asocian a un mayor número de procesos infecciosos por alteraciones anatómicas y por alteraciones específicas en el sistema inmune, consideramos que es importante evaluar a niños con síndrome de Down con infecciones de repetición en búsqueda de una inmunodeficiencia primaria y compararlo con niños con Síndrome de Down sin infecciones de repetición.

El diagnosticar adecuadamente defectos puntuales en el sistema inmune, es una oportunidad para ofrecer un tratamiento más dirigido en este grupo de pacientes, con lo que mejorará la calidad de vida y puede ayudar a disminuir la morbi mortalidad.

4.0. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han descrito algunas alteraciones del sistema inmunológico en los pacientes con SD, tanto en la inmunidad innata como adaptativa, las deficiencias en la inmunidad, son un factor que incrementa el riesgo de infecciones en este grupo de pacientes. Hasta el momento hay pocos estudios que determinan si el paciente con SD cursa con una inmunodeficiencia primaria asociada y los estudios realizados son con tamaños de muestra muy pequeños y con respuestas variables. Dado que una de las principales complicaciones de los pacientes con SD son las manifestaciones infecciosas a nivel de vía aérea y estas aumentan la morbi mortalidad, serán mucha utilidad evaluar la respuesta inmune humoral mediante la determinación de niveles de inmunoglobulinas, subclases de inmunoglobulinas y la respuesta inmunológica específica de anticuerpos contra antígenos polisacáridos así como linfocitos B de memoria. Dado que el INP es líder en el país en el campo

de estudio de las inmunodeficiencias primarias y en el estudio y manejo de los niños con SD, consideramos iniciar una línea de investigación en la inmunología de estos niños con SD, para poder dar tratamientos personalizados y entender mejor las manifestaciones clínicas, infecciosas por las que cursan estos pacientes.

5.0. JUSTIFICACIÓN

En México hasta el momento no se existe ningún estudio para evaluar la respuesta inmune en niños con SD. Muchas veces se da por hecho que el hacer diagnóstico de SD equivale a infecciones de repetición pero muy probablemente se tienen dos poblaciones con el mismo síndrome, con y sin infecciones de repetición, consideramos que el investigar sobre mecanismos inmunológicos que favorezcan procesos ayudara a saber más sobre el padecimiento y en un futuro establecer mejores opciones de tratamiento sobre el déficit inmune que se puede encontrar, mejorando la calidad de vida de los pacientes y disminuyendo costos por hospitalización y múltiples tratamiento.

El Instituto Nacional de Pediatría tiene una Clínica de Atención para Síndrome de Down, en donde se atienden 700 pacientes, tiene un Servicio de Inmunología Clínica con experiencia en la atención de pacientes con IDP y además cuenta con Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, en donde se puede evaluar la respuesta inmune de los pacientes. Este instituto cuenta con la infraestructura para poder dar un seguimiento y tratamiento adecuado a este grupo de pacientes en caso de así necesitarlo.

6.0. OBJETIVO GENERAL

Describir la respuesta inmune humoral en pacientes con SD.

6.1 Objetivos Específicos

- 1) Describir niveles de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM).
- 2) Describir niveles de subclases de IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄).
- 3) Describir niveles de CD3, CD4, CD8, CD19, CD1656.
- 4) Comparar dichos parámetros en pacientes de SD con y sin infecciones.

7.0 DISEÑO

Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo.

8.0 POBLACIÓN

8.1 Población Objetivo

Pacientes con síndrome de Down.

8.2 Población elegible

Pacientes que acudan a la consulta externa de la Clínica de Atención Integral del Paciente con Síndrome de Down en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del 1 de junio 2017 al 30 octubre del 2018.

8.3 Ubicación del Estudio.

Clínica de Atención Integral del Paciente con Síndrome de Down, Consulta externa del Servicio de Inmunología y en la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría

9.0 CRITERIOS DE SELECCIÓN

9.1 Criterios de Inclusión

- Edad de mayor o igual a 2 a < 18 años .

9.3 Criterios de exclusión

- Diagnóstico de malignidad, tratamiento con quimioterapia, postquimioterapia, haber recibido tratamiento inmunosupresor en los últimos 6 meses.
- Paciente que haya recibido vacuna de 23 serotipos de neumococo, en los últimos 24 meses .
- Paciente con inmunodeficiencia primaria.
- Pacientes quienes hayan recibido inmunoglobulina humana los últimos 6 meses .

- Pacientes que hayan sido sometidos a cirugía cardíaca con utilización de bomba de circulación extracorpórea en los últimos 6 meses.
*Pacientes con alteraciones anatómicas de la vía aérea, alteraciones cardíacas o alteraciones tiroideas, se incluirán y se tomarán en cuenta para el análisis

10.0 MATERIAL Y MÉTODO

Se realizara una revisión retrospectiva de expedientes de pacientes con SD atendidos en INP.

10.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Se realizó la revisión de expedientes para recolectar datos clínicos y de laboratorio y poder recopilar información acerca de la concentración de Inmunoglobulinas, Subclases de Inmunoglobulinas y subpoblaciones de linfocitos. Se llenó la hoja de recolección de datos con los datos obtenidos, con dichos datos se realizó análisis y comparaciones.

11 .0 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- Para las variables cuantitativas utilizaremos estadística descriptiva
 - Distribución normal: media, desviación estándar.
 - Distribución no normal: mediana, cuartiles
- Para describir la distribución de las variables cualitativas se reportarán las frecuencias y porcentajes
- Para comparaciones de promedios de dos grupos:
 - T muestras independientes, con distribución normal
 - Prueba de U Mann Withney , distribución no normal
- Para comparación de proporciones :
 - - χ^2
 - -Prueba exacta de Fisher
- El análisis se realizará utilizando el paquete estadísticos IBM SPSS versión 20.0

12.0 VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable	Definición	Categoría	Unidad de Medición
Género	Cualquiera de las dos formas de individuos que ocurren en la mayoría de las especies y se distinguen como masculino y femenino	Cualitativa dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Parte de la vida que transcurre desde el nacimiento hasta un momento dado	Cuantitativa discreta	Años
IgG	Niveles de inmunoglobulina G en suero	Cuantitativa continua	mg/dL
IgA	Niveles de inmunoglobulina A en suero	Cuantitativa continua	mg/dL
IgM	Niveles de inmunoglobulina M en suero	Cuantitativa continua	mg/dL
IgG₁	Niveles de inmunoglobulina G ₁ en suero	Cuantitativa continua	mg/dL
IgG₂	Niveles de inmunoglobulina G ₂ en suero	Cuantitativa continua	mg/dL
IgG₃	Niveles de inmunoglobulina G ₃ en suero	Cuantitativa continua	mg/dL
IgG₄	Niveles de inmunoglobulina G ₄ en suero	Cuantitativa continua	mg/dL
Linfocitos CD3+	Subtipo de linfocito, que se diferencia en el timo y expresa receptor de antígeno, se caracteriza por la expresión de CD3+	Cuantitativa continua	Células/ml
Linfocitos CD4+	Subtipo de linfocito T, con función de cooperación se caracteriza por la expresión de CD4+	Cuantitativa continua	Células/ml
Linfocitos CD 8+	Subtipo de linfocito T, con función de citotoxicidad se caracteriza por la expresión de CD8+	Cuantitativa continua	Células/ml
Linfocitos CD19+	Subtipo de linfocito, que madura en órganos linfoides, productor de inmunoglobulinas, se caracteriza por la expresión de CD19+	Cuantitativa continua	Células/ml
Linfocito CD27+	Subtipo de linfocito B, generados en centro germinal, capaces de establecer una respuesta rápida secundaria a exposición a un antígeno, se caracteriza por la expresión de CD27+	Cuantitativa continua	Células/ml

Células asesinas natural killer CD16+CD56+	Células con función de citotoxicidad, se caracteriza por la expresión de CD16+56+	Cuantitativa continua	Células/ml
Infecciones respiratorias de repetición	* Ver definición operacional	Cualitativa dicotómica	0. Ausente 1. Presente

13.0 DEFINICIONES OPERACIONALES

1. Infecciones respiratorias de repetición:

Pacientes con síndrome de Down que tengan el antecedente de presentar: 6 o más cuadros de rinofaringitis al año y/o 4 o más otitis media aguda al año y/o 2 o más sinusitis al año y/o 2 o más neumonías al año.

2. Deficiencia selectiva de IgA.

Niveles de IgA menores a 0.07g/l o menos con niveles de IgM o IgG normales

3. Deficiencia de subclases de IgG.

Disminución menor a 2 DE abajo la media para la edad de una o más subclases de IgG con niveles de IgG total normales.

4. Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia.

Niveles de IgG menor a 2DE por debajo de la media para la edad con o sin disminución de IgA y / o IgM en niños mayores de 6 meses de edad.

5. Inmunodeficiencia humoral

Si presenta cualquiera de las siguientes se catalogará como inmunodeficiencia humoral:

- Deficiencia selectiva de IgA: niveles de 0.07g/l o menos con niveles de IgM o IgG normales
- Subclases de IgG Disminución menor a 2 DE abajo la media para la edad de una o más subclases de IgG con niveles de IgG total normales
- Respuesta deficiente a polisacáridos .

- Agammaglobulinemia. Niveles de IgG menor a 200mg/dL en menores de 12 meses o menores a 500mg/dL en mayores de 12 meses y niveles de linfocitos B menores al 2%
- Inmunodeficiencia Común variable. Deficiencia de IgG mas deficiencia de IgA y/o IgM.

14.0 CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título Segundo, Capítulo III De la investigación en menores de edad o incapaces, Artículos 34-39.

Este estudio se llevará a cabo de acuerdo con la última versión de la declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial adosados en 1964 y actualizados en 2008. Sigue los lineamientos de la Secretaria de Salud establecidos en el Diario Oficial de la Federación (DOF) (Secretaria de Salud 7 de Febrero de 1984).

El estudio que se presenta se considera sin riesgo.

Los investigadores de este estudio, no tienen conflicto de interés que manifestar. El protocolo de investigación se someterá al Comité de Investigación y de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Pediatría para su aprobación.

15.0 FACTIBILIDAD

Este proyecto se considera factible dado habrá una colaboración entre la Clínica de Atención Integral de Síndrome de Down, el Servicio de Inmunología y la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias.

16.0 PRESUPUESTO

Rubro	Aportación INP	TOTAL
Salario de los investigadores \$266,800.00	(suma de salarios de los participantes multiplicados por el % de tiempo dedicado al proyecto)	\$266,800.00
Gastos generales de mantenimiento y administración	(se calcula por área) \$62,100.00	\$62,100.00
Consulta	\$900.00	
Pago de traducciones, correcciones de estilo o derecho de publicación	\$20,000.00	\$10,000.00

Costos basados en la clasificación K, del Tabulador de Cuotas 2017, del Instituto Nacional de Pediatría.

17.0 LIMITACIONES

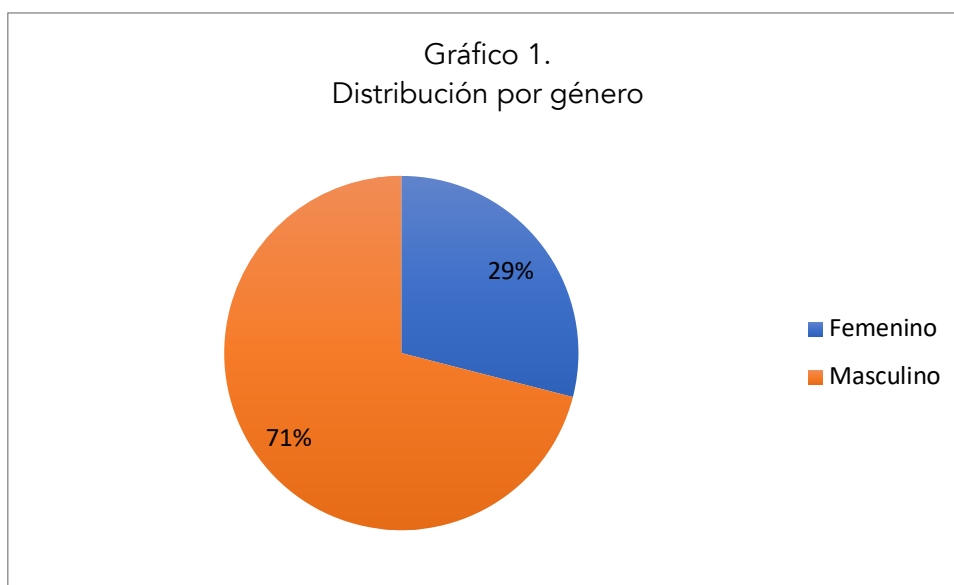
Dentro de las limitaciones del estudio es que se revisaran expedientes de pacientes que acude a un tercer nivel de atención y pudieran no ser representativos de la población en general. Otra limitación es que la información no este completa en los expedientes .

18. RESULTADOS

Realizamos en primer lugar para describir las variables una análisis univariado.

Durante el estudio nosotros describimos a 14 pacientes con Síndrome de Down, la distribución por género fue, femenino 29% (n= 4) y 71% (n=10) masculino, (gráfico 1), de los cuales la mediana de edad fue de 5 años , con un mínimo de 2 y máximo de 17 años. Entre los niños con SD, el 78.6% presentó cardiopatía, de los cuales el 35.7% había sido ya corregida para el momento de la realización de los estudios inmunológicos, el 42.9% tenía hipertensión pulmonar y el 28.6% cursaba con hipotiroidismo.

Otro factor evaluado fue el estado nutricional, lo cual se determinó mediante el IMC, encontrando un IMC normal en 64.3%, bajo en 14.3%, sobrepeso en 7.1% y obesidad en el 14.3 %.



Características demográficas de nuestra población descrita encontramos las siguientes características clínicas y demográficas. (cuadro 1)

Cuadro 1 . Características demográficas de los pacientes con SD evaluados		
Características demográficas	Media +/- DE	Mediana (rango)
Edad en años	6,14 +/- 3.9	5 (2-17)
Género		
Hombres (%)		10 (71)
Mujeres (%)		4 (29)
IMC (%)	16.72 +/- 2.82	16.35 (11.2-22.4)
Estado nutricional por IMC		
Normal (%)		9(64.3)
Bajo(%)		2(14.3)
Sobrepeso (%)		1(7.1)
Obesidad (%)		2(14.3)
Otras patologías		
Hipotiroidismo		4(28.6)
Cardiopatía		11(78.6)
Corrección quirúrgica		5(35.7)
Hipertensión Arterial Pulmonar		6(42.9)

Una de las variables importantes de este estudio fue la descripción del número de infecciones de vías aéreas, en cuanto al número y el tipo. El tipo de infección más frecuente fue la faringoamigdalitis. El criterio de infecciones recurrentes durante el último año se cumplió en el 50% de la población estudiada. La distribución del tipo de infecciones de vías aéreas durante el ultimo año se describe en el cuadro 2 y en las gráficas 2, 3 y 4.

Cuadro 2 . Distribución del tipo de infecciones de vías aéreas durante el año	
Número de infecciones de vías aéreas superiores por año	59
Tasa de infecciones de vías superiores por año por paciente	4.2
Tipo de infección	
Otitis	11
Neumonía	11
Faringoamigdalitis	37
Infecciones recurrentes	
Pacientes con Infecciones recurrentes	7 (50%)
Pacientes con Otitis recurrente	2(14.3%)
Pacientes con Neumonía recurrente	3(21.4%)
Pacientes con Faringoamigdalitis recurrente	4(28.6%)

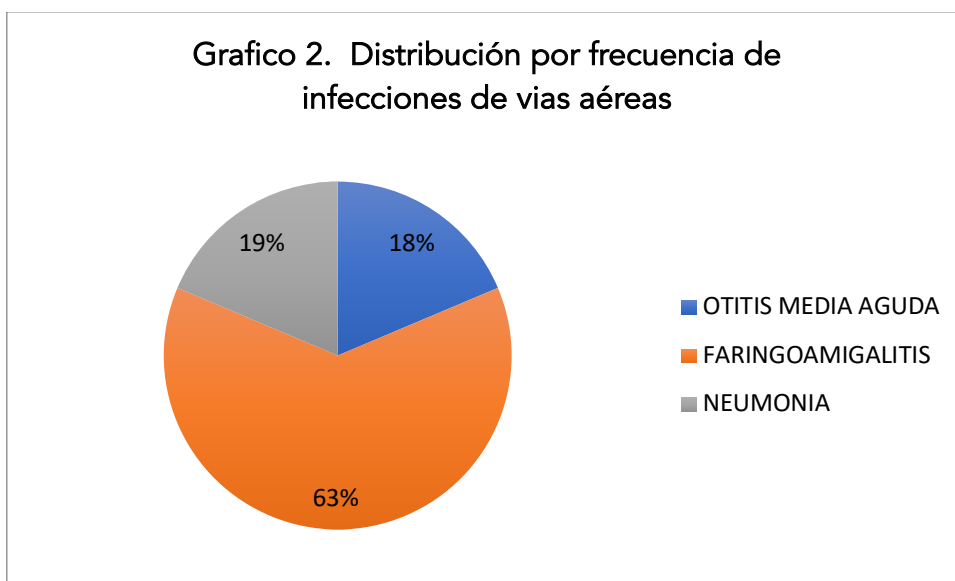
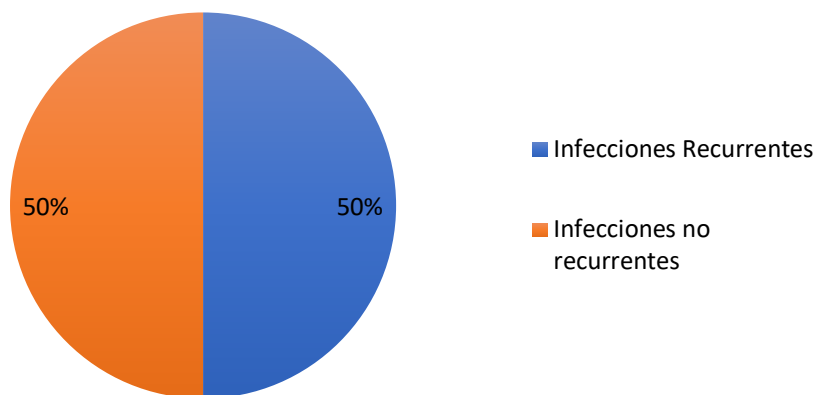
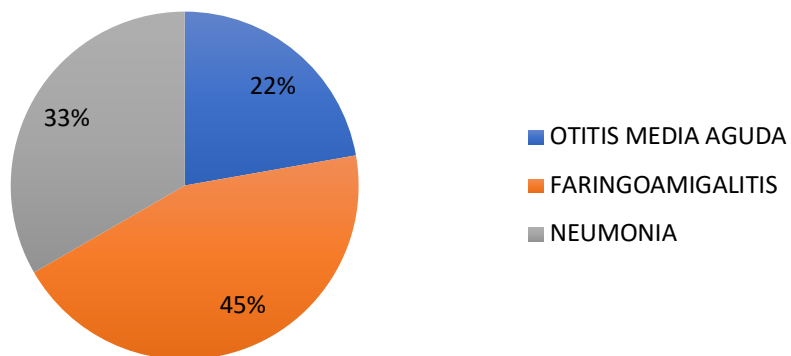


Gráfico 3. Pacientes con infecciones recurrentes



Gráfica 4. Distribución de recurrencia por tipo de infección



Uno de los objetivos del estudio fue la evaluación de la respuesta inmune humoral por lo que se realizaron niveles de inmunoglobulinas, con los siguientes resultados, cuadro 3.

Cuadro 3. Resultados de niveles de inmunoglobulinas séricas			
Tipo de inmunoglobulina sérica	n(%)	Promedio +/-DE (mg/dL)	Mediana (rango)
IgG	14(100)	1173 +/- 331	1140 (719-1870)
IgA	14(100)	125 +/- 88	121 (31.8-274)
IgM	14(100)	66 +/- 34	63.6 (26-158)

Además se realizaron niveles de subclases de inmunoglobulina G a 12 pacientes, todas menos la IgG4 mostraron una distribución normal, se obtuvieron los siguientes resultados, cuadro 4.

Cuadro 4. Resultados de niveles de subclases de inmunoglobulina IgG			
Tipo de subclases de inmunoglobulina G sérica	n(%)	Promedio +/-DE (mg/dL)	Mediana (rango)
IgG ₁	12(85.7)	995 +/- 251	1000 (647-1330)
IgG ₂	12(85.7)	212 +/- 142	181(33-590)
IgG ₃	12(85.7)	49 +/- 31	53 (12.7-109)
IgG ₄	12(85.7)	15.4 +/- 27.2	6.8 (.41-101)

Otro de los parámetros a evaluar fue el sistema inmune celular , se realizaron subpoblaciones de linfocitos a 50% de los pacientes , estos datos tuvieron una distribución normal, obteniendo los siguientes valores, cuadro 5.

Cuadro 5. Resultados de niveles de subpoblaciones de linfocitos

Tipo de Célula	n(%)	Promedio +/-DE (células/ μ L)	Mediana (rango)
Linfocitos CD3+	7(50)	1054 +/- 642	855 (348-2273)
Linfocitos CD4+	7(50)	561 +/- 389	387 (188-1364)
Linfocitos CD8+	7(50)	498 +/- 274	474 (160-909)
Linfocitos CD19+	7(50)	202 +/- 139	165 (96-496)
Células CD16+56+	7(50)	315 +/- 143	386 (86-451)

Los niveles de inmunoglobulinas , subclases de IgG así como el número de linfocito se compararon de acuerdo a los niveles normales para la edad, encontrando niveles normales, disminuidos y elevados para cada parámetro, la descripción se muestra en el cuadro 6 y 7.

Cuadro 6. Distribución de niveles de inmunoglobulinas y subclases de IgG de acuerdo a la edad .

Tipo de Inmunoglobulina	Normal. N(%)	Disminuida. N(%)	Elevada. N(%)
IgG	10(71.4)	0	4 (28.6)
IgA	10(71.4)	0	4 (28.6)
IgM	11 (78.6)	3(21.4)	0
IgG1	4(33.3)	0	8(66.6)
IgG2	10(83)	1(8.3)	1(8.3)
IgG3	9(75)	2 (16.6)	1(8.3)
IgG4	12(100)	0	0

Se encontró la siguiente distribución de niveles de subpoblaciones de linfocitos de acuerdo a los niveles para la edad .

Cuadro 7. Distribución de niveles de linfocitos de acuerdo a la edad .		
Subpoblaciones de linfocitos	Normal N(%)	Disminuida N(%)
Linfocitos CD3+	3(37.5)	5(62.5)
Linfocitos CD4+	3(37.5)	5(62.5)
Linfocitos CD8+	5(62.5)	3(37.5)
Linfocitos CD19+	1 (14.3)	6 (85.7)
CD1656+	7(100)	0

Realizamos una estratificación del grupo y comparamos sus características de acuerdo a la presencia de infecciones recurrentes, los resultados se muestran en el cuadro 8.

Cuadro 8. Descripción de las características clínicas e inmunológicas de acuerdo a la presencia de infecciones recurrentes o no		
Parámetro	Sin Infecciones recurrentes	Con infecciones recurrentes
Muestras (n)	7	7
Género (F/M)	2/5	2/5
Edad, años (mediana[rango])	6.00 (4 -17)	4.86 (3.02)
Cardiopatía	6/7 (85.7%)	5/7(71.4%)
Corrección de cardiopatía	4/7 (57.1%)	1/7 (14.3%)
Hipotiroidismo	0	4/4(100%)
HAP	2/7(28.6%)	4/7 (57.1%)
IMC normal	6/7 (85.7)	3/7 (42.9%)
IMC bajo	0	2/7 (28.6%)
IMC sobrepeso	1/7 (14.3%)	0/7 (0%)
IMC obesidad	0	2/7 28.6%)

Parámetros Inmunológicos		
Disminución de niveles para la edad		
IgG	0/7	0/7
IgA	0/7	0/7
IgM	1/7(14.3%)	2/7(28.6%)
IgG1	0/6	0/6
IgG2	0/6	1/6(16.6%)
IgG3	0/6	2/6(33.3%)
IgG4	0/6	0/6
Linfocitos CD3	3/3 (100%)	2/5 (40%)
Linfocitos CD4	3/3(100%)	2/5(40%)
Linfocitos CD8	1/3 (33%)	2/5 (40%)
Linfocitos CD19	3/3 (100%)	3 / 4 (75%)
Células CD 1656	0/2	0/5
Elevación de niveles para la edad		
IgG	3/7 (42.9%)	1/7 (14.3%)
IgA	2/7(28.6%)	2/7 (28.6%)
IgM	0	0
IgG1	4/6 (66%)	4/6 (66.6%)
IgG2	1/6 (16.6%)	0
IgG3	1/6 (16.6%)	0
IgG4	0	0

Se realizó un análisis bivariado, en búsqueda de asociación entre variables categóricas, con los siguientes resultados, (cuadro 9,10,11)

Cuadro 9. Asociación de Infecciones recurrentes con niveles disminuidos de Inmunoglobulinas		
Deficiencia de inmunoglobulinas	Prueba de U de Mann-Whitney	Significancia
IgG	24.50	1.000
IgA	24.50	1.000
IgM	21.00	0.530

IgG1	18.00	1.000
IgG2	15.00	0.317
IgG3	12.00	0.138
IgG4	18.00	1.000

Cuadro 10. Asociación de Infecciones recurrentes con niveles elevados de Inmunoglobulinas		
Niveles elevados de inmunoglobulinas	Prueba de U de Mann-Whitney	Significancia
IgG	17.50	0.254
IgA	24.5	1.000
IgM	24.5	1.000
IgG1	18.00	1.000
IgG2	15.00	0.317
IgG3	15.00	0.317
IgG4	18.00	1.000

Cuadro 11. Asociación de Infecciones recurrentes con niveles bajos de linfocitos		
Niveles bajos de linfocitos	Prueba de U de Mann-Whitney	Significancia
Linfocitos CD3+	3.00	0.112
Linfocitos CD4+	3.00	0.112
Linfocitos CD8+	7.00	0.860
Linfocitos CD19+	4.50	0.386
Células CD1656+	6.00	1.000

Se realizaron medidas de asociación entre variables categóricas para valorar si existiera asociación de la presencia de infecciones recurrentes con los diferentes parámetros clínicos , con los siguientes resultados, (cuadro 12)

Cuadro 12. Asociación de Infecciones recurrentes con características clínicas		
Parámetros clínicos	Prueba de U de Mann-Whitney	Significancia
IMC normal	14.000	0.107
IMC bajo	17.500	0.141
IMC sobrepeso	21.000	0.317
IMC obesidad	17.500	0.141
HAP	17.500	0.141
Hipotiroidismo	10.500	0.025
Cardiopatía	21.000	0.530

19. DISCUSIÓN.

Nosotros describimos a un grupo de niños con SD, evaluando características clínicas (Cuadro 1y 2) y de laboratorio (Cuadro 3 - 7).

Dentro de los hallazgos clínicos, hubo un predominio de pacientes del género masculino (71%). Dentro del estado nutricional utilizamos el índice de masa corporal , encontrando un predominio de IMC normal y por igual frecuencia la IMC bajo así como IMC considerado como obesidad. Como hemos mencionado durante los antecedentes los pacientes con SD pueden cursar con patología asociadas, la patología más frecuente en nuestra población fueron las cardiopatías (78.6%), de las cuales un 35% se había realizado ya corrección quirúrgica para el momento del estudio. En segundo lugar presentaron Hipertensión arterial (42.9%) y finalmente Hipotiroidismo con un 28.6% de frecuencia.

Dado que los pacientes con SD presentan infecciones recurrentes (cuadro 2), evaluamos el número de infecciones durante el último año, siendo la más frecuente los cuadros de faringo amigdalitis , seguido por igual de cuadros de otitis y neumonía. Además evaluamos que porcentaje de pacientes con Infecciones recurrentes encontrando que de nuestros 14 pacientes el 50% cumplía con este criterio, la infección más frecuente fue también la faringo amigdalitis.

Dentro de los objetivos del estudio fue describir diversos parámetros del sistema inmune humoral, para lo cual se tomaron en cuenta para esta etapa del estudio niveles de inmunoglobulinas, subclases de IgG y subpoblaciones de linfocitos, de las cuales se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión. Posteriormente comparamos estos valores con valores previamente descritos para niños de acuerdo a la edad correspondiente, encontrando interesantes hallazgos. A nivel de IgA e IgG encontramos que el 28.6% presentaron niveles elevados para la edad. Hubo 3 pacientes que tuvieron niveles de IgM baja para la edad. Llama la atención que el 66% de los pacientes presentó IgG1 elevada para la edad. De IgG2 e IgG3 el 8.3 % de los pacientes presentó niveles elevados y 8.3 % presentó IgG2 disminuida así como el 16.6% de los pacientes presentó determinación disminuida de IgG3.

Es importante mencionar que los pacientes que se encontraron con disminución de IgG2 e IgG3, fueron tres pacientes diferentes, los cuales también pertenecen al grupo de pacientes con infecciones recurrentes, con lo que podrían ya ser catalogados como Deficiencia selectiva de anticuerpos. Se ha descrito en la literatura que la deficiencia de subclases de IgG más común es la deficiencia de IgG2, pero en nuestra población encontramos más frecuente la deficiencia de IgG3 . Estos pacientes serán referidos para valoración clínica y ampliar los estudios inmunológicos.

En cuanto a la respuesta inmune de tipo celular, pudimos evaluar solamente al 57% de los pacientes, como hallazgos importantes podemos concluir que el 62.5% de la población tuvieron niveles disminuidos de Linfocitos CD3 y Linfocitos CD4, lo cual concuerda con lo descrito por Hingh et al. Así como de manera contraria el 62.5% de los pacientes tuvieron niveles normales de Linfocitos CD8. Un hallazgo importante fue que el 85.7% de los pacientes tuvieron Linfocitos CD19 disminuidos, esto también concuerda con los hallazgos ya descrito por Hingh en el 2005. Todos los pacientes analizados tuvieron niveles de células CD1656 normales, de manera contraria a lo previamente descrito en la literatura.

Dentro del análisis, se realizó un análisis estratificado, dividiendo el grupo, de acuerdo a si presentaban infecciones recurrentes o no, con lo que pudimos describir que , la relación en cuanto al genero es igual en ambos grupos 71% masculino. La edad mediana de la edad fue menor en el grupo de infecciones recurrentes (IRr) de 4.86 años vs 6 años . El porcentaje de cardiopatías fue mayor en el grupo sin IRr 85.7% vs 71.4%, pero con mayor corrección quirúrgica en este grupo respectivamente. Otro hallazgo interesante fue que el 100% de los pacientes con hipotiroidismo se encontraba en el grupo de IRr, así como el 57.1 % de los pacientes con HAP se encontraba en el grupo de IRr vs 28.6%. Otro punto interesante a discutir fue en base al estado nutricional, los extremos de la distribución, tanto como un IMC bajo como el de obesidad se encontraron en el grupo de IRr.

Dentro del mismo análisis estratificado encontramos hallazgos interesantes, como el hecho de que los niveles disminuidos de IgM para la edad se encontraron 28.6% en el grupo de IRr , y 14.3% en el grupo sin IRr. Además los niveles bajos de IgG2 e IgG3 se encontraron también en el grupo de IRr, lo cual podría explicar la infecciones recurrentes en esta población. A nivel celular, pudimos observar en tanto en el grupo de Infecciones recurrentes como en sin infecciones recurrentes existe alteración , en el 100% de los pacientes sin IRr de encontraron niveles bajos de linfocitos CD3 y linfocitos CD4, así como de linfocitos CD19 vs 40%, 40% y 75% respectivamente en el grupo de IRr.

Finalmente dentro del análisis bivariado, en búsqueda de alguna asociación significativa que contribuyera a las infecciones recurrentes solamente encontramos que a nivel de los parámetros inmunológicos, la deficiencia de IgG3, con una p de 0.138 , pudiera ser la mas significativa para esta asociación. También a nivel celular encontramos que los niveles bajos de linfocitos CD3 y linfocitos CD4 con una p de 0.112 pudieran ser los más significativos para esta asociación.

En cuanto a los parámetros clínicos, encontramos que el hipotiroidismo con una p de 0.025 es la ms significativa para la asociación con infecciones recurrentes.

20. CONCLUSIONES.

Con este estudio pudimos tener un panorama general y descriptivo de las características clínicas e inmunológicas de los pacientes con SD atendidos en nuestro centro. Dentro de las características clínicas valoradas, la única que fue estadísticamente significativa fue la presencia de Hipotiroidismo por lo que es

importante en todo paciente con infecciones recurrentes y SD evaluar la función tiroidea, en caso de encontrar alteración si es candidato a tratamiento tiroideo sustitutivo, se podría hacer una revaloración del sistema inmunológico posteriormente de la corrección de la deficiencia tiroidea y valorar si se modifican los parámetros inmunológicos.

Describimos que si existen alteraciones tanto a nivel celular como humoral, las más frecuente fueron la disminución de linfocitos CD3, CD4, CD19, así como niveles disminuidos de IgM, IgG2 e IgG3, en estos momentos, la información recopilada fue de pocos pacientes, por lo que es necesario tener mas sujetos para lograr establecer una relación entre la clínica y los laboratorios. Aunque tuvimos pocos casos estudiados pudimos concluir que 3 pacientes (21%), cumplen con el criterio de Deficiencia selectiva de IgG y clínicamente pertenecen al grupo de Infecciones recurrentes. Los cuales fueron referidos a valoración clínica y deben continuar con un estudio más amplio de sistema inmunológico.

En un futuro realizaremos estudios de subpoblaciones de linfocitos B , así como estudios de linfoproliferación para valorar la funcionalidad de los linfocitos T, además de valorar la respuesta de anticuerpos contra antígenos polisacáridos. con lo que tendremos más herramientas para evaluar si cursan con una inmunodeficiencia primaria asociada y que pudieran recibir tratamiento inmunológico profiláctico o incluso terapéutico.

Esperamos que a futuro se pudiera establecer una guía o recomendaciones de los estudios inmunológicos que todo paciente con SD debería de tener con el fin de diagnosticar de manera oportuna una inmunodeficiencia asociado y prevenir así complicaciones de tipo infeccioso.

21.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Martinez E, Castaneda D, Jaramillo S, Iregui A, Quinonez T, Rodriguez JA, et al. Altered immune parameters correlate with infection-related hospitalizations in children with Down syndrome. *Hum Immunol*. 2016;77(7):594-9.
2. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007;13(3):221-7.
3. Davidson MA. Primary care for children and adolescents with Down syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55(5):1099-111, xi.
4. Stiehm ER, Sullivan Kathleen E. Stiehm's Immune Deficiencies. Second edition ed. United States of America 2014. 1157 p.
5. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2011;164(1):9-16.
6. Bloemers BL, van Bleek GM, Kimpfen JL, Bont L. Distinct abnormalities in the innate immune system of children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2010;156(5):804-9, 9 e1-9 e5.
7. Alsum Z, Hawwari A, Alsmadi O, Al-Hissi S, Borrero E, Abu-Staiteh A, et al. Clinical, immunological and molecular characterization of DOCK8 and DOCK8-like deficient patients: single center experience of twenty-five patients. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):55-67.
8. Joffre C, Lesage F, Bustarret O, Hubert P, Oualha M. Children with Down syndrome: Clinical course and mortality-associated factors in a French medical paediatric intensive care unit. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(6):595-9.
9. Valentini D, Marcellini V, Bianchi S, Villani A, Facchini M, Donatelli I, et al. Generation of switched memory B cells in response to vaccination in Down syndrome children and their siblings. *Vaccine*. 2015;33(48):6689-96.
10. Broers CJ, Gemke RJ, Weijerman ME, Kuik DJ, van Hoogstraten IM, van Furth AM. Frequency of lower respiratory tract infections in relation to adaptive immunity in children with Down syndrome compared to their healthy siblings. *Acta Paediatr*. 2012;101(8):862-7.
11. Pellegrini FP, Marinoni M, Frangione V, Tedeschi A, Gandini V, Ciglia F, et al. Down syndrome, autoimmunity and T regulatory cells. *Clin Exp Immunol*. 2012;169(3):238-43.
12. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Child*. 2004;89(11):1014-7.

13. Gomez-Gonzalez LB, Yamazaki-Nakashimada MA. [Is the Down syndrome a primary immunodeficiency?]. *Rev Alerg Mex.* 2012;59(2):93-6.
14. Costa-Carvalho BT, Martinez RM, Dias AT, Kubo CA, Barros-Nunes P, Leiva L, et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in Down syndrome patients. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(12):1587-92.
15. Pandit C, Fitzgerald DA. Respiratory problems in children with Down syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(3):E147-52.
16. Kusters MA, Verstegen RH, Gemen EF, de Vries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exp Immunol.* 2009;156(2):189-93.
17. de Hingh YC, van der Vossen PW, Gemen EF, Mulder AB, Hop WC, Brus F, et al. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with down syndrome. *J Pediatr.* 2005;147(6):744-7.
18. Cossarizza A, Ortolani C, Forti E, Montagnani G, Paganelli R, Zannotti M, et al. Age-related expansion of functionally inefficient cells with markers of natural killer activity in Down's syndrome. *Blood.* 1991;77(6):1263-70.
19. Franciotta D, Verri A, Zardini E, Andreoni L, De Amici M, Moratti R, et al. Interferon-gamma- and interleukin-4-producing T cells in Down's syndrome. *Neurosci Lett.* 2006;395(1):67-70.
20. Karttunen R, Nurmi T, Ilonen J, Surcel HM. Cell-mediated immunodeficiency in Down's syndrome: normal IL-2 production but inverted ratio of T cell subsets. *Clin Exp Immunol.* 1984;55(2):257-63.
21. Lockitch G, Singh VK, Puterman ML, Godolphin WJ, Sheps S, Tingle AJ, et al. Age-related changes in humoral and cell-mediated immunity in Down syndrome children living at home. *Pediatr Res.* 1987;22(5):536-40.
22. Murphy M, Epstein LB. Down syndrome (DS) peripheral blood contains phenotypically mature CD3+TCR alpha, beta+ cells but abnormal proportions of TCR alpha, beta+, TCR gamma, delta+, and CD4+ CD45RA+ cells: evidence for an inefficient release of mature T cells by the DS thymus. *Clin Immunol Immunopathol.* 1992;62(2):245-51.
23. Burgio GR, Ugazio AG, Nespoli L, Marcioni AF, Bottelli AM, Pasquali F. Derangements of immunoglobulin levels, phytohemagglutinin responsiveness and T and B cell markers in Down's syndrome at different ages. *Eur J Immunol.* 1975;5(9):600-3.
24. Cetiner S, Demirhan O, Inal TC, Tastemir D, Sertdemir Y. Analysis of peripheral blood T-cell subsets, natural killer cells and serum levels of cytokines in children with Down syndrome. *Int J Immunogenet.* 2010;37(4):233-7.

25. Lorenzo LP, Shatynski KE, Clark S, Yarowsky PJ, Williams MS. Defective thymic progenitor development and mature T-cell responses in a mouse model for Down syndrome. *Immunology*. 2013;139(4):447-58.
26. Bloemers BL, Bont L, de Weger RA, Otto SA, Borghans JA, Tesselaar K. Decreased thymic output accounts for decreased naive T cell numbers in children with Down syndrome. *J Immunol*. 2011;186(7):4500-7.
27. Larocca LM, Lauriola L, Ranelletti FO, Piantelli M, Maggiano N, Ricci R, et al. Morphological and immunohistochemical study of Down syndrome thymus. *Am J Med Genet Suppl*. 1990;7:225-30.
28. Nurmi T, Leinonen M, Haiva VM, Tiilikainen A, Kouvalainen K. Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with trisomy-21 (Down's syndrome). *Clin Exp Immunol*. 1982;48(2):485-90.
29. Joshi AY, Abraham RS, Snyder MR, Boyce TG. Immune evaluation and vaccine responses in Down syndrome: evidence of immunodeficiency? *Vaccine*. 2011;29(31):5040-6.
30. Carsetti R, Valentini D, Marcellini V, Scarsella M, Marasco E, Giustini F, et al. Reduced numbers of switched memory B cells with high terminal differentiation potential in Down syndrome. *Eur J Immunol*. 2015;45(3):903-14.
31. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015;35(8):696-726.
32. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol*. 2007;27(1):101-8.
33. Stiehm ER. The four most common pediatric immunodeficiencies. *J Immunotoxicol*. 2008;5(2):227-34.
34. Wall LA, Dimitriadis VR, Sorensen RU. Specific Antibody Deficiencies. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(4):659-70.
35. Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(7):519-33.
36. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3S):S1-S46.
37. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol*. 2010;137(1):21-30.
38. Yildirim MS, Artac H, Reisli I. Down syndrome associated with severe combined immunodeficiency: a case report. *Genet Couns*. 2009;20(3):269-73.

39. Wolf HM, Stollberger C, Finsterer J. Down-Syndrome associated with MBL-deficiency, IgG-deficiency, vasculitis and mutated prothrombin. *Rev Med Chil.* 2009;137(1):94-7.
40. Loh RK, Harth SC, Thong YH, Ferrante A. Immunoglobulin G subclass deficiency and predisposition to infection in Down's syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9(8):547-51.
41. Tanaka S, Teraguchi M, Hasui M, Taniuchi S, Ikemoto Y, Kobayashi Y. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia in a boy with Down syndrome. Report of a patient and a review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2004;163(2):122-3.
42. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3 Suppl):S1-24.
43. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/p/pneumovax_23/pneumovax_pi.pdf. PNEUMOVAX 23 (pneumococcal vaccine polyvalent) sterile, liquid vaccine for intramuscular or subcutaneous injection - prescribing information. 2013.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Anexo 1.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA DE LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN.

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

ID

Estudio: _____

Nombre del
paciente: _____

Numero de expediente:

Teléfono:

Fecha de nacimiento:

Género:

Edad actual:

Fecha de recolección

¿Como se realizó el diagnóstico de síndrome de Down?

INFECCIONES

6 o más cuadros de rinofaringitis al año y/o 4 o más otitis media aguda al año y/o 2 o más sinusitis al año y/o 2 o más neumonías al año.

¿Ha cursado con rinofaringitis? _____

¿Cuántos eventos por año? _____

¿Ha cursado con neumonía? _____

¿Cuántos eventos al año? _____

¿Ha cursado con otitis media?

¿Cuántos eventos al
año? _____

¿Ha cursado con sinusitis? _____

¿Cuántos eventos ?

¿Ha requerido de hospitalización por proceso infeccioso el último año? _____

¿En cuantas ocasiones ?

ENFERMEDADES CARDIACAS

¿Cursa con alguna cardiopatía ?

Si es positivo, ¿qué tipo de cardiopatía ?

¿Que tratamiento tiene para la cardiopatía?

¿Se realizó corrección quirúrgica?

¿A que edad?

¿Le han hecho timectomía?

ENFERMEDAD TIROIDEA

¿Cursa o cursó con alguna enfermedad a nivel de tiroides ?

Si es positivo, ¿qué tipo ?

¿Que tratamiento tiene para la enfermedad tiroidea?

OTROS

¿Cursa o ha cursado con alguna otra enfermedad asociada? _____

Si es positivo, ¿qué tipo ? _____

¿Que tratamiento tiene para dicha enfermedad? _____

ESQUEMA DE VACUNACIÓN

VACUNA CONJUGADA NEUMOCOCO		VACUNA POLISACÁRIDA NEUMOCOCO	
SI	NO	SI	NO
DOSIS	FECHA	DOSIS	FECHA
Primera		Primera	

Segunda			
Tercera		Segunda	
Cuarta			

RECOLECCION DE NIVELES DE ANTICUERPOS

Toma	Fecha	1	3	4	5	6 A	6 B	8	9 V	11A	14	18C	19F	19 A	23
1 ^a															
2 ^a															

Deficiencia de anticuerpos contra antígenos polisacáridos (SI) (NO)

DEFICIENCIA LEVE	DEFICIENCIA MODERADA	DEFICIENCIA GRAVE

EVOLUCIÓN POST VACUNA.

DISMINUCIÓN DE INFECCIONES

SI () o NO ()

NIVELES DE ANTICUERPOS

FECHA	IgG (mg/dL)	IgM (mg/dL)	IgA (mg/dL)	IgG ₁ (mg/dL)	IgG ₂ (mg/dL)	IgG ₃ (mg/dL)	IgG ₄ (mg/dL)

NÚMERO DE LINFOCITOS

FECHA	
Linfocitos T CD3+	
Linfocitos T CD3+%	
Linfocitos T CD4+	
Linfocitos T CD4+%	

Linfocitos T CD8+	
Linfocitos T CD8+%	
Linfocitos B CD19+	
Linfocitos B CD19%	
Linfocitos CD16+56	
Linfocitos CD16+56%	
Linfocitos B de memoria totales	
Linfocitos B de memoria %	

Deficiencia humoral (SI) (NO)

¿Cuál IDP? _____

COMENTARIOS:

ANEXO 2
TABLA DE VALORES INMUNOLÓGICOS DE REFERENCIA

TABLA A. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE INMUNOGLOBULINAS EN
POBLACIÓN PEDIÁTRICA

CONCENTRACIONES SÉRICAS DE INMUNOGLOBULINAS*

Edad	IgG (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgE (UI/ml)
Sangre de cordón umbilical (a término)	1.121 (636-1.606)	13 (6,3-25)	2,3 (1,4-3,6)	0,22 (0,04-1,28)
1 mes	503 (251-906)	45 (20-87)	13 (1,3-53)	
6 semanas				0,69 (0,08-6,12)
2 meses	365 (206-601)	46 (17-105)	15 (2,8-47)	
3 meses	334 (176-581)	49 (24-89)	17 (4,6-46)	0,82 (0,18-3,76)
4 meses	343 (196-558)	55 (27-101)	23 (4,4-73)	
5 meses	403 (172-814)	62 (33-108)	31 (8,1-84)	
6 meses	407 (215-704)	62 (35-102)	25 (8,1-68)	2,68 (0,44-16,3)
7-9 meses	475 (217-904)	80 (34-126)	36 (11-90)	2,36 (0,76-7,31)
10-12 meses	594 (294-1.069)	82 (41-149)	40 (16-84)	
1 año	679 (345-1.213)	93 (43-173)	44 (14-106)	3,49 (0,80-15,2)
2 años	685 (424-1.051)	95 (48-168)	47 (14-123)	3,03 (0,31-29,5)
3 años	728 (441-1.135)	104 (47-200)	66 (22-159)	1,80 (0,19-16,9)
4-5 años	780 (463-1.236)	99 (43-196)	68 (25-154)	8,58 (1,07-68,9) [†]
6-8 años	915 (633-1.280)	107 (48-207)	90 (33-202)	12,89 (1,03-161,3) [‡]
9-10 años	1.007 (608-1.572)	121 (52-242)	113 (45-236)	23,6 (0,98-570,6) [§]
14 años				20,07 (2,06-195,2)
Adultos	994 (639-1.349)	156 (56-352)	171 (70-312)	13,2 (1,53-114)

TABLA B. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE SUBCLASES DE INMUNOGLOBULINAS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

CONCENTRACIONES SÉRICAS DE SUBCLASES DE IGG*

Edad (años)	IgG1 (mg/dl)	IgG2 (mg/dl)	IgG3 (mg/dl)	IgG4 (mg/dl)
0,5-1	290 (140-620)	58 (41-130)	41 (11-85)	0,2 (0-0,8)
1-1,5	350 (170-650)	62 (40-140)	42 (12-87)	3 (0-26)
1,5-2	400 (220-720)	80 (50-180)	44 (14-91)	7 (0-41)
2-3	450 (240-780)	95 (55-200)	46 (15-93)	14 (0-69)
3-4	480 (270-810)	115 (65-220)	48 (16-96)	20 (1-94)
4-6	500 (300-840)	130 (70-250)	50 (17-97)	26 (2-116)
6-9	570 (350-910)	170 (85-330)	54 (20-100)	37 (3-158)
9-12	600 (370-930)	210 (10-400)	58 (22-109)	47 (4-190)
12-18	580 (370-910)	260 (110-480)	63 (24-116)	49 (5-196)
Adultos	500 (280-800)	300 (115-570)	64 (24-120)	35 (5-125)

*Los números entre paréntesis corresponden a intervalos de confianza (IC) al 95%.

Tomado de Schauer U, Stemberg F, Rieger CH, et al: IgG subclass concentrations in certified reference material 470 and reference values for children and adults determined with the binding site reagents. Clin Chem 2003;49(11):1924–1929

TABLA C. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LINFOCITOS T Y B EN SANGRE PERIFÉRICA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

LINFOCITOS T Y B EN SANGRE PERIFÉRICA

Edad	Recuento de CD3 (linfocitos T totales)*,† (%)†			Recuento de CD19 (linfocitos B)*,† (%)†
	Recuento de CD4*,† (%)†	Recuento de CD8*,† (%)†		
0-3 meses	2,5-5,5 (53-84)	1,6-4 (35-64)	0,56-1,7 (12-28)	0,3-2 (6-32)
3-6 meses	2,5-5,6 (51-77)	1,8-4 (35-56)	0,59-1,6 (12-23)	0,43-3 (11-41)
6-12 meses	1,9-5,9 (49-76)	1,4-4,3 (31-56)	0,5-1,7 (12-24)	0,61-2,6 (14-37)
1-2 años	2,1-6,2 (53-75)	1,3-3,4 (32-51)	0,62-2 (14-30)	0,72-2,6 (16-35)
2-6 años	1,4-3,7 (56-75)	0,7-2,2 (28-47)	0,49-1,3 (16-3)	0,39-1,4 (14-33)
6-12 años	1,2-2,60 (6-76)	0,65-1,5 (31-47)	0,37-1,1 (18-35)	0,27-0,86 (13-27)
12-18 años	1-2,2 (56-84)	0,53-1,3 (31-52)	0,33-0,92 (18-35)	0,11-0,57 (6-23)
Adultos‡	0,7-2,1 (55-83)	0,3-1,4 (28-57)	0,2-0,9 (10-39)	

*Recuentos absolutos (número de células por microlitro $\times 10^{-3}$).

†Valores normales (percentiles de 10 a 90).

‡Tomado de Comans-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R, et al: Immunotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. *J Pediatr* 1997; 130(3):388-393

Tomado de Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, et al: Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112: 973-980.